

Неблагоприятные варианты генов метаболизма фолатов у пациентов с острым коронарным синдромом при не obstructивном коронарном атеросклерозе

Рябов В. В.^{1,2,3}, Гомбоева С. Б.¹, Лугачева Ю. Г.¹, Кулагина И. В.¹, Карпов Р. С.¹

Цель. Изучить частоту носительства неблагоприятных в отношении риска развития тромбофилии аллельных вариантов генов ферментов фолатного цикла и сывороточный уровень гомоцистеина, и оценить их влияние на развитие острого коронарного синдрома (ОКС) при не obstructивном коронарном атеросклерозе (НОКА).

Материал и методы. Материалом для изучения послужили результаты нерандомизированного, открытого, контролируемого исследования, NCT02655718, выполненного в 2015–2016 гг. в отделении неотложной кардиологии (ОНК). В выборку включены пациенты старше 18 лет с ОКС при НОКА, подтвержденным инвазивной коронарной ангиографией (КАГ). Лица, которым ранее проводилась реваскуляризация коронарных артерий, были исключены из исследования. Для включенных пациентов был проведен анализ генотипов по четырём полиморфным вариантам генотипов генов ферментов фолатного цикла: метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (677 C>T, 1298 A>C), метионинсинтетазы *MTR* (2756 A>G), метионинсинтетазы редуктазы *MTRR* (66 A>G). Определение генотипов проводили с использованием методов полимеразной цепной реакции и применением набора реагентов производства ООО «ДНК-Технология». Уровень гомоцистеина определяли иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов фирмы Axis (Великобритания) по стандартным методикам.

Результаты. В 2015–2016 гг. в ОНК с ОКС было госпитализировано 913 человек, из них 44 (4,8%) пациента с НОКА. В исследуемой выборке средний возраст больных составил 54±11 лет, доля мужчин 19 (68%). Среднее содержание гомоцистеина у обследованных пациентов — 12,2 (10,8; 13,6) мкмоль/л, у мужчин — 12,4 (11,5; 13,6), у женщин — 11,3 (9,5; 13,2). Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) зарегистрирована у 8 (18%) индивидов. У больных с ГГЦ медиана уровня гомоцистеина составила 22,8 (17,2; 25). При ГГЦ статистически значимо чаще наблюдалось повышение высокочувствительного С-реактивного белка, а также статистически значимо чаще диагностировался острый инфаркт миокарда (ОИМ). В исследуемой выборке уровень гомоцистеина не различался у больных с разной степенью стеноза коронарных артерий и был ассоциирован с возрастом, наследственностью, курением и носительством неблагоприятного гомозиготного полиморфного варианта генотипа ТТ гена *MTHFR* (677 C>T). При ОИМ статистически значимо чаще выявлялось носительство неблагоприятного генотипа ТТ *MTHFR* (677 C>T). Обращает внимание, что в группе без ГГЦ также выявлялось носительство неблагоприятных гомо- и гетерозиготных генотипов гена *MTHFR* (677 C>T). Предковая аллель С гена rs1801133 статистически значимо чаще встречалась при интактных коронарных артериях.

Заключение. В этом небольшом экспериментальном исследовании 96,6% пациентов с ОКС при НОКА были носителями неблагоприятных полиморфных вариантов генов метаболизма фолатов. При ОИМ статистически значимо чаще частота носительства неблагоприятной аллели Т гена rs1801133. Наличие этого генотипа ассоциировано с развитием ГГЦ, что соответствует данным литературы. Однако не всегда наличие аллельного варианта ТТ *MTHFR* (677 C>T) приводило к развитию ГГЦ. Увеличение уровня гомоцистеина плазмы прямо пропорционально связано с возрастом, наследственностью, курением и носительством генотипа ТТ rs1801133 и ассоциировано с увеличением риска развития ОИМ, что подтверждает ранее проведенные исследования.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):33–42
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-33-42

Ключевые слова: острый коронарный синдром, не obstructивный коронарный атеросклероз, тромбофилия, гипергомоцистеинемия.

Финансирование. Федеральная целевая программа «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы». Соглашение о предоставлении субси-

дии от 23.10.2017 г. № 14.601.21.0015 между Министерством образования и науки Российской Федерации и Томским НИМЦ, на выполнение научно-исследовательской работы по теме: «Разработка прогноза реализации приоритета научно-технологического развития, определенного пунктом 20в «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)» Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации». Уникальный идентификатор работ (проекта) RFMEFI60117X0015. Идентификатор государственного соглашения 0000000007417PE10002.

Конфликт интересов: не заявлен.

ID исследования. Исследование зарегистрировано ClinicalTrials.gov NCT02655718 (NOCA).

Благодарности. Хотелось бы поблагодарить заведующего отделением неотложной кардиологии Сергея Витальевича Демьянова, врачей анестезиологов-реаниматологов группы реанимации и интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии за участие в лечении пациентов включенных в анализ: Столяров Валерий Алексеевич, Шароварников Сергей Иванович, Васильев Андрей Геннадьевич, Пантелеев Олег Олегович, Шурупов Владимир Сергеевич, Зимин Илья Александрович, Слободянский Вадим Юрьевич, Петренко Евгений Викторович, Шиканков Валерий Алексеевич, Аникин Денис Юрьевич.

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ² ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск; ³ Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия.

Рябов В. В. — д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии, в.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329, Гомбоева С. Б.* — аспирант отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-1453-0753, Лугачева Ю. Г. врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0002-5417-1038, Кулагина И. В. — к.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0002-6147-0060, Карпов Р. С. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель, ORCID: 0000-0002-7011-4316.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
gomboevasayana@gmail.com

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ГГЦ — гипергомоцистеинемия, ЗКК — замедление коронарного кровотока, КАГ — коронарная ангиография, КФК-МВ — креатинфосфокиназы — МВ, МНО — международное нормализованное отношение, MTR — метионинсинтетаза, MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза, MTRR — метионинсинтетаза редуктаза, НОКА — не obstructивный коронарный атеросклероз, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСnST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОНК — отделение неотложной кардиологии, РФМК — растворимые комплексы мономеров фибрина, СКА — стенозирующий коронарный атеросклероз, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СРБ — С-реактивный белок.

