



Карпович Ю.Л. ✉, Пронько Т.П.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Ассоциация полиморфных вариантов C677T и A1298C гена MTHFR с параметрами сосудистого ремоделирования и фолатного цикла у пациентов с синдромом гипермобильности суставов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Карпович Ю.Л.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Пронько Т.П.

Подана: 24.08.2024

Принята: 05.12.2024

Контакты: karpovichyl@tut.by

Резюме

Введение. Генетические дефекты играют важную роль в развитии раннего сосудистого ремоделирования. У пациентов с синдромом гипермобильности суставов (СГМС) при наличии кардиоваскулярных рисков они мало изучены.

Цель. Изучить взаимосвязь полиморфизма C677T и A1298C гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) с параметрами сосудистого ремоделирования и фолатного цикла у пациентов с СГМС.

Материалы и методы. Обследовано 105 пациентов с СГМС (90 женщин и 15 мужчин) в возрасте от 20 до 28 лет (средний возраст 22 [21; 23] года). Всем лицам проводились: общеклиническое обследование; оценка вазомоторной функции эндотелия и скорости распространения пульсовой волны методом реографии; исследование параметров жесткости артерий (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), лодыжечно-плечевой индекс, индекс аугментации методом сфигмографии); определение полиморфизмов C677T, A1298C гена MTHFR методом полимеразной цепной реакции, определение уровней гомоцистеина, фолиевой кислоты, витаминов B6 и B12, эндотелина-1, трансформирующего фактора роста бета-1 (ТФР-β1) иммуноферментным анализом.

Результаты. Статистически значимые отличия присутствовали у носителей полиморфного варианта A1298C гена MTHFR по показателю ТФР-β1 (AA/AC/CC=1619 [1432; 1873] / 1466 [1254; 1663] / 1770 [1456; 1914], $p=0,014$; AC/CC, $p=0,029$), по значению СЛСИ (AA/AC/CC=6,0 [5,4; 6,2] / 6,2 [5,8; 6,7] / 6,0 [5,7; 6,3], $p=0,049$; AA/AC, $p=0,045$). При разделении групп согласно доминантной модели различия получены у носителей полиморфного локуса A1298C гена MTHFR по гомоцистеину (AA/AC+CC=2275 [476; 2530] / 2527 [1275; 3640], $p=0,041$), эндотелину-1 (AA/AC+CC=1,2 [1,0; 2,1] / 1,8 [1,1; 3,9], $p=0,020$), СЛСИ (AA/AC+CC=6 [5,4; 6,2] / 6,2 [5,8; 6,6], $p=0,049$); согласно рецессивной модели – у носителей полиморфизма A1298C гена MTHFR для показателя ТФР-β1 (AA+AC/CC=1552 [1310; 1729] / 1770 [1456; 1914], $p=0,019$). По другим изучаемым параметрам группы были сопоставимы.



Заключение. У пациентов с СГМС носительство генотипов 1298AC и 1298CC гена MTHFR ассоциировано с повышением уровня гомоцистеина и эндотелина-1 в сыворотке крови, с увеличением СЛСИ. Носительство генотипа 1298CC гена MTHFR ассоциировано с повышением уровня ТФР-β1 в сыворотке крови.

Ключевые слова: синдром гипермобильности суставов, артериальная жесткость, дисфункции эндотелия, полиморфизм гена MTHFR, фолатный цикл

Yury L. Karpovich ✉, Tatyana P. Pronko
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Association of Polymorphic Variants C677T and A1298C of MTHFR Gene with Parameters of Vascular Remodeling and Folate Cycle in Patients with Joint Hypermobility Syndrome

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, editing, material collecting, processing, text writing – Karpovich Yu.; research concept and design, editing – Pronko T.

Submitted: 24.08.2024

Accepted: 05.12.2024

Contacts: karpovichyl@tut.by

Abstract

Introduction. Genetic defects play an important role in early vascular remodeling. They have been poorly studied in patients with joint hypermobility syndrome (JHS) in presence of cardiovascular risks.

Purpose. To study the correlation between C677T and A1298C polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and parameters of vascular remodeling and folate cycle in patients with JHS.

