

# РАЗРАБОТКА ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ КРИТЕРИЕВ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ

## У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ОСНОВЕ НОСИТЕЛЬСТВА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ

В статье приводятся данные наблюдения 114 больных с первичной артериальной гипертензией (АГ) II стадии по классификации ВОЗ (2008 г.) и развитием осложнений, связанных с нарушением в системе гемостаза в зависимости от национальной принадлежности больных (мордва-мокша, русские) и носительства полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Наряду с традиционными клинико-инструментальными исследованиями, проводилась идентификация полиморфных генотипов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). При анализе носительства полиморфных генотипов гена MTHFR выявлено достоверное преобладание промежуточных генотипов (в позиции 677 генотип СТ – 88%, в позиции 1298 генотип АС – 66%) независимо от национальной принадлежности больных АГ. Носительство «неблагоприятных» генотипов ТТ гена MTHFR позиции 677 преобладает у мужчин мордва-мокша (20%) по сравнению с больными русской национальности. В течение 3-летнего наблюдения 12% больных с АГ (6,9% мордва-мокша и 5,1% – русской национальности) перенесли острый инфаркт миокарда (ИМ) или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Кардиоваскулярные осложнения (ИМ/ОНМК) встречались в 1,5 раза чаще у больных мордовской национальности, чем у больных с АГ русской национальности. ИМ встречался в 3 раза чаще у мужчин мордва-мокша, чем у больных с АГ русской национальности. Носители «неблагоприятных» генотипов ТТ гена MTHFR в позиции 677 мужчины мордва-мокша с АГ в 100% получили осложнение в виде ИМ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ген метилентетрагидрофолатредуктазы, кардиоваскулярные осложнения, национальность, пол.

T.A. DEGAEVA, L.N. GONCHAROVA, I.V. SYCHEV  
N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk

### DEVELOPMENT OF ADDITIONAL CRITERIA FOR DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WHO ARE CARRIERS OF THE METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE GENE POLYMORPHISM

The article provides data on 114 patients with stage 2 primary arterial hypertension (AH) according to the WHO classification (2008) and the development of complications associated with hemostasis violations depending on the nationality of patients (Mordva-Moksha, Russians) and polymorphism methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene carrier state. Polymorphic genotypes were identified using polymerase chain reaction (PCR) along with traditional clinical and instrumental studies. The analysis of MTHFR gene polymorphic genotypes carriage showed a significant predominance of intermediate genotypes (88% – CT genotype at position 677, 66% – AC genotype at position 1298) regardless of nationality of patients with AH. The carriage of “unfavourable” TT genotypes of MTHFR gene at position 677 prevails in men of the Mordva-Moksha (20%) as compared with the patients of Russian nationality. During a 3-year follow-up, 12% of patients with AH (6.9% of Mordva-Moksha and 5.1% of Russian) suffered acute myocardial infarction (MI) or acute cerebrovascular accident (ACVA). Cardiovascular complications (MI/ACVA) developed 1.5 times more often in Mordva patients than in patients with AH of Russian nationality. IM occurred 3 times more often in Mordva-Moksha men than in patients with AH of Russian nationality. The Mordva-Moksha men with AH, who were carriers of the “unfavourable” TT genotypes of MTHFR gene at position 677, developed a complication in the form of MI in 100% cases.

**Keywords:** arterial hypertension, methylenetetrahydrofolate reductase gene, cardiovascular complications, nationality, sex.

