

УДК: 616.379-008.64:616.155.194 ГРНТИ: 76.29.37

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ: ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ С ВОСПАЛЕНИЕМ И АНЕМИЕЙ

И. Ю. Пчелин^{1*}, Р. А. Гапешин¹, Н. В. Худякова¹, В. К. Байрашева²

¹ Санкт-Петербургский государственный университет
Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

² Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Институт эндокринологии
Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2

* email: cftspbu@mail.ru

В работе рассмотрены патогенетические факторы и клиническое значение гипергомоцистеинемии при диабетической нефропатии. Суммированы данные о влиянии полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы на развитие и прогрессирование поражения почек при сахарном диабете. Проанализированы взаимосвязи гипергомоцистеинемии с провоспалительными цитокинами и анемией при диабетической нефропатии. Сформулированы направления дальнейших клинических исследований.

Ключевые слова: гомоцистеин, метилентетрагидрофолатредуктаза, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия, анемия, воспаление, полиморфизм.

HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND DIABETIC NEPHROPATHY: THE INFLUENCE OF GENETIC FACTORS, CLINICAL AND PATHOGENIC INTERRELATIONS WITH INFLAMMATION AND ANEMIA

I. Y. Pchelin^{1*}, R. A. Gapesheva¹, N. V. Hudiaikova¹, V. K. Bayrasheva²

¹ Saint Petersburg State University
7/9 Universitetskaya nab., 199034, Saint Petersburg, Russia

² Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Institute of Endocrinology

2 Akkuratova str., 197341, Saint Petersburg, Russia

* email: cftspbu@mail.ru

The article is focused on the pathogenic factors and clinical significance of hyperhomocysteinemia in patients with diabetic nephropathy. We summarize the data on the role of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in the development and progression of diabetic kidney disease. The interrelationships between hyperhomocysteinemia, proinflammatory cytokines and anemia are analyzed. The directions of further clinical studies are proposed.

Keywords: homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase, diabetes mellitus, chronic kidney disease, diabetic nephropathy, anemia, inflammation, polymorphism.

Работа выполнена при поддержке Гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых МК-5632.2015.7.

Хронические сосудистые осложнения развиваются у большинства пациентов с сахарным диабетом. У ряда больных они неуклонно прогрессируют, несмотря на эффективную сахароснижающую терапию. Микроангиопатия является одним из основных патологических процессов, лежащих в основе развития диабетической нефропатии – осложнения, характеризующегося сочетанием высокой распространенности и неблагоприятного влияния на прогноз для жизни [1, 2]. В патогенезе поражения сосудов при сахарном диабете 2 типа, помимо гипергликемии, дислипидемии, оксидативного стресса и артериальной гипертензии, принимают участие и менее изученные факторы, включая гипергомоцистеинемия [3].

Гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота, образующаяся в результате метаболизма метионина [4], а именно его деметилирования. Метионин в своей активной форме S-аденозилметионин является донором метильных групп для бесчисленного количества реакций, включая метилирование ДНК, РНК, гормонов, нейромедиаторов, липидов и т.д. [5]. При отделении от него метильной группы образуется S-аденозилгомоцистеин, который, в свою

очередь, гидролизуется до гомоцистеина и аденозина. Гомоцистеин может обратно реметилироваться до метионина с помощью метионинсинтазы, для работы которой требуется наличие 5-метилтетрагидрофолата в качестве донора метильной группы и метилкобаламина в роли кофактора ферментативной активности. Сам 5-метилтетрагидрофолат формируется при отщеплении метильной группы от 5,10-метилентетрагидрофолата. Данная реакция катализируется с помощью фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) [6].

При избытке метионина ингибируется метионинсинтаза, в этом случае гомоцистеин при участии витамина В12-зависимого фермента цистатион-бета-синтазы реагирует с серином, образуя цистатионин. Он, в свою очередь, гидролизуется до цистеина и альфа-кетобутирата. Избыток цистеина окисляется до таурина или органических сульфатов и выводится с мочой из организма. Таким образом, для нормального метаболизма гомоцистеина требуется достаточное количество витаминов В6, В12 и фолиевой кислоты [6, 7].