Materials and methods. A total of 105 patients with JHS (90 women and 15 men) aged 20 to 28 years (average age was 22 [21; 23] years) were examined. All subjects underwent general clinical examination; vasomotor endothelial function and pulse wave velocity were determined by rheography; arterial stiffness parameters (cardio-ankle vascular index (CAVI), ankle-brachial index, and augmentation index by sphygmography) also were tested. C677T and A1298C polymorphisms of MTHFR gene were determined by polymerase chain reaction; homocysteine, folic acid, vitamins B6 and B12, endothelin-1, and transforming growth factor beta-1 (TGF-β1) levels were assessed by enzyme immunoassay.

Results. Statistically significant differences were present in A1298C polymorphic variant of MTHFR gene carriers for parameter TFR-β1 (AA/AC/CC=1619 [1432; 1873] / 1466 [1254; 1663] / 1770 [1456; 1914], $p=0,014$; AC/CC, $p=0,029$), for CAVI value (AA/AC/CC=6,0 [5,4; 6,2] / 6,2 [5,8; 6,7] / 6,0 [5,7; 6,3], $p=0,049$; AA/AC, $p=0,045$). After dividing the groups according to the dominant model, differences were obtained in carriers of the polymorphic locus A1298C of MTHFR gene for homocysteine (AA/AC+CC= 2275 [476; 2530] / 2527 [1275; 3640], $p=0,041$), for endothelin-1 (AA/AC+CC=1,2 [1,0; 2,1] / 1,85 [1,1; 3,9], $p=0,020$), for

CAVI (AA/AC+CC=6 [5,4; 6,2] / 6,2 [5,8; 6,6], $p=0,049$), and, according to the recessive model, in A1298C polymorphism of MTHFR gene carriers for the TFR- β 1 (AA+AC/CC=1552 [1310; 1729] / 1770 [1456; 1914], $p=0,019$). The groups were comparable in other studied parameters.

Conclusion. In patients with JHS, the carriage of 1298AC and 1298CC genotypes of MTHFR gene is associated with increasing in homocysteine and endothelin-1 level in the blood serum and increasing in CAVI; the carriage of 1298CC genotype of MTHFR gene is associated with increasing in TGF- β 1 blood serum level.

Keywords: joint hypermobility syndrome, arterial stiffness, endothelial dysfunction, MTHFR gene polymorphism, folate cycle

■ ВВЕДЕНИЕ

Проведение активной кардиоваскулярной профилактики на широком популяционном уровне и в ежедневной клинической практике – важнейшее условие снижения смертности в Беларуси [1]. Нарушение эластических свойств артерий и эндотелиальная дисфункция являются ранними маркерами поражения сосудов и важными факторами сердечно-сосудистого риска [2]. Оценка артериальной жесткости и параметров дисфункции эндотелия у молодых лиц и пациентов в отсутствие симптомов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) улучшает стратификации сердечно-сосудистого риска [3, 4]. Несмотря на важную роль средовых факторов в развитии данных нарушений, определенное значение имеют генетические факторы [5]. Генетические дефекты метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) являются ярким примером с доказанным влиянием на развитие сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний и продолжают активно изучаться из-за многогранности эффектов [6, 7].

Не вызывает сомнений факт широкой распространенности ССЗ у лиц с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). Сосудистые катастрофы – наиболее частая причина внезапной смерти у данных пациентов [8]. Некоторые предыдущие исследования продемонстрировали наличие изменений как структурного компонента (нарушение формообразования сосудов, разрыхление эндотелиального слоя и коллагеновых волокон, разрежение и фрагментация эластических волокон, очаговое отсутствие их, уменьшение числа гладкомышечных клеток), так и функционального компонента сосудистой стенки (нарушение эластичности артерий и вазомоторной функции эндотелия) у пациентов с ДСТ. Однако четкие механизмы развития ранних сосудистых изменений при ДСТ до сих пор не изучены [9, 10].

Синдром гипермобильности суставов (СГМС) – один из наиболее часто встречаемых синдромов ДСТ, характеризующийся мультисистемностью поражения с вовлечением сердечно-сосудистой системы. Заболевание связано с дефектами внеклеточного матрикса, однако до сих пор точные генетические маркеры отсутствуют [11]. Фолатный цикл взаимосвязан с ключевыми белками внеклеточного матрикса, влияя на экспрессию матриксных металлопротеиназ, приводит к рыхлости коллагеновых волокон и усилению фиброза ткани. Данный механизм указывает на возможную патогенетическую связь СГМС с нарушением фолатного цикла [12]. Ранее нами были описаны нарушения фолат-гомоцистеинового обмена, демпфирующей функции артерий и вазомоторной дисфункции эндотелия у пациентов с СГМС [13, 14].