Рукопись получена 12.03.2018

Рецензия получена 04.04.2018

Принята к публикации 11.04.2018

Unfavorable variants of folate metabolism genes in patients with acute coronary syndrome in non-obstructive coronary atherosclerosis

Ryabov V.V.^{1,2,3}, Gomboeva S.B.¹, Lugacheva Yu. D.¹, Kulagina I.B.¹, Karpov R. P.¹

Aim. To study the occurrence of allelic variants of folate cycle enzymes' genes, which are unfavorable with respect to the risk of thrombophilia, to analyze the serum level of homocysteine, and to assess their impact on the development of acute coronary syndrome (ACS) in non-obstructive coronary atherosclerosis (NOCA).

Material and methods. The material for the study was the results of a non-randomized, open, controlled conduct research, NCT02655718, conducted in 2015-2016 in the emergency cardiology department. The sampling included patients older than 18 years with ACS and NOCA, confirmed by invasive coronary angiography (ICAG). Patients who had previously undergone coronary artery revascularization were excluded from the study. We analyzed four polymorphic genotypes of folate cycle enzyme genes of included patients: methylene-tetrahydro-folate-reductase *MTHFR* (677 C>T, 1298 A>C), methionine synthetase *MTR* (2756 A>G), methionine synthetase reductase *MTRR* (66 A>G). Determination of genotypes was performed using the methods of polymerase chain reaction and the use of a set of reagents produced by ООО "DNK-Tekhnologiya". The level of homocysteine was determined by the enzyme immunoassay technique using Axis (UK) set of instruments for diagnosis and standards methods.

Results. In 2015-2016 913 patients with ACS were hospitalized in emergency cardiology department; 44 (4.8%) were patients with NOCA. The mean age was 54±11 years (68% men). Mean level of homocysteine in the examined patients was 12,2 (10,8; 13,6) μmol/l, in men — 12,4 μmol/l (11,5; 13,6), in women — 11,3 μmol/l (9,5; 13,2). Hyperhomocysteinemia (HHC) was registered in 8 (18%) individuals. The median level of homocysteine in patients with HHC was 22,8 (17,2; 25). An increase in the ultra-sensitive C-reactive protein and diagnosing of acute myocardial infarction (AMI) were more common in patients with HHC. The level of homocysteine did not differ in patients with various degrees of coronary artery stenosis; it was associated with age, hereditary background, smoking and the carriage of an unfavorable homozygous polymorphic variant of the TT genotype *MTHFR* gene (677 C>T). The carriage of the unfavorable TT genotype *MTHFR* (677 C>T) was statistically significantly more common in patients with AMI. The carriage of unfavorable homo- and heterozygous genotypes of the *MTHFR* gene (677 C>T) in the group without HHC was also detected. The ancestral allele C of the rs1801133 gene was statistically significantly more common in intact coronary arteries.

Conclusion. In this study 96,6% of patients with ACS and NOCA were carriers of unfavorable polymorphic variants of folate metabolism genes. The carriage frequency of unfavorable T allele of rs1801133 gene is statistically significantly more common in patients with AMI. The presence of this genotype is associated with the development of HHC, which is equivalent of literature data. However, the presence of the allelic variant of TT *MTHFR* (677 C>T) did not always lead to the development of HHC. An increase in plasma homocysteine levels is directly proportional to age,

hereditary background, smoking, and carriage of the TT rs1801133 genotype. It is also associated with an increased risk of AMI, which confirms previous studies.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):33–42

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-33-42>

Key words: acute coronary syndrome, non-obstructive coronary atherosclerosis, thrombophilia, hyperhomocysteinemia.

Funding. Federal special purpose program of "Research and development in priority growth areas of science and technology sector in Russia for 2014-2020." Agreement on granting of a subsidy dated October 23, 2017 No. 14.601.21.0015 between the Ministry of Education and Science of the Russian Federation and Tomsk National Research Medical Center, to carry out research work on the subject: "Forecasting for the implementation of the priority of science and technology development as defined in paragraph 20b of the "Transition to personalized medicine, high-tech health care and health-saving technologies, including through the rational use of drugs (primarily antibacterial)" of Strategy for science and technology development of the Russian Federation". The unique identifier of project RFMEFI60117X0015. The state agreement identifier is 0000000007417PE10002.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Trial ID. The study is registered ClinicalTrials.gov NCT02655718 (NOCA).

Acknowledgements. We would like to thank the head of Department of emergency cardiology Sergey V. Demyanov, doctors of anaesthesiology-reanimatology group of reanimation and intensive therapy Department of the emergency cardiology for the treatment of patients included in the analysis: Stolyarov V.A., Sharovarnikov S.I., Vasiliev A.G., Panteleev O.O., Shurupov V.S., Zimin I.A., Slobodianskii V. Yu., Petrenko E.V., Shikankov V. A., Anikin D. Yu.

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre of RAS, Tomsk; ²Siberian State Medical University (SSMU), Tomsk; ³National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia.

Ryabov V.V. ORCID: 0000-0002-4358-7329, Gomboeva S.B. ORCID: 0000-0002-1453-0753, Lugacheva Yu. D. ORCID: 0000-0002-5417-1038, Kulagina I.B. ORCID: 0000-0002-6147-0060, Karpov R. P. ORCID: 0000-0002-7011-4316.

Received: 12.03.2018 **Revision Received:** 04.04.2018 **Accepted:** 11.04.2018

Острый коронарный синдром (ОКС) при интактных коронарных артериях или стенозе менее 50% по данным инвазивной коронарной ангиографии (КАГ) представляет гетерогенную группу заболеваний [1-3]. Согласно проведенным мета-анализам частота его встречаемости составляет 1-14% [1-3]. В настоящее время остаются вопросы, касающиеся особенностей механизмов развития данного синдрома [1, 3]. Одной из возможных причин развития ОКС при необструктивном коронарном атеросклерозе (НОКА) является гипергомоцистеинемия (ГГЦ).

Более 80 клинических и эпидемиологических исследований подтвердили, что ГГЦ является новым независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) наряду с традицион-

ными факторами у больных с атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Увеличение содержания гомоцистеина в крови оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов и стимулирует тромбообразование [4]. Частота встречаемости ГГЦ в общей популяции составляет 5-10% [5], у пожилых эти показатели выше и составляют 30-40% [5]. У больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) при стенозирующем коронарном атеросклерозе (СКА) уровень гомоцистеина выше референтных значений в 75% случаев [6]. Распространенность ГГЦ у больных с ОКС и ОИМ при НОКА в литературе не описана.