В норме образование и разрушение гомоцистеина в

организме находятся в равновесии, и около 50% его реметируется в метионин. Избыток гомоцистеина попадает в кровеносное русло, где 1% вещества циркулирует в свободной форме, 10-20% – в виде соединений гомоцистеинцистеин и дисульфид-гомоцистеин и 80-90% – как гомоцистеин, связанный с белком [6].

Существует несколько патогенетических механизмов негативного влияния гипергомоцистеинемии на организм. К ним относятся: окислительное повреждение эндотелия за счет связывания гомоцистеина с оксидом азота и формирования S-нитрозогомоцистеина, не обладающего вазодилатирующим эффектом, активация тромбоцитов с выбросом тромбоксана А₂ и их агрегацией, изменение физиологического баланса в системе свертывания крови в сторону гиперкоагуляции за счет увеличения активности факторов свертывания VII и IX, выработки провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор хемотаксиса моноцитов-1), нарушение метилирования ДНК и стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток [6, 7, 8, 9]. Высокий уровень гомоцистеина повышает активность матриксных металлопротеиназ, уменьшающих соотношение между эластином и коллагеном в сосудистой стенке, тем самым негативно влияя на её эластичность [7]. Гомоцистеин также стимулирует экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что может являться одним из патогенетических механизмов прогрессирования диабетической нефропатии и ретинопатии [10].

Свободный гомоцистеин более токсичен, чем его связанные формы. Показано, что при сахарном диабете 2 типа повышена в большей степени именно свободная фракция, так как процесс неферментативного гликирования снижает количество альбумина, доступного для связи с гомоцистеином и, соответственно, процентное содержание связанной формы гомоцистеина [4].

Минимальные количества гомоцистеина (0,14-0,28%) под действием метионил-тРНК-синтазы в организме человека превращаются в тиолактон гомоцистеина [8, 11]. Увеличение синтеза ангидрида гомоцистеина возрастает при нарушении активности таких ферментов как цистатионин-бета-синтаза, метионинсинтаза и МТГФР, приводящем к замедлению процессов реметилирования и транссульфирования. Токсичность тиолактона гомоцистеина превышает токсичность свободного гомоцистеина. Данное соединение, взаимодействуя с липопротеинами низкой плотности, вызывает ускорение атеросклеротического процесса. Тиолактон гомоцистеина также способен соединяться с сывороточными белками, вызывая появление новых белковых антигенов и аутоантител [8].

Прямой цитотоксический эффект гомоцистеина в центральной нервной системе проявляется в виде активации NMDA-рецепторов, соответствующего повышения концентрации внутриклеточного кальция и запуска процесса апоптоза в нервных клетках. Данные нейровизуализации свидетельствуют об ассоциации гипергомоцистеинемии с атрофией коры головного мозга, в том числе лобных долей. Исследователи Y.-C. Yeh et al. обнаружили отрицательную корреляционную связь между уровнем гомоцистеина и степенью нарушений исполнительных функций по шкале MMSE (Mini mental state examination) у пациентов с хронической болезнью почек [12]. За счет уменьшения синтеза метионина происходит соответствующее снижение выработки серотонина, дофамина и норадреналина, что увеличивает риск развития депрессии и психотических на-

рушений. Греческими учеными K. Kontoangelos et al. была показана положительная корреляция между содержанием гомоцистеина в крови и уровнем психотизма по данным опросника Айзенка (EPQ) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [13].

При скорости клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин уровень гомоцистеина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа выше, чем у людей без данной патологии. При нормальной функции почек таких различий не наблюдается [14].