Изучение патогенетических механизмов ранних патологических изменений в сосудистом русле позволит улучшить сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с СГМС и выработать в дальнейшем оптимальные стратегии терапии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить взаимосвязь полиморфизма C677T и A1298C гена MTHFR с параметрами сосудистого ремоделирования и фолатного цикла у пациентов с СГМС.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кафедры пропедевтики внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» в проспективном поперечном исследовании приняли участие 538 студентов в возрасте от 20 до 28 лет, обследованных на предмет наличия признаков СГМС. В группу пациентов с СГМС были включены 105 обследованных (90 женщин и 15 мужчин, средний возраст 22 [21; 23] года). Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетом по биомедицинской этике и деонтологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 1 от 04.01.2020).

Критерии включения в группу с СГМС: пациенты обоих полов с диагностируемым синдромом гипермобильности суставов в возрасте 20–28 лет, полученное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследования: пациенты с признаками классифицируемых моногенных заболеваний соединительной ткани; с наличием острых и обострением хронических соматических заболеваний; заболеваниями, которые могли повлиять на результаты исследования (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, семейные формы нарушений липидного обмена, сахарный диабет, ожирение, курение, наркомания, беременность и лактация, заболевания опорно-двигательной системы, онкопатология, системные заболевания соединительной ткани); пациенты, использующие препараты, которые могли повлиять на результаты исследования, или не выполняющие протокол исследования, отказ от участия в исследовании.

По стандартной методике выполнялись сбор анамнестических данных, общеклиническое обследование.

СГМС устанавливался согласно клиническим рекомендациям Белорусского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани» с использованием Брайтонских критериев [15].

Определение полиморфных вариантов C677T (rs1801133), A1298C (rs1801131) гена MTHFR осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции (амплификатор для ПЦР RotorGene-Q, Германия) с применением наборов реагентов производства «Синтол», Россия. Выделение геномной ДНК человека проводилось набором реагентов «ДНК-Экстран-1» производства «Синтол», Россия.

Определение уровней гомоцистеина (ГЦ), фолиевой кислоты (ФК), витаминов B6 и B12, эндотелина-1 (ЭТ-1) конкурентным методом, трансформирующего фактора роста бета-1 (ТФР-β1) сэндвич-методом технологии ферментно-связанного

иммуносорбентного анализа проводили на анализаторе Sunrise TECAN (Австрия) с применением наборов реагентов производства Fine Test Wuhan Fine Biotech Co., Китай.

Исследование функции эндотелия осуществляли реографическим методом с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (Республика Беларусь). Оценивали эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) при проведении пробы с реактивной гиперемией с определением показателя вазомоторной функции (ВФ) эндотелия – изменение максимальной скорости кровенаполнения $\Delta dz/dt$ (в процентах от исходного состояния). Нарушение ВФ эндотелия на первой минуте расценивалось при $\Delta(dz/dt)/dz/dt < 12\%$ [16, 17].

Эластические свойства сосудов изучались по сосудам мышечно-эластического типа с помощью аппарата «Импекард-М» (Республика Беларусь) с определением скорости распространения пульсовой волны на каротидно-радиальном сегменте (СРПВкр). Рекомендованные нормальные значения СРПВкр для артерий мышечного типа для данного прибора и для возрастной группы 21–30 лет – до 6,8–7,0 м/с [17, 18].

Показатели жесткости артерий: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), индекс аугментации (ИА) – у обследуемых лиц определялись при помощи сфигмоманометра-сфигмографа VaSera VS-1500N Fukuda Denshi (Япония). Референсное значение СЛСИ для исследуемой возрастной группы: мужчины $< 6,8$, женщины $< 6,6$; ЛПИ > 1 (так как при значении ЛПИ $\leq 0,9$ значения СЛСИ занижаются, нами из исследования были исключены пациенты с данными значениями ЛПИ); ИА < 1 . Сосудистый возраст рассчитывался аппаратом автоматически на основании графического преобразования отношения СЛСИ к возрасту обследуемого [19].