Одна из причин увеличения концентрации гомоцистеина крови — снижение активности ферментов,

обусловленное наследственными дефектами — ферментопатиями, которые кодируются генами *MTHFR* 677 C>T, *MTHFR* 1298 A>C, *MTRR* 66 A>G и *MTR* 2756 A>G. По результатам ранее проведенных исследований, выявлено увеличение риска развития венозных и артериальных тромбозов, а также увеличение риска развития ИБС, ОИМ при носительстве неблагоприятных полиморфизмов генов rs1801133 и rs1801131 [7-9]. В другом исследовании не обнаружены эти связи [10]. Данные о связи полиморфизмов генов в развитии ССЗ противоречивы, что не позволило сформулировать рекомендации по первичной и вторичной медикаментозной профилактике ГГЦ, и требуют дальнейшего исследования.

Помимо генетического фактора распространенность ГГЦ варьируется в зависимости от географического, этнического и социального статуса, что обуславливает образ жизни и диетические привычки населения [11]. Дефицит витаминов B6, B12 и фолиевой кислоты в потребляемой пище может блокировать один из основных путей обмена гомоцистеина, что приводит к ГГЦ [4]. В связи с этим, проводятся исследования по гомоцистеин-снижающей витаминотерапии. Результаты исследований противоречивы и требуют дальнейшего накопления материалов [5, 12].

Несмотря на большое количество исследований, проведенных за последние десятилетия, нет четких рекомендаций для скрининг-диагностики носительства неблагоприятных полиморфных вариантов генотипов генов метаболизма фолатов у больных при ОИМ. Данные об эффективности гомоцистеин-снижающей витаминотерапии противоречивы [13]. Исследований по частоте встречаемости ГГЦ и носительству полиморфных вариантов генов метаболизма фолатов, ответственных за развитие тромбозов, при ОКС у больных с НОКА не проводилось. Распространенность ГГЦ при НОКА не изучена, ее значение в развитии ОКС неизвестно.

Цель исследования — изучить частоту носительства неблагоприятных в отношении риска развития тромбофилии неблагоприятных аллельных вариантов генов ферментов фолатного цикла и сывороточный уровень гомоцистеина, и оценить их влияние на развитие ОКС при НОКА.

Материал и методы

Материалом для изучения послужили результаты нерандомизированного, открытого, контролируемого исследования, NCT02655718, выполненного в 2015-2016 гг в отделении неотложной кардиологии (ОНК). В выборку включены пациенты старше 18 лет с ОКС при НОКА, подтвержденным инвазивной (КАГ). Лица, которым ранее проводилась реваскуляризация коронарных артерий, были исключены из исследования.

Для включенных пациентов на базе клинико-диагностической лаборатории проводился анализ генотипов по 4 полиморфным вариантам генотипов генов ферментов фолатного цикла: *MTHFR* (677 C>T), (1298 A>C), *MTR* (2756 A>G), *MTRR* (66A>G), для которых ранее была показана ассоциация с риском развития тромбозов. Определение генотипов проводили с использованием методов полимеразной цепной реакции и применением набора реагентов производства ООО “ДНК-Технология”.

Уровень гомоцистеина определяли иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов фирмы Axis (Великобритания) по стандартным методикам. За верхнюю границу гомоцистеина принимали 15,0 мкмоль/л, за нижнюю границы нормы — 5 мкмоль/л. В исследовании было изучено среднее содержание гомоцистеина, частота встречаемости ГГЦ в анализируемых группах.

Гемостазиологическое исследование крови включало определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), уровня фибриногена, Д-димера, растворимых комплексов мономеров фибрина (РФМК), протромбинового времени, представленного в форме международного нормализованного отношения (МНО).

Отягощенная наследственность по ССЗ определялась как наличие у кого-либо из родственников первой степени родства (отец, мать, брат, сестра) ОИМ или других ССЗ в молодом возрасте (для мужчин — до 55 лет, а для женщин — до 65 лет) [14].

Пациенты разделены на группы в зависимости от наличия подъема сегмента ST на электрокардиограмме при поступлении: 1 — ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), 2 — ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). ГГЦ определялась, как повышение концентрации гомоцистеина плазмы крови более 15 мкмоль/л. В зависимости от уровня гомоцистеина плазмы пациенты распределены в 2 группы: 1 — с ГГЦ, 2 — без ГГЦ (неГГЦ). В зависимости от причин развития ОКС выделены три группы: 1 — ишемические, 2 — воспалительные и 3 — другие. В зависимости от степени атеросклеротического поражения коронарных артерий по инвазивной коронарной ангиографии выборка разделена на три группы: 1 — пациенты с интактными коронарными артериями, 2 — со стенозом ≤30%, 3 — со стенозом ≤50%.

Замедление коронарного кровотока (ЗКК) определяли по данным инвазивной КАГ как медленное антеградное прохождение контрастного вещества в коронарном артериальном русле при отсутствии стеноза или спазма эпикардиальной коронарной артерии, определяемое по шкале кровотока TIMI, равное 2, или количество кадров TIMI >27 [15].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10. Сравнение частот генотипов между исследованными выборками прово-

Таблица 1

Частота встречаемости факторов риска развития ССЗ

	Всего	ОКСиСТ	ОКСбнСТ	p
Количество больных, n (%)	44 (100)	23 (52)	21 (48)	p>0,05
Мужчины, n (%)	30 (68)	14 (61)	16 (76)	
Средний возраст, Ме [Q1;Q3]	56 (47,5;59,5)	56 (46;60)	56 (50;59)	
Гипертоническая болезнь, n (%)	32 (73)	16 (69)	16 (76)	
Дислипидемия, n (%)	32 (72)	15 (65)	17 (81)	
Ожирение, n (%)	13 (30)	5 (22)	8 (38)	
Наследственность, n (%)	20 (45)	12 (52)	8 (38)	
Курение, n (%)	25 (57)	12 (52)	13 (61)	
Сахарный диабет, 2 тип, n (%)	9 (20)	5 (22)	4 (19)	
ХБП, n (%)	1 (2)	1 (4)	0	
СКФ, Ме [Q1;Q3] (мл/мин/1,73 м ²)	72 (63;81)	68 (61;84)	74 (66;78)	
Периферический атеросклероз, n (%)	32 (72)	16 (70)	16 (77)	
Стенокардия в анамнезе, n (%)	20 (45)	10 (43)	10 (48)	
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (5)	0	2 (10)	
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	4 (9)	1 (4)	3 (14)	
Врожденный порок сердца, n (%)	3 (7)	1 (4)	2 (10)	

Сокращения: ХБП — хроническая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2