Сербскими исследователями V. Sabarkara et al. были изучены лабораторные показатели у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих нормальный (5-12 мкмоль/л) и повышенный уровень гомоцистеина (более 12 мкмоль/л) в крови. У больных с гипергомоцистеинемией сывороточные концентрации креатинина, мочевины, цистатина С, мочевой кислоты, окисленных липопротеинов низкой плотности в крови и уровень альбуминурии были статистически значимо выше, а клиренс креатинина – ниже [4]. По данным H. Wang et al., повышение уровня гомоцистеина ассоциировано со снижением скорости клубочковой фильтрации и с увеличением концентрации альбумина в моче [15]. Однако, говорить о направленности причинно-следственной связи в данном случае затруднительно, поскольку поражение почек может приводить к снижению клиренса гомоцистеина [16]. Таким образом, гипергомоцистеинемия и диабетическая нефропатия участвуют в формировании порочного круга.

Метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР) – фермент, участвующий в трансметилировании гомоцистеина в метионин [17]. Он катализирует необратимую реакцию превращения 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат. Ген МТГФР расположен на хромосоме 1 (1p36.3) [6]. Описано 14 редких мутаций гена, ведущих к тяжелой ферментной недостаточности, и 1 относительно частый однонуклеотидный полиморфизм С677Т, связанный с умеренным снижением активности МТГФР [18].

Замена цитозина (С) на тимин (Т) в паре оснований 677 четвертого экзона приводит к замене аланина на валин в кодоне 222 [6, 19]. В соответствии с этим, в популяции существуют гомозиготы ТТ, «дикий тип» СС, а также гетерозиготы 677С>Т [6, 10, 19]. Мутация изменяет трехмерную структуру фермента, тем самым снижая его активность при 37°C и выше и превращая его в термолabile форму [20]. Активность МТГФР у гетерозигот ниже на 35%, а у гомозигот – на 50-60% при 37°C в сравнении с лицами, не имеющими данного полиморфизма [18, 21]. Распространенность С677Т зависит как от географического места проживания, так и от этнической принадлежности. Наиболее часто аллель встречается у итальянцев и латиноамериканцев, наименее часто – у афроамериканцев, а среди европейцев – у немцев [18]. Гомозиготность ТТ является predisposing фактором к гипергомоцистеинемии [19], тогда как гетерозиготность влияет на уровень гомоцистеина, в основном, при наличии фолиеводефицитного состояния [20]. Генотип ТТ ассоциирован с повышением уровня маркеров воспаления (С-реактивный белок, фибриноген). По данным L. Brattstrom et al., генотип ТТ ассоциирован с увеличением уровня гомоцистеина в крови на 25% по сравнению с генотипом СС [22].

A1298С – второй по распространенности однонуклеотидный полиморфизм гена МТГФР. Он заключается в замещении аденина (А) на цитозин (С) в паре оснований

1298 седьмого экзона, что приводит к аминокислотной замене глутамата на аланин в кодоне 429. Наличие аллели С данного гена ассоциировано со сниженной активностью МТГФР. Однако, данные ученых о влиянии этого полиморфизма на риск гипергомоцистеинемии и сердечно-сосудистых заболеваний противоречивы [6].

Описаны и другие варианты гена МТГФР: 1068Т>С, 1178+31Т>С и 1317Т>С, однако их клиническая значимость не доказана [23].

Независимыми предикторами гипергомоцистеинемии при сахарном диабете 2 типа являются уровни фолиевой кислоты и витамина В12 в крови. Повышение уровня гомоцистеина в крови является фактором риска поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [14]. Исследователями А. Araki et al. была показана положительная корреляционная связь между концентрациями гомоцистеина и интерлейкина-6 в крови пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих генотип 677ТТ [9].

Данные мета-анализа, проведенного E. Zintzaras et al., свидетельствуют о предрасположенности к диабетической нефропатии пациентов с сахарным диабетом 2 типа и полиморфизмом гена МТГФР С677Т как у европейцев, так и у жителей Восточной Азии. Полученные результаты показывают, что гомозиготность по аллели Т ассоциирована с увеличением риска нефропатии на 65% по сравнению с генотипом СС [24].