В случае различных значений исследуемых параметров справа и слева у одного и того же исследуемого для анализа выбиралось худшее значение.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10.0. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью теста Колмогорова – Смирнова и критерия Лиллиефорса (при $p < 0,05$ распределение признака считали отличающимся от нормального). Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении, в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]) при распределении, отличающемся от нормального. Две независимые группы сравнивали с помощью U-критерия Манна – Уитни, несколько групп – с помощью критерия Краскела – Уоллиса (H), при необходимости выполнялись апостериорные попарные сравнения по критерию Стила – Дваса – Кричлоу – Флинера (W). При сравнении категориальных переменных между группами использовался точный двусторонний критерий Фишера и χ^2 -критерий однородности Пирсона. Статистически значимыми различия в группах были приняты на уровне значимости $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам генотипирования установлено, что распределение частот генотипов в анализируемой выборке пациентов с СГМС ($n=105$) соответствовало ожидаемому равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2=3,2$, $p=0,07$; $\chi^2=2,7$, $p=0,09$ соответственно). Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного варианта A1298C гена MTHFR в исследуемой выборке показал: генотип 1298AA встречался в 44,8% случаев, генотип 1298AC – в 38,1%, генотип 1298CC – в 17,1%, аллель 1298A – в 63,8%, аллель 1298C – в 36,2%; для полиморфного варианта C677T гена MTHFR: генотип 677CC

встречался в 40,95% случаев, генотип 677СТ – в 40,95%, генотип 677ТТ – в 18,1%, аллель 677С – в 61,4%, аллель 677Т – в 38,6%.

Анализ исследуемых показателей фолатного цикла и молекулярных маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови между 3 группами, сформированными в зависимости от полиморфизма А1298С (АА/АС/СС) и С677Т (СС/СТ/ТТ) гена МТНFR, показал, что статистически значимые отличия присутствовали у носителей полиморфного варианта А1298С гена МТНFR по показателю ТФР-β1 (АА/АС/СС=1619,2 [1432,6; 1873,1] / 1466,7 [1254,0; 1663,4] / 1770,6 [1456,0; 1914,5], Н=8,534, р=0,014; АС/СС: W=3,601, р=0,029), СЛСИ (АА/АС/СС=6,0 [5,4; 6,2] / 6,2 [5,8; 6,7] / 6,0 [5,7; 6,3], Н=6,023, р=0,049; АА/АС: W=3,369, р=0,045). По другим параметрам группы были сопоставимы. При сравнении частот патологических значений параметров жесткости сосудистой стенки и вазомоторной дисфункции эндотелия в зависимости от полиморфизма гена МТНFR различий между 3 группами также не выявлено.

Для оценки ассоциации полиморфных вариантов гена МТНFR с исследуемыми показателями мы разделили пациентов на 2 подгруппы (табл. 1 и 2) согласно доминантной модели: на подгруппу А (ПГА) и подгруппу В (ПГВ).

Как видно из табл. 1, статистически значимые различия между ПГА и ПГВ полиморфного локуса А1298С получены по параметрам ГЦ, ЭТ-1, по другим параметрам группы были сопоставимы.

Как видно из табл. 2, статистически значимые различия между ПГА и ПГВ полиморфного локуса А1298С получены по параметру СЛСИ, по другим параметрам группы были сопоставимы.

Таблица 1
Исследуемые показатели в сыворотке крови у лиц с СГМС в зависимости от распределения генотипов по доминантной модели
Table 1
Studied parameters in blood serum of subjects with JHS depending on the distribution of genotypes according to the dominant model

Полиморфный локус С677Т гена МТНFR			
Показатель	ПГА (СС) n=43	ПГВ (СТ+ТТ) n=62	р
В6, нг/мл	165 [107; 218]	155 [85; 220]	0,578
ФК, пг/мл	2067 [1272; 3484]	2467 [1464; 4045]	0,248
В12, нг/мл	24,8 [14,0; 36,9]	23,4 [12,6; 38,2]	0,883
ГЦ, пмоль/мл	2502 [460; 2875]	2446 [839; 2875]	0,976
ТФР-β1, пг/мл	1534 [1303; 1805]	1608 [1415; 1840]	0,610
ЭТ-1, пг/мл	1,7 [1,1; 2,7]	1,7 [1,1; 3,3]	0,987
Полиморфный локус А1298С гена МТНFR			
Показатель	ПГА (АА) n=47	ПГВ (АС+СС) n=58	
В6, нг/мл	150,0 [82,4; 219,0]	165,0 [108,0; 220,0]	0,211
ФК, пг/мл	2479 [1545; 4042]	2744 [1544; 4125]	0,936
В12, нг/мл	24,8 [15,0; 45,1]	30,5 [18,9; 41,9]	0,641
ГЦ, пмоль/мл	2275 [476; 2530]	2527 [1275; 3640]	0,041
ТФР-β1, пг/мл	1619 [1432; 1873]	1531 [1303; 1783]	0,206
ЭТ-1, пг/мл	1,2 [1,0; 2,1]	1,8 [1,1; 3,9]	0,020