Лабораторные показатели крови

Общий анализ крови					
	Норма	Все пациенты	ОКСиСТ	ОКСбнСТ	p
Гемоглобин, Ме [Q1;Q3], г/л	120-140	143 [131;156]	144 [134;156]	141 [130;154]	p>0,05
Эритроциты, Ме [Q1;Q3], x10 ¹² /л	3,9-4,7	4,9 [4,4;5,3]	4,8 [4,3;5,3]	4,9 [4,5;5,1]	
Гематокрит, Ме [Q1;Q3], %	36-42	41,5 [38;45]	42 [39;45,6]	40,9 [36,8;44,3]	
Лейкоциты, Ме [Q1;Q3], x10 ⁹ /л	4-9	8,4 [7,2;10,3]	8,7 [7,2;11,4]	8,1 [7,9;5]	
Тромбоциты, Ме [Q1;Q3], x10 ⁹ /л	180-350	247 [204;274,5]	247 [204;274]	246 [204;275]	
Биохимический анализ крови					
Глюкоза, Ме [Q1;Q3], ммоль/л,	3,3-6,1	7,1 [5,9;8]	7,5 [5,8;9,1]	6,4 [5,9;7,3]	p>0,05
Мочевина, Ме [Q1;Q3], ммоль/л	2,2-7,2	5,45 [4,5;6,6]	5 [4,3;6,4]	5,6 [4,6;6,8]	
Креатинин, Ме [Q1;Q3], мкмоль/л	59-104	87,5 [77,5;101,5]	86 [78;102]	89 [77;101]	
Холестерин, Ме [Q1;Q3], ммоль/л	Менее 2,5	4,3 [3;5]	4,5 [3,5;5]	4,2 [3,3;5,1]	
Триглицериды, Ме [Q1;Q3], ммоль/л	Менее 1,7	1,38 [1,09;2,02]	1,7 [1,2;2,1]	1,3 [0,99;1,9]	
КФК-MB, Ме [Q1;Q3], ед./л	До 25	22,5 [13,5;38,5]	32 [18;61]	16 [12;30]	p=0,022656
СРБ, Ме [Q1;Q3], мг/л	0-10	7 [5;31]	18 [7;70]	6 [5;7]	p=0,007
Гомоцистеин, Ме [Q1;Q3], мкмоль/л	5-15	12,2 [10,8;13,6]	11,7 [10,4;13,9]	12,4 [11,5;13,5]	p>0,05
ГГЦ, n (%)		8 (18)	5 (22)	3 (14)	p>0,05
Коагулограмма					
Фибриноген, Ме [Q1;Q3], г/л	2-4,8	3,02 [2,6;4,28]	3,2 [2,7;5,1]	3 [2,6;3,6]	p>0,05
РФМК, Ме [Q1;Q3], мг %	0-4,5	4,75 [2,6;4,3]	5,5 [4,25;9,5]	3,5 [3;5]	p=0,018
МНО, Ме [Q1;Q3], отн. ед.	0,85-1,15	1,1 [1;1,2]	1,1 [1,06;1,15]	1 [0,98;1,1]	p>0,05
АЧТВ, Ме [Q1;Q3]	25,4-36,9	38,6 [31,8;62,4]	36,7 [30;54]	43 [31,8;86]	
Число пациентов с “+” Д-димером, n (%)	Менее 250	10 (23)	5 (50)	5 (50%)	

дили, используя точный критерий Фишера, непараметрические критерии Манна-Уитни и Крускала-Уоллиса. Проводился множественный регрессионный и логистический анализ данных. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. При описании количественных данных использовались

Ме (Q1;Q3), где Ме — медиана, Q1;Q3 — нижний и верхний квартили, соответственно. Для качественных показателей указывали n (%), где n — абсолютное число, % — относительная величина в процентах.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики

Таблица 3

Лабораторные показатели крови у пациентов с ГГЦ и не ГГЦ

	Все пациенты	ГГЦ	Не ГГЦ	P
Число пациентов, n (%)	44 (100)	8 (18)	36 (82)	p>0,05
Гемоглобин, Ме [Q1;Q3], г/л	143 [131;156]	153 [120;169]	143 [132;152]	
Гематокрит, Ме [Q1;Q3], %	41,5 [38;45]	45,5 [36;49,7]	41,5 [38,4; 43,7]	
Эритроциты, Ме [Q1;Q3], $\times 10^{12}/л$	4,9 [4,4;6,3]	4,9 [3,9;5,7]	4,9 [4,5; 5,2]	
Тромбоциты, Ме [Q1;Q3], $\times 10^9/л$	247 [204;274,5]	204 [195,5;234]	256 [218,5;277,5]	
Лейкоциты, Ме [Q1;Q3], $\times 10^9/л$	8,4 [7,2;10,3]	8,7 [7,5;12,6]	8,4 [7;10,3]	
Фибриноген, Ме [Q1;Q3], г/л	3,02 [2,6;4,28]	3,8 [2,6;5,3]	3 [2,6;4]	
РФМК, Ме [Q1;Q3], мг %	4,75 [3,5; 7,5]	9 [6;11]	4,5 [3,5;6,0]	
АЧТВ, Ме [Q1;Q3]	38,6 [31,8; 62,4]	35,2 [30,8;41,6]	44 [31,8;67]	
МНО, Ме [Q1;Q3], отн. ед.	1,1 [1;1,2]	1 [0,97;1,13]	1,1 [1,05;1,15]	
Число пациентов с "+" Д-димер менее 250 нг/мл, n (%)	10 [23]	3 [30]	7 [70]	p=0,0124
СРБ, Ме [Q1;Q3], мг/л	7 [5;31]	34 [16;107]	7 [5;15]	
Глюкоза, Ме [Q1;Q3], ммоль/л	7,1 [5,9;8]	7 [5,8;8,3]	7,1 [5,9;8]	p>0,05
Мочевина, Ме [Q1;Q3], ммоль/л	5,5 [4,5;6,6]	6,6 [5,8;8,3]	5 [4,4;5,9]	
Креатинин, Ме [Q1;Q3], мкмоль/л	87,5 [77,5;101,5]	91 [86,5;100,5]	85,5 [75;101]	