Изучение генетических особенностей пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих гемодиализную терапию, показало, что гомозиготы ТТ имеют более выраженное повышение уровня гомоцистеина, чем гетерозиготы СТ. Было отмечено, что у больных диабетом с полиморфизмом С677Т потребность в гемодиализе возникает в более раннем возрасте [25]. В то же время, С. А. Voger et al. показали, что наличие полиморфизма С677Т или А1298С не влияет на смертность пациентов, имеющих терминальную стадию почечной недостаточности [26]. По данным венгерских исследователей М. Zsom et al, наличие полиморфизма гена МТГФР С677Т не оказывает существенного влияния на риск развития почечной недостаточности как у пациентов с сахарным диабетом, так и без него [27]. G. Hasegawa et al. показали, что наличие генотипа 677ТТ увеличивает риск развития макроангиопатий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и терминальной стадией хронической болезни почек [28].

Египетскими учеными R. El Baz et al. было показано, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нефропатией по сравнению с больными, имеющими неосложненное течение заболевания, более часто встречаются аллели 677Т и 1298С [29].

Исследователями J. Sun et al. был проведен анализ распространенности полиморфизмов гена МТГФР при сахарном диабете с нефропатией и без неё. Было выявлено, что аллель Т более часто встречается у пациентов с нефропатией, чем у больных без признаков поражения почек [30]. По данным польских ученых, наличие генотипа 677ТТ увеличивает риск развития нефропатии при сахарном диабете 2 типа, а также в 2 раза сокращает срок развития терминальной почечной недостаточности [31]. K. Ukin et al. было выявлено, что у гетерозигот СТ, по сравнению с гомозиготами СС, ниже клиренс креатинина и выше уровень микроальбуминурии и гомоцистеинемии при сахарном диабете 2 типа, причем последние два по-

казателя имеют положительную корреляционную связь между собой [20]. Результаты, полученные R. El Baz et al., согласуются с этими данными. Исследователи из Египта доказали, что генотипы 677ТТ и 677СТ связаны с наличием микро- и макроальбуминурии, а аллель 1298С – с появлением макроальбуминурии у больных сахарным диабетом 2 типа [29]. Ученые M. Rahimi et al. оценили вклад мутаций МТГФР в прогрессию диабетической нефропатии, изучая курдское население западного Ирана. Ими были получены данные о том, что носительство аллелей 677Т и 1298С ассоциировано с увеличением риска макроальбуминурии в 4,13 и 5,5 раз, соответственно, тогда как наличие обоих маркеров – с его увеличением в 20,4 раза. Микроальбуминурия при наличии двух аллелей возникала в 4,32 раза чаще. Прогрессия нефропатии от микроальбуминурии до макроальбуминурии также наблюдалась более часто при наличии генотипов 677ТТ и 1298СС [32]. Исследователями R. Nemr et al. был проведен анализ влияния полиморфизма С677Т на развитие диабетической нефропатии у арабского населения Ливана и Бахрейна. Ими было обнаружено, что генотип 677ТТ более часто встречался у ливанских пациентов с нефропатией по сравнению с больными диабетом без нефропатии, но для популяции из Бахрейна такой зависимости выявлено не было [33]. S. El Hajj Chehadeh et al. из Объединенных Арабских Эмиратов обнаружили, что наличие аллели 677Т ассоциировано с развитием диабетической нефропатии, цереброваскулярных осложнений и увеличением уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, но ни С677Т, ни А1298С не влияют на заболеваемость сахарным диабетом 2 типа [34].

Ученые Y. Jafari et al. из Ирана провели анализ влияния сочетания полиморфизма гена МТГФР С677Т и А1298С с полиморфизмом гена эндотелиальной NO-синтазы G894Т на развитие и прогрессирование диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Ген эндотелиальной NO-синтазы расположен на хромосоме 7 (7q35-36). Мутация заключается в замещении гуанина (G) на тимин (T) в паре оснований 894, что приводит к аминокислотной замене аспартата на глутамат в кодоне 298 и, как результат, к уменьшению количества синтезируемого оксида азота. Y. Jafari et al. выявили, что наличие генотипов 894GT+ТТ и МТГФР 677ТТ ассоциировано с увеличением риска макроальбуминурии в 4,8 раз, а сочетания 894GT+ТТ и МТГФР 1298СС – в 6,6 раз. Одновременное наличие всех трех неблагоприятных генетических вариантов повышает риск развития макроальбуминурии и конверсии микроальбуминурии в макроальбуминурии в 38,5 и 10,5 раз, соответственно [35].