Таблица 2
Функциональные параметры сосудистой стенки у лиц с СГМС в зависимости от распределения генотипов по доминантной модели
Table 2
Functional parameters of the vascular wall in subjects with JHS depending on the distribution of genotypes according to the dominant model

Полиморфный локус C677T гена MTHFR			
Параметр	ПГА (CC) n=43	ПГВ (СТ+ТТ) 62	p
СРПВкр, м/с	6,9 [4,0; 8,7]	7,4 [6,4; 8,5]	0,415
Δdt/dz, %	19,4 [9,5; 35,3]	15,0 [4,6; 27,9]	0,232
СЛСИ	6,2 [5,8; 6,6]	6,1 [5,6; 6,4]	0,122
ЛПИ	1,04 [1,01; 1,07]	1,05 [1,01; 1,08]	0,382
ИА	0,77 [0,70; 0,87]	0,77 [0,70; 0,86]	0,477
Полиморфный локус A1298C гена MTHFR			
Параметр	ПГА (AA) n=47	ПГВ (АС+СС) n=58	
СРПВкр, м/с	7,2 [6,1; 8,3]	7,6 [6,1; 8,7]	0,490
Δdt/dz, %	17,6 [7,1; 31,4]	17,9 [4,6; 30,8]	0,785
СЛСИ	6,0 [5,4; 6,2]	6,2 [5,8; 6,6]	0,049
ЛПИ	1,04 [1,01; 1,07]	1,05 [1,01; 1,08]	0,548
ИА	0,76 [0,7; 0,87]	0,77 [0,69; 0,84]	0,646

При разделении выборки согласно рецессивной модели для изучаемых полиморфизмов статистически значимые различия получены для полиморфного локуса A1298C для показателя ТФР-β1 (AA+AC/CC=1552 [1310; 1729] / 1770 [1456; 1914], $p=0,019$), по другим параметрам группы были сопоставимы.

При сравнении частот патологических значений параметров жесткости сосудистой стенки и вазомоторной дисфункции эндотелия между ПГА и ПГВ по рецессивной и доминантной моделям различий между группами не выявлено.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

MTHFR rs1801133 и rs1801131 являются наиболее распространенными генетическими мутациями MTHFR. Однонуклеотидные замены 677C>T и 1298A>C в этом гене приводят к образованию термолабильной формы фермента, у лиц с генотипом 677TT фермент MTHFR теряет свою активность примерно на 65%, а у лиц с генотипом 1298CC – примерно на 40% [20, 21].

Масштабные исследования и метаанализы показали, что полиморфизм гена MTHFR ассоциирован с повышением уровня ГЦ, снижением ФК, витамина B12, повышенным риском развития артериальной гипертензии, инсульта, сердечно-сосудистых заболеваний (в целом) [22–26]. Однако исследования, посвященные изучению связи гена MTHFR с артериальной жесткостью и вазомоторной дисфункцией эндотелия, показали противоречивые результаты [27–31]. Влияние мутаций MTHFR на СГМС или отдельные его симптомы не изучалось.

Нами была установлена ассоциация генотипов 1298AC+CC гена MTHFR с повышением уровня ГЦ и ЭТ-1 в сыворотке крови, с увеличением показателя СЛСИ, а также ассоциация генотипа 1298CC гена MTHFR с повышением уровня ТФР-β1 в сыворотке



крови у пациентов с СГМС. Данные изменения объясняются следующим образом. Фермент MTHFR отвечает за поддержание баланса метионина и ГЦ для предотвращения клеточной дисфункции. Мутации гена MTHFR могут обуславливать гипергомоцистеинемию, которая в дальнейшем приводит к эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности: 1) через образование активных форм кислорода, которые нарушают реакцию эндотелиального окисления азота (NO), снижая синтез NO и биодоступность; 2) пролиферацию гладкомышечных клеток; 3) нарушение липидного обмена; 4) адгезию тромбоцитов; 5) выработку высокочувствительного С-реактивного белка [32]. Важно также непосредственное влияние данного гена на синтез ДНК, выработку антиоксидантов, гомеостаз аминокислот и опосредованное влияние через эпигенетическую регуляцию на экспрессию генов и синтез белка, что также приводит к дефектам сосудистой стенки [33].