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на разработку и внедрение в практическое здравоохранение национальных и клинических рекомендаций по диагностике и лечению больных артериальной гипертензией (АГ), статистика развития осложнений в Российской Федерации остается на высоком уровне [1, 2]. Повышенные цифры артериального давления (АД), нарушения в системе гемостаза у больных с АГ являются фак-

торами, приводящими к развитию фатальных и нефатальных осложнений. Поэтому АГ была и остается заболеванием, являющимся основным фоном развития осложнений, таких как инфаркт миокарда (ИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [3–5]. Данные осложнения снижают качество жизни больных, приводят к выраженной инвалидизации. Необходимо отметить и экономические затраты со стороны государства [3, 4, 6]. В патогенезе развития ИМ и ОНМК, наряду с нарушением

гемодинамических факторов, большую роль играют нарушения в системе гемостаза. При АГ повышенная склонность к тромбообразованию происходит за счет дисбаланса и активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Наиболее часто это связано с генетической предрасположенностью и, в частности, с носительством вариантов генотипов гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в позициях С677Т и А1298С [7]. При носительстве гомозиготного генотипа 677Т, а также при сочетании гетерозиготного генотипа АС гена MTHFR в позиции 1298 и гетерозиготного генотипа СТ гена MTHFR в позиции 677Т происходит повышение концентрации гомоцистеина в плазме крови и снижение уровня фолата [5, 8]. В литературных источниках представлено достаточное количество работ, где гомоцистеин оценивают как независимый модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [9–12] и, в частности, как фактор риска развития ишемической болезни сердца, ИМ, ОНМК [6, 7, 13, 14] вследствие влияния на гиперкоагуляцию и усиление процессов тромбогенеза [11, 14, 15]. Проводимые ранее исследования по программе «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Республике Мордовия» выявили пол-специфичные особенности носительства генотипов гена MTHFR у больных АГ в Республике Мордовия [16–18], характерные для лиц мужского пола мордовской национальности, но анализа развития осложнений у данной категории больных не проводилось.

Целью данной работы явился анализ прогностической значимости развития осложнений (инфаркта миокарда и нарушения мозгового кровообращения) у больных артериальной гипертензией в зависимости от носительства генотипов гена метилентетрагидрофолатредуктазы и национальной принадлежности больных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошло 114 пациентов АГ с II стадией по классификации ВНОК-2008 (АД  $\geq$  140/90 мм рт. ст.), проживающих на территории Zubovo-Полянского района Республики Мордовия и обратившихся в амбулаторно-поликлиническую сеть Центральной районной больницы и консультативную поликлинику Мордовской клинической больницы г. Саранска. Группу обследованных составили 49,0% больных АГ русской национальности и 51,0% больных АГ, относящихся к этнической группе мордва-мокша мордовской национальности. В каждой группе больных АГ русской и мордовской национальности отмечено преобладание больных женского пола (74 и 73%) по отношению к больным мужского пола. В исследование не включались больные с перенесенным инфарктом миокарда, нарушением мозгового кровообращения и нарушением ритма. Все больные с АГ наблюдались в течение 3 лет.

Группы были репрезентативны по возрастно-половому критерию, гемодинамическим, эхокардиографическим параметрам и показателям свертывающейся системы крови ( $p > 0,05$ ).

Средний возраст русских пациентов АГ ( $n = 56$ ) составил  $49,2 \pm 3,0$  года, средний уровень САД –  $164,7 \pm 25,3$  мм рт. ст., а ДАД –  $98,2 \pm 13,8$  мм рт. ст., средняя ЧСС составила  $80,2 \pm 12,1$  в минуту; средние показатели липидного спектра: ХС –  $5,2 \pm 0,7$  ммоль/л, ТГ –  $1,9 \pm 0,3$  ммоль/л, ЛПНП –  $2,8 \pm 0,7$  ммоль/л; средние показатели свертывающейся системы крови: ПТИ –  $90,9 \pm 8,5\%$ , фибриноген –  $3,8 \pm 0,73$  г/л, свертываемость –  $4,9 \pm 1,1$  мин, кровоточивость –  $1,7 \pm 0,8$  мин; средние показатели эхокардиографических параметров: ЛП –  $2,8 \pm 0,7$  см, КСР –  $2,7 \pm 0,7$  см, КДР –  $4,7 \pm 0,6$  см, ЗСЛЖ –  $1,3 \pm 0,1$  см, МЖП –  $1,3 \pm 0,2$  см, ФВ –  $56,6 \pm 6,1\%$ .