Однако, не все исследования подтверждают вышеописанные взаимосвязи. Хорватские ученые N. Gojo Tomic et al. не обнаружили связи между полиморфизмом гена МТГФР С677Т и развитием нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В то же время в данном исследовании было обнаружено, что уровень гомоцистеина выше у пациентов с макроальбуминурией, чем у больных с нормоальбуминурией, а повышенная концентрация гомоцистеина ассоциирована с генотипом 677ТТ только у мужчин [10]. S. Movva et al. обнаружили, что полиморфизм С677Т более часто встречается у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, чем в общей популяции, вне зависимости от наличия почечной недостаточности. При этом данных о влиянии этого генетического маркера на развитие диабетической нефропа-

тии получено не было [36]. Исследование, проведенное в Турции, также не подтвердило связь полиморфизма C677T с развитием диабетической нефропатии [37]. M. Maeda et al. не обнаружили влияния вариантов гена МТГФР на возникновение и прогрессию диабетической нефропатии. Однако, полученные ими данные свидетельствуют о том, что генотип 677ТТ оказывает влияние на развитие непролиферативной диабетической ретинопатии [38].

Следует отметить, что практически неизученной остаётся взаимосвязь генетических факторов, влияющих на уровень гомоцистеина, с гематологическими нарушениями при диабетической нефропатии. Вместе с тем, метаболизм гомоцистеина связан с обменом не только витамина В12 и фолиевой кислоты, но также и других веществ, оказывающих влияние на эритропоэз [3]. J. E. Vaggott и T. Tamura (2015) установили наличие железозависимой конверсии аденозилгомоцистеина, цистатионина (in vitro) и метионина (in vivo) в гомоцистеин [39]. Таким образом, у пациентов с анемией, имеющих повышенный уровень железа, железозависимая конверсия предшественников и метаболитов гомоцистеина может вносить вклад в формирование кардиоваскулярных осложнений. Есть также данные о том, что посредством воздействия на N-метил-D-аспаратный рецептор (NMDAR) гомоцистеин способен вызывать гемолиз [40]. Исследования in vitro показали, что вероятность гемолиза выше при сочетании дефицита витамина В12 и высокого уровня гомоцистеина [41]. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с анемией может быть также отчасти опосредована повышением сывороточных уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 бета, интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей альфа), которые, по данным проведенных нами исследований, отрицательно коррелируют с уровнем гемоглобина у пациентов с ранними стадиями диабетической нефропатии [42]. Соответственно, взаимосвязь генетических и негенетических факторов риска гипергомоцистеинемии с гематологическими нарушениями при диабетической нефропатии требует дальнейшего изучения.

Суммируя вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что между гипергомоцистеинемией и диабетической нефропатией имеются патогенетические связи, подтвержденные лабораторными и клиническими данными. Неоднозначные результаты генетических исследований, вероятно, обусловлены многофакторностью и морфологической гетерогенностью диабетической нефропатии, а также этническими различиями. Представляется перспективным дальнейшее комплексное изучение влияния гипергомоцистеинемии на развитие кардиоренального анемического синдрома при сахарном диабете.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидова Т. Ю. Сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа за гранью гликемического контроля // Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 111-116.
2. Шестакова М. В., Шамхалова М. Ш., Ярек-Мартынова И. Я. и соавт. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // Сахарный диабет. 2011. № 1. С. 81-88.
3. Худякова Н.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Иванов Н.В., Василькова О.Н. Гипергомоцистеинемия и кардиоренальный анемический синдром при сахарном диабете // Нефрология. 2015. Т. 19. №6. С. 20-27.
4. Cabarcapa V., Deric M., Stolic Z. et al. Determining the relationship between homocysteinemia and biomarkers of inflammation, oxidative stress and functional kidney status in patients with diabetic nephropathy // J. Med. Biochem. 2013. Vol. 32. P. 131-139.
5. Mudd S.H., Levy H.L., Kraus J. Disorders of Transsulfuration. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., Childs B., Kinzler K.,