Последние исследования демонстрируют, что аномальная организация внеклеточного матрикса, присутствующая в клетках СГМС, может быть функциональным следствием чрезмерного ремоделирования из-за повышенных уровней ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс, и сопутствующей активации миофибробластов, в которых участвует TGF- β [34, 35]. Фермент MTHFR взаимосвязан с каноническим сигнальным путем TGF- β , нарушение которого приводит к ремоделированию сосудов [36, 37]. Ряд исследований обнаружили, что уровни TGF- β 1 в плазме крови значительно повышены у пациентов с атеросклерозом, АГ, ХБП, СД, у пациентов с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий [38–40]. Подзолков В.И. и др. продемонстрировали взаимосвязь между TGF- β 1, сосудистым возрастом и жесткостью артерий у пациентов с АГ [41]. Исследований, посвященных изучению влияния полиморфизма MTHFR на TGF- β 1 у людей, нами не найдено. Экспериментальные исследования показали, что дефицит фолиевой кислоты приводит к повышению TGF- β 1 у мышей с хроническим воспалением и фиброзом почек, а у мышей с синдромом Марфана и аневризмой аорты прием ФК восстанавливал сигнальный канонический путь TGF- β и способствовал созреванию коллагена [42, 43].

Отсутствие других различий в группах может быть связано с небольшим количеством выборки и ее этническими, возрастными и гендерными особенностями, невозможностью полного контроля питания пациентов, особенностями всасывания витаминов, кумулятивным эффектом аллелей MTHFR, взаимодействием с другими генетическими поломками, другими факторами внутренней и внешней среды.

Установленные нами закономерности подчеркивают влияние полиморфизма A1298C гена MTHFR на лабораторно-инструментальные показатели ремоделирования сосудистой стенки у пациентов с СГМС, что необходимо учитывать для формирования принципов своевременной диагностики и возможных терапевтических мер. Учитывая, что СГМС представляет собой «фоновое» состояние, модифицирующее естественное течение многих заболеваний внутренних органов, требуется дальнейшее изучение механизмов доклинического поражения артерий у данной когорты пациентов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с СГМС носительство генотипов 1298AC и 1298CC гена MTHFR ассоциировано с повышением уровня гомоцистеина и эндотелина-1 в сыворотке крови, с увеличением сердечно-лодыжечного сосудистого индекса.