Таблица 4

Степень стеноза коронарных артерий

	Все пациенты	1 группа	2 группа	3 группа	P
Всего, n (%)	44 (100)	30 (68)	10 (23)	4 (7)	p>0,05
Интakтные коронарные артерии, n (%)	25 (57)	16 (53) (64)	6 (60) (24)	3 (75) (12)	
Стеноз <30%, n (%)	12 (27)	9 (30)	3 (30)	0	
Стеноз <50%, n (%)	7 (16)	5 (17)	1 (10)	1 (25)	
ЗКК, n (%)	28 (64)	22 (73)	4 (40)	2 (50)	
Вазоспазм, n (%)	1 (2)	0	1 (10)	0	
Интрамуральный ход артерии/мышечный мостик, n (%)	1 (2)	1 (3)	0	0	

(Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом НИИ кардиологии, Томского НИМЦ РАН, протокол № 139 от 18.11.2015г. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

В 2015–2016гг в ОНК с ОКС было госпитализировано 913 человек, из них 44 (4,8%) пациента с НОКА. В исследуемой выборке средний возраст больных составил 54 ± 11 лет, доля мужчин 19 (68%). Представители русской национальности составили 96%, армяне — 2% и корейцы — 2%. Частота встречаемости основных факторов риска развития ССЗ при ОКСпСТ/ОКСбпСТ представлена в таблице 1 и сопоставима в обеих группах.

В группах с ОКСпСТ и ОКСбпСТ пациенты не различались по показателям общего анализа крови, уровню холестерина и триглицеридов. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была незначительно снижена в обеих группах. Уровень С-реактивного белка (СРБ), креатинфосфокиназы — МВ (КФК-

МВ), РФМК при поступлении был статистически значимо выше у больных с ОКСпСТ (табл. 2).

Среднее содержание гомоцистеина у обследованных пациентов — 12,2 (10,8;13,6) мкмоль/л, у мужчин — 12,4 (11,5;13,6), у женщин — 11,3 (9,5;13,2). ГГЦ зарегистрирована у 8 (18%) индивидов. По частоте встречаемости ГГЦ группы ОКСпСТ/ОКСбпСТ не различались ($p>0,05$). У больных с ГГЦ медиана уровня гомоцистеина составила 22,7 мкмоль/л (17,2;25). При ГГЦ статистически значимо чаще наблюдалось повышение высокочувствительного СРБ ($p=0,0124$). По остальным лабораторным показателям крови группы с ГГЦ/не ГГЦ сопоставимы (табл. 3). У пациентов из группы ГГЦ (табл. 3) статистически значимо чаще диагностировался ОИМ. В исследуемой выборке уровень гомоцистеина не различался у больных с разной степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Обращает внимание, что в группе больных с ОИМ и нестабильной стенокардией определялись как интактные коронарные артерии, 16 (53%), так и невыраженный коронарный атеросклероз, 14 (47%). При миокардитах нестенозирующий коронарный атеросклероз выявлялся в 40% случаев, в остальных 60% —

Таблица 5

Распределение частот полиморфных вариантов генотипов при ишемических, воспалительных и других причинах развития ОКС

Ген	SNP	Генотип	Все		1 Ишемические		2 Миокардит		3 Другие		p
			N	%	N	%	N	%	N	%	
MTHFR	677 C>T, rs1801133	C/C	18	0,409	11	0,367	5	0,5	2	0,5	p>0,05
		C/T	21	0,477	14	0,833	5	0,5	2	0,5	
		T/T	5	0,114	5	0,167	0	0	0	0	
MTHFR	1298 A>C, rs1801131	A/A	23	0,523	16	0,533	3	0,3	4	0,1	
		A/C	16	0,364	11	0,367	5	0,5	0	0	
		C/C	5	0,114	3	0,10	2	0,2	0	0	
MTR	2756 A>G, rs1805087	A/A	32	0,727	22	0,733	8	0,8	2	0,5	
		A/G	9	0,205	6	0,20	1	0,1	2	0,5	
		G/G	3	0,068	2	0,067	1	0,1	0	0	
MTRR	66A>G, rs1801394	A/A	7	0,159	5	0,167	0	0	2	0,5	
		A/G	21	0,477	13	0,433	7	0,7	1	0,25	
		G/G	16	0,364	12	0,4	3	0,3	1	0,25	

Таблица 6

Распределение частот полиморфных вариантов генотипов генов метаболизма фолатов в зависимости от степени стеноза коронарных артерий

Ген	SNP	Генотип	Интактные		Менее 30%		Менее 50%		p
			N	%	N	%	N	%	
MTHFR	677 C>T, rs1801133	C/C	13	0,52	5	0,417	0	0	p=0,04686
		C/T	9	0,36	11	0,50	6	0,857	
		T/T	3	0,12	1	0,083	1	0,143	
MTHFR	1298 A>C, rs1801131	A/A	14	0,56	5	0,416	4	0,571	p>0,05
		A/C	9	0,36	4	0,333	3	0,43	
		C/C	2	0,08	3	0,25	0	0	
MTR	2756 A>G, rs1805087	A/A	17	0,68	10	0,833	5	0,714	
		A/G	7	0,28	1	0,083	1	0,143	
		G/G	1	0,04	1	0,083	1	0,143	
MTRR	66A>G, rs1801394	A/A	5	0,2	1	0,083	1	0,143	
		A/G	10	0,4	6	0,5	5	0,714	
		G/G	10	0,4	5	0,417	1	0,143	

интактные коронарные артерии. Группы 1, 2 и 3 не различались в зависимости от степени стеноза коронарных артерий (табл. 4).

При пошаговом включении факторов сердечно-сосудистого риска: пола, возраста, наследственности, курения, злоупотребления алкоголем, наркомании; показателей общего анализа крови: уровня гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, тромбоцитов, лейкоцитов; биохимического анализа крови: глюкозы, мочевины, креатинина, печеночных ферментов, кардиоспецифических ферментов, СРБ; коагулограммы: АЧТВ, РФМК, МНО, Д-димера; носительства неблагоприятных гомо- и гетерозиготных полиморфных вариантов исследуемых генов, результатов инвазивной КАГ в множественный регрессионный анализ получено уравнение, в котором уровень гомоцистемина плазмы ассоциирован с возрастом, наследственностью, курением и носительством неблагоприят-

ного гомозиготного полиморфного генотипа ТТ гена *MTHFR* (677 C>T):

Гомоцистеин = 0,162744 x возраст + 3,477164 x наследственность + 8,607434 x ТТ *MTHFR* 677 (C>T) + 3,527954 x курение,

где свободный член исключен ввиду статистической незначимости.