### ***В патогенезе развития ИМ и ОНМК, наряду с нарушением гемодинамических факторов, большую роль играют нарушения в системе гемостаза***

Средний возраст пациентов АГ мордовской национальности ( $n = 58$ ) составил  $49,7 \pm 3,8$  года, средний уровень САД –  $167,7 \pm 31,0$  мм рт. ст., ДАД –  $100,4 \pm 15,7$  мм рт. ст., средняя ЧСС –  $78,09 \pm 13,3$  в минуту, средние показатели липидного спектра: ХС –  $5,3 \pm 0,9$  ммоль/л, ТГ –  $1,9 \pm 0,3$  ммоль/л, ЛПНП –  $2,8 \pm 0,6$  ммоль/л; средние показатели свертывающейся системы крови: ПТИ  $94,0 \pm 7,7\%$ , фибриноген –  $3,9 \pm 0,7$  г/л, свертываемость –  $4,7 \pm 0,9$  мин, кровоточивость –  $1,4 \pm 0,6$  мин; средние показатели эхокардиографических параметров: ЛП –  $3,0 \pm 0,9$  см, ЗСЛЖ –  $1,1 \pm 0,1$  см, МЖП –  $1,2 \pm 0,1$  см, КСР –  $3,1 \pm 1,0$  см, КДР –  $5,0 \pm 0,7$  см, ФВ  $55,2 \pm 8,2\%$ .

Диагностика АГ, ее стадия проводилась на основании данных анамнеза, лабораторных и инструментальных методов исследования согласно принятой классификации АГ. Всем пациентам с АГ было проведено ЦДС сонных сосудов для выявления степени развития атеросклеротического процесса с расчетом индекса ТИМ или степени сужения атеросклеротической бляшки. Гемодинамически значимых изменений у обследованных пациентов выявлено не было. Наряду с традиционными клинико-инструментальными исследованиями, проводилась идентификация полиморфных генотипов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории ГБУЗ РМ «МРКБ».

У всех пациентов на проводимые исследования было получено информированное согласие.

Конечной точкой данного исследования явилось выявление развития осложнений, таких как инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения.

Контрольную группу составили 100 здоровых лиц, являющихся коренными жителями Zubovo-Полянского района, без клинических и лабораторно-инструментальных признаков сердечно-сосудистой патологии, относящихся к первой группе по диспансеризации населения и не имеющих в родстве первой линии родственников с АГ, ИМ, нарушением ОНМК. В данную группу вошли волонтеры мордовской ( $n = 50$ ) и русской ( $n = 50$ ) национальности – как мужского, так и женского пола, по возрастному критерию сопоставимые с больными АГ.

Статистическая обработка результатов выполнялась при помощи стандартного пакета прикладных программ StatSoft Statistica 10.0 (США). Количественные данные были представлены в виде среднearифметического значения ( $M$ ) и его стандартного отклонения ( $\pm SD$ ). Качественные значения отражены в виде абсолютных величин ( $n$ ) и процентных долей. Распределение частот генотипов всех исследованных полиморфных маркеров соответствовало уравнению Харди – Вайнберга. Для оценки достоверности различий количественных данных при нормальном распределении использовался критерий  $t$  – Стьюдента и ранговый  $U$ -критерий Манна – Уитни при ненормальном распределении. В качестве критерия согласия при проверке гипотез о распределении качественных признаков в группах определялся критерий  $\chi^2$  и отношение шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом (CI). Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью выявления групп риска у больных с АГ в плане прогнозирования развития осложнений, связанных с повышенным тромбообразованием, было проведено исследование по выявлению носительства вариантных генотипов гена MTHFR. При анализе распределения полиморфных генотипов гена MTHFR была выявлена наиболее частая встречаемость промежуточных генотипов как в позиции 677 (СТ генотип – 88%), так и в позиции 1298 (АС генотип 66%) независимо от гендерной и национальной принадлежности. В то же время отмечается пол-специфичность носительства неблагоприятных генотипов. Так, генотип ТТ гена MTHFR позиции 677 выявлен у 20% мужчин АГ мордва-мокша и у 2,5% женщин АГ русской национальности. Анализ распределения полиморфных вариантов гена MTHFR в позиции 677 у здоровых лиц с нормальным уровнем АД (АД < 130/80 мм рт. ст.) не выявил носительства «неблагоприятных» генотипов ни у лиц мужского или женского пола, ни в зависимости от национальной принадлежности. Носительство «неблагоприятного» генотипа СС гена MTHFR в позиции 1298 достоверно чаще встречалось у мужчин АГ русской (33,7%) и мордовской (27%) национальности по сравнению с женщинами АГ русской (19,2%) и мордовской (2,3%) национальности. У здоровых лиц с нормальным уровнем АД носительство генотипа СС гена MTHFR в позиции 1298 достоверно преобладало у лиц мордовской национальности – как у мужчин (27,3%), так и у женщин (14,7%), по сравнению со здоровыми лицами русской национальности (14,2 и 0% соответственно).