У пациентов с СГМС носительство генотипа 1298СС гена МТНFR ассоциировано с повышением уровня трансформирующего фактора роста бета-1 в сыворотке крови.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO. *Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Republic of Belarus*. STEPS 2020 WHO, Regional Office for Europe. Minsk; 2020. 89 p. (in Russian)
2. Budoff M.J., Alpert B., Chirinos J.A., et al. Clinical Applications Measuring Arterial Stiffness: An Expert Consensus for the Application of Cardio-Ankle Vascular Index. *American journal of hypertension*. 2022;35(5):441–453. doi: 10.1093/ajh/hpab178
3. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5155. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5155. (in Russian)
4. McEvoy J.W., McCarthy C.P., Bruno R.M., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur. Heart J.* 2024;45(38):3912–4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178
5. Musunuru K., Kathiresan S. Genetics of Common, Complex Coronary Artery Disease. *Cell*. 2019;177(1):132–145. doi: 10.1016/j.cell.2019.02.015
6. Liu F., Du J., Nie M., et al. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and peripheral arterial disease: A meta-analysis. *Vascular*. 2021;29(6):913–919. doi: 10.1177/1708538120982698
7. Peng X., Zhou Y., Wu X., et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) variant C677T and risk of carotid atherosclerosis: a cross-sectional analysis of 730 Chinese Han adults in Chongqing. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2020;20(1):222. doi: 10.1186/s12872-020-01505-1
8. Martynov A.I., Gudilin V.A., Drokina O.V., et al. Endothelial dysfunction in patients with connective tissue dysplasias. *Lechaschi vrach*. 2015;2:56–59. (in Russian)
9. Caregorodcev A.G. Connective tissue dysplasia: vascular pathology, causes of sudden death. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2009;1:34–39. (in Russian)
10. Akatova E.V., Viktorova I.A., Glotov A.V., et al. Modern approach to connective tissue dysplasia in cardiology: Diagnosis and treatment. Guide for doctors. Reviewers: Nechaeva G.I., Martynov A.I. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 432 p. EDN: IMPGLD. ISBN: 978-5-9704-7325-2. doi: 10.33029/9704-7325-2-CTD-2023-1-432. (in Russian)
11. Atwell K., Michael W., Dubey J., et al. Diagnosis and Management of Hypermobility Spectrum Disorders in Primary Care. *Journal of the American Board of Family Medicine*. 2021;34(4):838–848. doi: 10.3122/jabfm.2021.04.200374
12. Courseault J., Kingry C., Morrison V., et al. Folate-dependent hypermobility syndrome: A proposed mechanism and diagnosis. *Heliyon*. 2023;9:e15387. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15387
13. Karpovich Y.L., Pronko T.P. Gorchakova O.V. Folate cycle parameters in patients with joint hypermobility syndrome. *Healthcare*. 2024;9:67–74. (in Russian)
14. Karpovich Y.L., Pronko T.P. Specific features of arterial stiffness and endothelial vasomotor dysfunction in patients with joint hypermobility syndrome. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2024;23(2):30–37. doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-30-37. (in Russian)
15. Ministry of Health of the Republic of Belarus, Belarusian Scientific Society of Cardiologists, Belarusian State Medical University. Diagnosis and treatment of hereditary and multifactorial disorders of connective tissue: national clinical recommendations. Minsk; 2014. 72 p. (in Russian)
16. Polonetskiy L.Z., Shantsilo E.Ch., Lakhan'ko L.N., et al. Study of vasomotor function of the endothelium of the brachial artery using impedance technology in patients with atherosclerosis. *Meditsinskaya panorama*. 2005;7:40–43. (in Russian)
17. Vorob'ev A.P., Frolov A.V., Mel'nikova O.P. Computer rheograph "Impecard M". *Methods of application*. Minsk; 2007. 52 p. (in Russian)
18. Usanov D.A., Skripaf A.V., Vagarin A.Yu., et al. *Methods and equipment for diagnostics of cardiovascular system state by pulse wave characteristics*. Saratov State University Publishing House; 2009. 96 p. (in Russian)
19. Bukhtiyarov I.V., Izmerov N.F., Kuz'mina L.P., et al. 3D-sphygmography as an evaluation technique in occupational health: methodological recommendations. Moscow: Izmerov Research Institute of Occupational Health; 2015. 24 p. (in Russian)
20. Chango A., Boisson F., Barbé F., et al. The effect of 677C→T and 1298A→C mutations on plasma homocysteine and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase activity in healthy subjects. *Br. J. Nutr.* 2000;83(6):593–596. doi: 10.1017/s0007114500000751
21. Barretta F., Uomo F., Fecarotta S., et al. Contribution of Genetic Test to Early Diagnosis of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Deficiency: The Experience of a Reference Center Southern Italy. *Genes*. 2023;14(5):980. PMID: 37239340. doi: 10.3390/genes14050980
22. ALSolami A.A., Almalki A.A., Alhadyan S.Y., et al. Plasma Homocysteine Levels and Cardiovascular Events in Patients With End-Stage Renal Disease: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(6):e40357. doi: 10.7759/cureus.40357
23. Xu B., Kong X., Xu R., et al. Homocysteine and all-cause mortality in hypertensive adults without pre-existing cardiovascular conditions: Effect modification by: MTHFR: C677T polymorphism. *Medicine*. 2017;96(8):e5862. doi: 10.1097/MD.0000000000005862
24. Chiu M.H., Chang C.H., Tantoh D.M., et al. Susceptibility to hypertension based on MTHFR rs1801133 single nucleotide polymorphism and MTHFR promoter methylation. *Front. Cardiovasc. Med*. 2023;10:1159764. doi: 10.3389/fcvm.2023.1159764
25. Al-Batayneh K.M., Zoubi M.S., Shehab M., et al. Association between MTHFR 677C>T Polymorphism and Vitamin B12 Deficiency: A Case-control Study. *Journal of medical biochemistry*. 2018;37(2):141–147. doi: 10.1515/jomb-2017-0051
26. Fan Y., Wu L., Zhuang W. Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene rs1801133 and rs1801131 Polymorphisms and Essential Hypertension Risk: A Comprehensive Analysis. *Cardiovascular Therapeutics*. 2022;2144443. doi: 10.1155/2022/2144443
27. Chernyavina A.I., Surovtseva M.V. Impact of polymorphism of cardiovascular risk genes on arterial remodelling development depending on presence of systemic hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;1(4):3–50. doi: 10.15829/1560-4071-2018-1-43-50. (in Russian)
28. Collings A., Raitakari O.T., Juonala M., et al. Associations of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism with markers of subclinical atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Scand. J. Clin. Lab. Invest*. 2008;68(1):22–30. doi: 10.1080/00365510701487735
29. Yang X., Zhang M., Song R., et al. The modifying effect of the MTHFR genotype on the association between folic acid supplementation and pulse wave velocity: Findings from the CSPPT. *Cardiovasc. Ther*. 2018;36(6):e12473. doi: 10.1111/1755-5922.12473
30. Bokayeva K., Jamka M., Banaszak M., et al. The Effect of Folic Acid Supplementation on Endothelial Function and Arterial Stiffness Markers in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare*. 2023;11(18):2524. doi: 10.3390/healthcare11182524