В группе 1 ОКС (табл. 5) частота встречаемости неблагоприятных гомо- и гетерозиготных полиморфных вариантов генотипов генов rs1801133, rs1805087 и гомозиготы GG гена rs1801394 выше, чем у больных во 2-й и 3-й группе, однако различия статистически незначимые, что, вероятнее всего, связано с малым объемом выборки. Обращает внимание, что больные с миокардитом также являются носителями неблагоприятных гетерозиготных генотипов гена rs1801133 и гомо- и гетерозиготных аллелей генов rs1801131, rs1805087 и rs1801394. Группы 1-3 в зависимости

Таблица 7

Распределение частот полиморфных вариантов генотипов генов метаболизма фолатов в группах с ГГЦ/не ГГЦ

Ген	SNP	Генотип	ГГЦ, n	%	Не ГГЦ, n	%	p
<i>MTHFR</i>	677 C>T, rs1801133	C/C	4	0,50	14	0,389	p>0,05 0,03181 0,03486
		C/T	1	0,125	20	0,556	
		T/T	3	0,375	2	0,056	
<i>MTHFR</i>	1298 A>C, rs1801131	A/A	6	0,75	17	0,472	p>0,05
		A/C	1	0,125	15	0,416	
		C/C	1	0,125	4	0,111	
<i>MTR</i>	2756 A>G, rs1805087	A/A	7	0,875	25	0,694	
		A/G	2	0,125	8	0,222	
		G/G	0	0	3	0,083	
<i>MTRR</i>	66A>G, rs1801394	A/A	1	0,125	6	0,167	
		A/G	3	0,375	18	0,50	
		G/G	4	0,50	12	0,33	

от причин развития ОКС сопоставимы по частоте носительства генотипов генов метаболизма фолатов (табл. 5). Статистически значимых различий в частоте встречаемости неблагоприятных полиморфных вариантов генотипов в группе ОКСпST и ОКСбпST не выявлено. У больных с ОИМ статистически значимо чаще выявлялось носительство неблагоприятного генотипа TT *MTHFR* 677 (C>T) (p=0,03914).

По данным логистического анализа составлено уравнение, в котором увеличение уровня гомоцистеина крови ассоциировано с увеличением риска развития ОИМ:

$$Y_{\text{ОИМ}} = e^{3,871659 + 4,2x} / (1 + e^{3,871659 + 4,2x}),$$

где $P_{\text{ОИМ}}$ — вероятность развития ОИМ, x — уровень гомоцистеина плазмы крови.

Предковая гомозиготная аллель С гена rs1801133 статистически значимо чаще встречалась при интактных коронарных артериях (табл. 6). Частота встречаемости неблагоприятных гетеро- и гомозигот гена rs1801133, гетерозиготы rs1801394 и гомозиготы rs1805087 у больных со стенозом менее 50% выше, чем при интактных КА или стенозе <30%, однако различия статистически не значимы. При интактных коронарных артериях преобладают носители непатогенных гомозиготных генотипов исследуемых генов и неблагоприятных гетерозигот генов rs1801131 и rs1805087. При стенозе <30% преобладают неблагоприятные гомозиготы генов rs1801131 и rs1801394 (табл. 6).

В группе больных с ГГЦ статистически значимо чаще регистрировалось носительство неблагоприятной гомозиготной аллели Т гена *MTHFR* 677. Обращает внимание, что в группе неГГЦ также выявлялось носительство неблагоприятных гомо- и гетерозиготных генотипов гена *MTHFR* (677 C>T). По другим исследуемым генам группы ГГЦ и неГГЦ сопоставимы (табл. 7).

На основании изучения 4 полиморфных вариантов 4 генов ферментов фолатного цикла, было уста-

новлено, что 43 (96,6%) индивида с НОКА имели, как минимум, один гомозиготный или гетерозиготный по неблагоприятным аллелям генотип генов ферментов фолатного цикла. Статистически значимых различий в частоте носительства полиморфных аллельных вариантов генов в зависимости от пола и национальности не выявлено.

Неблагоприятные гетерозиготные варианты генотипов генов фолатного обмена выявлены у 37 (84%) пациентов, в том числе сочетание 3 SNP у 7 (16%) индивидов; 2 SNP — у 16 (36%), 1 SNP — у 14 (32%). У 7 (16%) пациентов не определялось гетерозиготных генотипов генов ферментов фолатного обмена, предрасполагающих к развитию тромбозов. Как минимум, один неблагоприятный гомозиготный вариант генотипа генов ферментов фолатного цикла зарегистрирован у 26 (59%) исследованных больных, в т.ч. у трех (7%) индивидов выявлено сочетание 2 SNP.

Статистически значимых различий в частоте встречаемости неблагоприятных полиморфных вариантов генотипов ферментов фолатного цикла в зависимости от пола не выявлено (p>0,05).

При поступлении все больные получали стандартную терапию ОКС согласно национальным рекомендациям: двойную дезагрегантную терапию (100%), бета-адреноблокаторы 26 (90%), статины 27 (93%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента 18 (62%) или сартаны 5 (17%), нефракционированный гепарин 24 (83%), с последующим переводом на низкомолекулярные гепарины 23 (79%). После дообследования ривароксабан назначался 2 (7%), дабигатрана этексилат — 4 (14%), апиксабан — 1 (3%), варфарин 6 (21%).

Обсуждение

Частота встречаемости ОКС при НОКА составила 4,8%, что не превышает таковую по литературным данным [1, 2]. Состояние тромботической готовно-

Таблица 8

**Распределение частот генотипов генов ферментов фолатного цикла
у пациентов с ОКС и НОКА и в европейской популяции**

Ген	SNP	Генотип	Частота в исследуемой группе		Частота в европейской популяции*	
			N	%	Среднее значение	Min-max
MTHFR	677 C>T, rs1801133	C/C	18	0,409	0,406	0,406-0,505
		C/T	21	0,477	0,459	0,394-0,473
		T/T	5	0,114	0,135	0,088-0,135
MTHFR	1298 A>C, rs1801131	A/A	23	0,523	0,475	0,473-0,573
		A/C	16	0,364	0,423	0,355-0,473
		C/C	5	0,114	0,101	0,030-0,101
MTR	2756 A>G, rs1805087	A/A	32	0,727	0,674	0,674-0,800
		A/G	9	0,205	0,306	0,171-0,306
		G/G	3	0,068	0,020	0,016-0,035
MTRR	66A>G, rs1801394	A/A	7	0,159	0,256	0,225-0,510
		A/G	21	0,477	0,441	0,375-0,553
		G/G	16	0,364	0,302	0,082-0,302

Примечание: * — база данных <http://www.ensembl.org/index.html> [22].