Для оценки влияния на повышенную склонность к тромбообразованию и возможного влияния на развитие тромбогенных осложнений у больных с АГ был проведен анализ  $X^2$  с вычислением отношения шансов, указывающий на повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Больные с АГ – носители промежуточного генотипа СТ гена MTHFR в позиции 677 – имеют OR, рав-

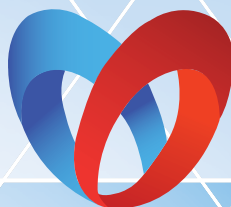
ный 4,05 (CI = 1,87–8,79) при  $\chi^2 = 14,73$  и  $p = 0,0006$ , что указывает на повышенный риск возможности развития осложнений, связанных с повышенным тромбообразованием: ИМ или ОНМК. При анализе склонности к данным осложнениям относительно национальной принадлежности больным с АГ было выявлено, что для лиц мордовской национальности – носителей генотипа СТ гена MTHFR в позиции 677 OR равен 14,4 (CI = 3,71–56.19) при  $\chi^2 = 6,35$  и  $p = 0,01$ , подтверждающим OR = 8,67 (CI = 1,39–53,85) при  $\chi^2 = 6,33$  и  $p = 0,04$  для мужчин АГ и OR = 13,00 (CI = 1,32–127,72) при  $\chi^2 = 10,36$  и  $p = 0,006$  для женщин АГ мордовской национальности.

При оценке распределения полиморфных вариантов гена MTHFR в позиции 1298 для выявления склонности к развитию осложнений, связанных с повышенным тромбообразованием, также проведен расчет отношения шансов, и было выявлено, что только для лиц мордовской национальности – носителей «неблагоприятного» генотипа СС имеется повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, где OR = 9,43 (CI = 1,10–81,01) при  $\chi^2 = 4,87$  и  $p = 0,03$  за счет больных мужского пола данной национальности, где OR = 10,57 (CI = 0,51–217,76) при  $\chi^2 = 5,89$  и  $p = 0,02$ .

С целью выявления критериев группы риска у больных с АГ в плане развития тромбогенных осложнений все больные наблюдались от момента начала исследования в течение трех лет. За время динамического наблюдения у 12% больных с АГ (4% мужчин и 8% женщин) в 7,8% случаев развился ИМ и 4,2% пациентов перенесли ОНМК. В группе больных с АГ, получивших осложнения, 6,9% были больные мордовской национальности и 5,1% – пациенты русской национальности. При рассмотрении количества осложнений в зависимости от общего числа больных с АГ относительно национальной принадлежности выявлено, что количество пациентов мордва-мокша, получивших осложнения, составило 14%, и 9% – пациенты русской национальности.