31. Mantjoro E.M., Toyota K., Kanouchi H., et al. Positive Association of Plasma Homocysteine Levels with Cardio-Ankle Vascular Index in a Prospective Study of Japanese Men from the General Population. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2016;23(6):681–691. doi: 10.5551/jat.32243
32. Raghubeer S., Matsha T.E. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the one-carbon cycle, and cardiovascular risks. *Nutrients*. 2021;13(12):4562. doi: 10.3390/nu13124562
33. Narayanan N., Pushpakumar S.B., Givvimani S., et al. Epigenetic regulation of aortic remodeling in hyperhomocysteinemia. *FASEB journal*. 2014;28(8):3411–3422. doi: 10.1096/fj.14-250183
34. MacFarlane E.G., Haupt J., Dietz H.C., et al. TGF- β Family Signaling in Connective Tissue and Skeletal Diseases. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2017;9(11):a022269. doi: 10.1101/cshperspect.a022269
35. Pliego-Arreaga R., Cervantes-Montelongo J.A., Silva-Martínez G.A., et al. Joint Hypermobility Syndrome and Membrane Proteins: A Comprehensive Review. *Biomolecules*. 2024;14(4):472. doi: 10.3390/biom14040472
36. Deng Z., Fan T., Xiao C., et al. TGF- β signaling in health, disease and therapeutics. *Sig.Transduct.Target. Ther.* 2024;9:61. doi: 10.1038/s41392-024-01764-w
37. Blomgren L.K.M., Huber M., Mackinnon S.R., et al. Dynamic inter-domain transformations mediate the allosteric regulation of human S, 10-methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat.Comm.* 2024;15(1):3248. doi: 10.1038/s41467-024-47174-y
38. Mehta T., Buzkova P., Kizer J.R., et al. Higher plasma transforming growth factor (TGF)- β is associated with kidney disease in older community dwelling adults. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):98. doi: 10.1186/s12882-017-0509-6
39. Liuižė A., Mongirdienė A. TGF- β Isoforms and GDF-15 in the Development and Progression of Atherosclerosis. *International journal of molecular sciences*. 2024;25(4):2104. doi: 10.3390/ijms25042104
40. Kalashnikova L.A., Danilova M.S., Shabalina A.A., et al. Transforming growth factor beta in patients with cervical artery dissection. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(10):82–87. doi: 10.17116/jnevro202212210182. (in Russian)
41. Podzolkov V.I., Nebieridze N.N., Safronova T.A. Transforming Growth Factor- β 1, Arterial Stiffness and Vascular Age in Patients With Uncontrolled Arterial Hypertension. *Heart, lung and circulation*. 2021;30:1769–1777. doi: 10.1016/j.hlc.2021.06.524
42. Huang T.H., Chang H.H., Guo Y.R., et al. Vitamin B Mitigates Thoracic Aortic Dilation in Marfan Syndrome Mice by Restoring the Canonical TGF- β Pathway. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(21):11737. doi: 10.3390/ijms222111737
43. Chan C.-W., Lin B.-F. Folate Deficiency Enhanced Inflammation and Exacerbated Renal Fibrosis in High-Fat High-Fructose Diet-Fed Mice. *Nutrients*. 2023;15(16):3616. doi: 10.3390/nu15163616