сти, которое объединяет в себе лабораторно выявляемую гиперкоагуляцию или гипокоагуляцию, повышение маркеров внутрисосудистого свертывания крови, может провоцироваться различными тромбогенными факторами риска: генетической предрасположенностью, наследственностью, окружающей средой, сопутствующими заболеваниями, курением, наркоманией, алкоголизмом, приемом лекарственных препаратов, оральных антикоагулянтов и др., и непосредственно предшествует тромбозу [16]. У исследованных пациентов курение в анамнезе у 17 (59%), наркомания у 1 (3%), злоупотребление алкоголем перед госпитализацией — у 3 (10%), прием анаболических препаратов — у 1 (3%). Врожденные пороки сердца, а именно, дефект межпредсердной перегородки является дополнительным фактором риска развития тромбоза, и определялся в 1 (3%) случае, и проявлялся рецидивирующими ишемическими инсультами в молодом возрасте.

В дополнение к основным факторам риска развития ССЗ (возраст, пол, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, курение, дислипидемия) генетические полиморфизмы значительно увеличивают риск развития ОИМ [17]. Таким образом, учитывая многофакторное и мультигенное возникновение тромботических событий, помимо классических факторов тромбоза, может существовать связь между полиморфизмами в тромботических событиях [17-19].

По результатам ранее проведенных исследований, частота встречаемости генетических полиморфизмов, ответственных за развитие тромбофилии, варьирует в зависимости от этнического состава популяции [11]. В исследуемой выборке русские составили большинство — 42 (96%), армяне — 1 (2%) и корейцы — 1 (2%).

При ОКС на фоне НОКА 96,6% больных были носителями неблагоприятных полиморфных вариантов генов метаболизма фолатов. Частота регистрации неблагоприятных гомозиготных генотипов ферментов *MTHFR* (1298 A>C), *MTR* (2756 A>G), *MTRR* (66 A>G) и гетерозигот для *MTHFR* (677 C>T) в исследуемой выборке выше границ, установленных для общей европейской популяции, в то время как частота носительства гомозиготы по предковому аллелю А гена *MTRR* (66 A>G) — ниже (табл. 8).

В исследуемой выборке генотип ТТ гена *MTHFR* (677 C>T) статистически значимо чаще регистрировался при ОИМ, что подтверждается результатами ранее проведенных исследований [8]. По результатам мета-анализа 31 исследования выявлена значительная связь между ТТ генотипом *MTHFR* (677 C>T) и развитием венозного и артериального тромбоза, ОИМ в турецкой популяции [9]. По результатам мета-анализа 80 исследований нет убедительных доказательств в пользу ассоциации полиморфизма *MTHFR* (677 C>T) и ИБС в Европе, Северной Америке и Австралии [10]. В ранее проведенном пилотном исследовании у больных с MINOCA выявлено носительство генетических маркеров, ответственных за развитие тромбозов, однако оно не различается с наблюдаемыми в случае ОИМ при СКА [20]. Необходимы крупные исследования для оценки этой гипотезы.

Носительство неблагоприятного аллельного генотипа Т гена *MTHFR* (677 C>T) ассоциировано с ГЦ, что соответствует данным литературы [6]. Однако не всегда носительство генотипа ТТ *MTHFR* (677 C>T), ответственного за развитие тромбозов, приводило к развитию ГЦ. Это свидетельствует о многофакторной природе ГЦ. В проведенном исследова-

нии гомоцистеин в плазме увеличивается с возрастом, и связан с другими факторами, такими как отягощенная наследственность, курение и носительство гомозиготного полиморфного варианта гено-типа ТТ гена *MTHFR* (677 С>Т), что соответствует литературным данным [4, 9, 18].

Гомоцистеин в плазме увеличивается с возрастом и связан с другими факторами, такими как курение и диета [4, 5, 11, 12]. Поскольку он коррелирует с другими факторами, трудно определить независимый эффект гомоцистеина на ССЗ [19]. В проспективных исследованиях увеличение уровня гомоцистеина до 9,15 и 20 ммоль/л увеличивает смертность в 1,9, 2,8 и 4,5 раз, соответственно [9]. По полученным нами данным ГГЦ регистрировалась в 8 (18%) случаях, что не превышает таковые по данным литературы [9]. В исследуемой выборке повышение уровня гомоцистеина увеличивало риск развития ОИМ, что соответствует литературе [4]. В проведенном исследовании пациенты из группы с ГГЦ имели статистически значимо более высокий уровень СРБ, что соответствует ранее проведенным исследованиям [21]. Снижение функции почек приводит к нарушению выведения гомоцистеина из организма с мочой и развитию ГГЦ [4, 22].

Есть исследования, где изучено влияние гомоцистеин-снижающей витаминотерапии [5, 12]. Несколько исследований подтверждают положительные эффекты витаминов В в профилактике ССЗ [12]. Согласно обзору, в который включено 15 исследований по гомоцистеин-снижающей терапии, не обнаружено никаких доказательств того, что добавление В6, В12 и фолиевой кислоты отдельно или в комбинации, при любой дозировке по сравнению с плацебо или стандартным лечением предотвращало сердечные приступы или уменьшало смертность [5]. Низкая эффективность поливитаминной гомоцистеин-снижающей терапии в профилактике ССЗ объясняется приемом антигипертензивных препаратов, статинов и антиагрегантов, а также возрастом больных [13]. Результаты исследований противоречивы и требуют дальнейшего исследования.

Предварительные результаты исследования могут иметь прогностическую ценность для уточнения риска пациентов с ОКС при НОКА для внедрения ранних профилактических мероприятий, включая специфическую антитромботическую терапию и гомоцистеин-снижающую витаминотерапию.

Заключение

В этом небольшом пилотном исследовании 96,6% пациентов с ОКС при НОКА были носителями

неблагоприятных полиморфных вариантов генов метаболизма фолатов. При ОИМ статистически значимо чаще частота носительства неблагоприятной аллели Т гена rs1801133. Наличие этого генотипа ассоциировано с развитием ГГЦ, что соответствует данным литературы. Однако не всегда наличие аллельного варианта ТТ *MTHFR* (677 С>Т) приводило к развитию ГГЦ. Увеличение уровня гомоцистеина плазмы прямо пропорционально связано с возрастом, наследственностью, курением и носительством генотипа ТТ rs1801133 и ассоциировано с увеличением риска развития ОИМ, что подтверждает ранее проведенные исследования.