**При анализе распределения полиморфных генотипов гена MTHFR была выявлена наиболее частая встречаемость промежуточных генотипов как в позиции 677 (СТ генотип – 88%), так и в позиции 1298 (АС генотип 66%) независимо от гендерной и национальной принадлежности**

ИМ развился у троих пациентов АГ мужского пола национальности мордва-мокша – носителей «неблагоприятного» генотипа ТТ гена MTHFR в позиции 677, где у двух пациентов носительство генотипа ТТ (677) сочеталось с носительством генотипа АС гена MTHFR в позиции 1298 и у одного пациента выявлено сочетание носительства двух «неблагоприятных» генотипов ТТ и СС гена MTHFR в позиции 677 и 1298. Также ИМ развился у одного пациента мужского пола русской национальности с носительством сочетания гетерозиготных генотипов СТ (677) и АС (1298) гена MTHFR. В течение трех лет ИМ развился у четырех



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2018

25–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА | МОСКВА

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ  
МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 12

[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)

женщин с АГ мордовской национальности – носителей сочетания гетерозиготных генотипов гена MTHFR в позициях 677 (СТ) и 1298 (АС) и двух больных с АГ русской национальности с носительством «неблагоприятного» генотипа ТТ (677) и генотипа АС (1298) в одном случае и носительством сочетания гетерозиготных генотипов АС (677) и СТ (1298) во втором случае. ОНМК произошло у троих женщин с АГ русской национальности и одного пациента мужского пола мордовской национальности с носительством сочетания двух гетерозиготных генотипов СТ и АС гена MTHFR в позиции 677 и 1298.

Анализ развития осложнений относительно гендерной принадлежности обследованных больных АГ и наблюдаемых в течение трех лет указывает на более частую встречаемость развития ИМ по сравнению с ОНМК как в группе мужчин (80 и 20% соответственно), так и в группе женщин (66,6 и 33,3% соответственно). Что касается национальной принадлежности больных с АГ, в данном исследовании выявлено:

1. Кардиоваскулярные осложнения (ИМ/ОНМК) встречались в 1,5 раза чаще у больных мордовской национальности, чем у больных с АГ русской национальности.
2. Развитие инфаркта миокарда у больных с АГ мордовской национальности встречалось в 3 раза чаще

у мужчин и в 2 раза чаще у женщин по сравнению с частотой развития инфаркта миокарда у больных АГ русской национальности.

3. Выявлено наиболее частое носительство «неблагоприятного» генотипа ТТ у мужчин с АГ мордва-мокша (20%) по отношению к больным с АГ (0%) и здоровым лицам (0%) – представителям русской национальности.
4. У мужчин с АГ мордовской национальности – носителей «неблагоприятных» генотипов ТТ гена MTHFR в течение трех лет в 100% случаев развились осложнения в виде ИМ.

Таким образом, дополнительными критериями прогноза развития осложнений, связанных с повышенным тромбообразованием у больных с АГ, особенно характерных для пациентов мужского пола мордовской национальности, по данным проведенного исследования, может быть носительство сочетания промежуточного генотипа СТ или носительство ТТ генотипа гена MTHFR в позиции 677 в сочетании с носительством промежуточного генотипа АС гена MTHFR в позиции 1298.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в России. 2017: Стат. сб. Росстат. М., 2017. 170 с. [http://www.gks.ru/free\\_doc/doc\\_2017/zdrav17.pdf](http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf) (дата обращения: 04.04.2018), Healthcare in Russia. 2017: statistics digest of Rosstat. М., 2017. 170 p. [http://www.gks.ru/free\\_doc/doc\\_2017/zdrav17.pdf](http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf) (reference date: 04/04/2018).
2. Руководство по кардиологии в четырех томах. Т. 3: Заболевания сердечно-сосудистой системы (I). Под ред. акад. Е.И. Чазова. М.: Практика, 2014. 864 с. /Guide for cardiology in four volumes. T. 3: cardiovascular diseases (I). Edited by Acad. Chazov E.I. M.: Practice, 2014. 864 p.
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. Рекомендации по артериальной гипертензии 2007: текст, контекст и размышления. *Кардиология*, 2008, 2: 97-112. /Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Willewalde SV. Guidelines for arterial hypertension 2007: text, context and reflections. *Kardiologiya*, 2008, 2: 97-112.
4. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Гипертоническая болезнь: от А.Л. Мясникова до наших дней. *Кардиологический вестник*, 2010, 1: 5-11. /Chazova IE, Ratova LG. Hypertensive disease: since A.L. Myasnikov to the present day. *Kardiologichesky Vestnik*, 2010, 1: 5-11.
5. Chalmers J, Chapman N. Challenges for the prevention of primary and secondary stroke: the importance of lowering blood pressure and total cardiovascular risk. *Blood pressure*, 2001, 10: 344-351.
6. Kearney PM, Whelton ML, Reynolds K. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet*, 2005, 365(9455): 217-223. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1).
7. Markus HS, Alberts MJ. Update on genetics of stroke and cerebrovascular disease 2005. *Stroke*, 2006, 37(2): 288-290. doi: 10.1161/01.STR.0000200449.58684.8a.
8. Dekou V et al. The effect of the C677T and A1298C polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene on homocysteine levels in elderly men and women from the British regional heart study. *Atherosclerosis*, 2001, 154(3): 659-666. doi: 10.1016/S0021-9150(00)00522-0.
9. Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol*, 2000, 151: 862-77. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10791559>.
10. Dai X, Wiernek S, Evans JP, Runge MS. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction. *World J Cardiol*, 2016, 8(1): 1-23. doi: 10.4330/wjcv.v8.i1.1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26839654>.
11. Genser D. Homocysteine, vitamins, and restenosis after percutaneous coronary intervention. *Cardiovascular Reviews and Reports*, 2003, 24(5): 253-258. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/457621>.
12. Warren C. Emergent cardiovascular risk factor: Homocysteine. *Progress in Cardiovascular Nursing*, 2002, 17: 35-41. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/431273>.
13. Федин А.И. и др. Гипергомоцистеинемия как фактор риска инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт*, 2002, 6: 24-28. / Fedin AI. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Im. S.S. Korsakova. Insult*, 2002, 6: 24-28.
14. Abu-Amero KK, Wyngaard CA, Dzimiri N. Prevalence and role of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C<sup>3</sup>T and 1298 A<sup>3</sup>C polymorphisms in coronary artery disease in Arabs. *Arch Pathol Lab Med*, 2003, 127: 1349-1352. doi: <https://www.bmj.com/content/331/7524/1053/related>.
15. Alam MA et al. Association of polymorphism in the thermolabile 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and hyperhomocysteinemia with coronary artery disease. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2008, 310(1-2): 111-117. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18074111>.
16. Гончарова Л.Н., Дегаева Т.А. Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы у больных артериальной гипертензией в Республике Мордовия. Теоретические и прикладные аспекты современной науки: сб. науч. тр. по мат-лам Междунар. науч.-практ. конф. Белгород, 2014: 218-221. /Goncharova LN, Degayeva TA. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in patients with arterial hypertension in the Republic of Mordovia. Theoretical and applied aspects of modern science: collection of scientific papers on the materials of the International Scientific-Practical Conf. Belgorod, 2014: 218-221.
17. Гончарова Л.Н. и др. Изучение генов тромбогенеза у лиц артериальной гипертензией титульного населения Республики Мордовия. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2009, 8(4). /Goncharova LN. Study of thrombogenesis genes in persons with arterial hypertension who are the titular population of the Republic of Mordovia. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*, 2009, 8 (4).
18. Постнов А.Ю. и др. Изучение генетических маркеров тромбоза у лиц с артериальной гипертензией титульного населения Республики Мордовия. *Архив патологии*, 2009, 71(4): 34-36. Postnov AYU, et al. Study of thrombosis genetic markers in persons with arterial hypertension who are the titular population of the Republic of Mordovia. *Arkhiv Patologii*, 2009, 71 (4): 34-36.
19. Cappuccio F et al. Homocysteine levels in men and women of different ethnic and cultural background living in England. *Atherosclerosis*, 2002, 164(1): 95-102. doi: 10.1016/S0021-9150(02)00024-2.