Благодарности. Хотелось бы поблагодарить заведующего отделением неотложной кардиологии Сергея Витальевича Демьянова, врачей анестезиологов-реаниматологов группы реанимации и интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии за участие в лечении пациентов включенных в анализ: Столяров Валерий Алексеевич, Шароварников Сергей Иванович, Васильев Андрей Геннадьевич, Пантелеев Олег Олегович, Шурупов Владимир Сергеевич, Зимин Илья Александрович, Слободянский Вадим Юрьевич, Петренко Евгений Викторович, Шиканков Валерий Алексеевич, Аникин Денис Юрьевич.

Финансирование. Федеральная целевая программа “Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы”.

Соглашение о предоставлении субсидии от 23.10.2017 г. № 14.601.21.0015 между Министерством образования и науки Российской Федерации и Томским НИМЦ, на выполнение научно-исследовательской работы по теме: “Разработка прогноза реализации приоритета научно-технологического развития, определенного пунктом 20в “Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)” Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации”. Уникальный идентификатор работ (проекта) RFMEFI60117X0015. Идентификатор государственного соглашения 0000000007417PE10002.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ID исследования. Исследование зарегистрировано на международном сайте ClinicalTrials.gov NCT02655718 (NOCA).

Литература/References

- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2017;00:1-66. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Ryabov VV, Gomboeva SB, Shelkovnikova TA, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in differential diagnostics of acute coronary syndrome in patients with non-obstruction coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(12):47-54. (In Russ.) Рябов В.В., Гомбоева С.Б., Шелковникова Т.А. и др. Магнитно-резонансная томография сердца в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома у больных не obstructивным коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(12):47-54. doi:10.15829/1560-4071-2017-12-47-54.
- Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *European Heart Journal*. 2017;38:143-53. doi:10.1093/eurheartj/ehw149.
- Chrysant SG, Chrysant GS. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16(8):559-65. doi:10.1080/14779072.2018.1497974.
- Marti-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;8:126. doi:10.1002/14651858.CD006612.pub5.
- Mukhina PN, Vorobyova NA, Belyakova IV. Genetic polymorphisms in the gene of methyltetrahydrofolate reductase and its impact on plasma homocysteine level and on long-term effects of acute myocardial infarction. *Ekologiya cheloveka*. 2012;10:54-60. (In Russ.) Мухина П.Н., Воробьева Н.А., Белякова И.В. Генетические полиморфизмы метилтетрагидрофолатредуктазы и их влияние на уровень гомоцистеина плазмы крови и на отдаленные результаты течения острого инфаркта миокарда. *Экология человека*. 2012;10:54-60.
- Chen L, Liu L, Hong K, et al. Three Genetic Polymorphisms of Homocysteine-Metabolizing Enzymes and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis Based on 23 Case-Control Studies. *DNA AND CELL BIOLOGY*. 2012;31(2):238-49. doi:10.1089/dna.2011.1281.
- Li X, Weng L, Han B, et al. Association of folate metabolism gene polymorphisms and haplotype combination with pulmonary embolism risk in Chinese Han population. *Mamm Genome*. 2017;28(5-6):220-26. doi:10.1007/s00335-017-9692-9.
- Lu Q, Dai D, Zhao W, et al. Association between polymorphism of MTHFR c.677C>T and risk of cardiovascular disease in Turkish population: a meta-analysis for 2,780 cases and 3,022 controls. *Tumor Biology*. 2013;34(5):2801-17. doi:10.1007/s11033-013-2873-z.
- Lewis SJ, Ebrahim S, Smith GD. Meta-analysis of MTHFR 677C>T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? *Biomedical Journal*. 2005;331:1053. doi:10.1136/bmj.38611.658947.55.
- Yang B, Fan S, Zhi X, et al. Prevalence of Hyperhomocysteinemia in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2015;7:74-90. doi:10.3390/nu7010074.
- Debrececi B, Debrececi L. The Role of Homocysteine-Lowering B-Vitamins in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Cardiovascular Therapeutics*. 2014;32:130-8. doi:10.1111/1755-5922.12064.
- Debrececi B, Debrececi L. Why do homocysteine-lowering B vitamin and antioxidant E vitamin supplementations appear to be ineffective in the prevention of cardiovascular diseases? *Cardiovascular therapy*. 2012;30:227-33. doi:10.1111/j.1755-5922.2011.00266.x.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2013;31(7):1281-357. doi:10.1093/eurheartj/ehs151.
- Sharif-Yakan A, Divchev D, Trautwein U, et al. The coronary slow flow phenomena or "cardiac syndrome Y": A review. *Reviews in Vascular Medicine*. 2014;2(4):118-22. doi:10.1016/j.rvm.2014.07.001.
- Momot AP. Modern methods of recognition of thrombotic state. *Izdatel'stvo Altayskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2011. p.137. (In Russ.) Момот А.П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности. *Издательство Алтайского государственного университета*. 2011. с.137.
- Hmimech W, Idrissi HH, Diakite B, et al. Association of C677T, MTHFR and G20210A FII prothrombin polymorphisms with susceptibility to myocardial infarction. *Biomedical Reports*. 2016;5(3):361-6. doi:10.3892/br.2016.717.
- Ocura T, Miyoshi K, Irita J, et al. Hyperhomocysteinemia is one of the risk factors associated with cerebrovascular stiffness in hypertensive patients, especially elderly males. *Scientific Reports*. 2014;4:5663. doi:10.1038/srep05663.
- Dinavahi R, Falkner B. Relationship of homocysteine with cardiovascular disease and blood pressure. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2004;6(9):494-8. doi:10.1111/j.1524-6175.2004.03643.x.
- Pasupathy S, Rodgers S, Tavella R, et al. Risk of Thrombosis in Myocardial Infarction with Non Obstructive Coronary Arteries (MINOCA). *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25:S64. doi:10.1016/j.hlc.2016.06.144.
- Abdel-Salam M, Ibrahim S, Pessar SA, et al. The relationship between serum homocysteine and highly sensitive C-reactive protein levels in children on regular hemodialysis. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2017;28(3):483-90. doi:10.4103/1319-2442.206442.
- Vinukonda G, Mohammad NS, Jain JN. Genetic and environmental influences on total plasma homocysteine and coronary artery disease (CAD) risk among South Indians. *Clinica Chimica Acta*. 2009;405(1-2):127-31. doi:10.1016/j.cca.2009.04.015.