6. Vogelstein B., eds. The metabolic and molecular bases of inherited diseases // Mc Grow Hill. 2001. P. 2007-2056.
7. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk // J. Appl. Genet. 2008. Vol. 49. № 3. P. 267-282.
8. Cacciapuoto F. Hyper-homocysteinemia: a novel risk factor or a powerful marker for cardiovascular diseases? Pathogenetic and therapeutical uncertainties // J. Thromb. Thrombolysis. 2011. Vol. 32. P. 82-88.
9. Yilmaz N. Relationship between paraoxonase and homocysteine: crossroads of oxidative diseases // Arch. Med. Sci. 2012. Vol. 8. № 1. P. 138-153.
10. Araki A., Hosoi T., Orimo H., Ito H. Association of plasma homocysteine with serum interleukin-6 and C-peptide levels in patients with type 2 diabetes // Metabolism Clinical and Experimental. 2005. Vol. 54. P. 809-814.
11. Gojo Tomic N., Marusic S., Bozиков V. et al. The Relationship between Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Gene Polymorphism and Diabetic Nephropathy in Croatian Type 2 Diabetic Patients // Coll. Antropol. 2013. Vol. 37. № 3. P. 789-793.
12. Chwatko G., Jakubowski H. Urinary excretion of homocysteine-thiolactone in humans // Clin. Chem. 2005. Vol. 51. P. 408-415.
13. Yeh Y.-C., Huang M.-F., Hwang S.-J. et al. Association of homocysteine level and vascular burden and cognitive function in middle-aged and older adults with chronic kidney disease // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2015. Vol. 31. P. 723-730.
14. Kontoangelos K., Papageorgiou C., Raptis A. et al. Homocysteine, Cortisol, Diabetes Mellitus, and Psychopathology // J. Diabetes Res. 2015. P. 1-10.
15. Ndrepepa G., Kastrati A., Braun S. et al. Circulating homocysteine levels in patients with type 2 diabetes mellitus // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2008. Vol. 18. P. 66-73.
16. Wang H., Cui K., Xu K., Xu S. Association between plasma homocysteine and progression of early nephropathy in type 2 diabetic patients // Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. Vol. 8. № 7. P. 11174-11180.
17. Wollesen F., Brattstrom L., Refsum H. et al. Plasma total homocysteine and cysteine in relation to glomerular filtration rate in diabetes mellitus // Kidney Int. 1999. Vol. 55. P. 1028-1035.
18. Mtiraoui N., Ezzidi I., Chaieb M. et al. MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and hyperhomocysteinemia as risk factors of diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients // Diabetes Research and Clinical Practice. 2007. Vol. 75. P. 99-106.
19. Liew S.-C., Gupta E.D. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases // European Journal of Medical Genetics. 2015. Vol. 58. P. 1-10.
20. Monsalve M.V., Salzano F.M., Rupert J.L. et al. Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Allele Frequencies in Amerindians // Annals of Human Genetics. 2003. Vol. 67. P. 367-371.
21. Ukinc K., Ersoz H.O., Karahan C. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutation and hyperhomocysteinemia as a novel risk factor for diabetic nephropathy // Endocrine. 2009. Vol. 36. P. 255-261.
22. Zhou T.-B., Drummen G., Jiang Z.-P. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T gene polymorphism and diabetic nephropathy susceptibility in patients with type 2 diabetes mellitus // Renal Failure. 2015. Vol. 37. № 8. P. 1247-1259.
23. Brattstrom L., Wilcken D., Ohrvik J. et al. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis // Circulation. 1998. Vol. 98. P. 2520-2526.
24. Eldibany M.M., Caprini J.A. Hyperhomocysteinemia and thrombosis: an overview // Arch. Pathol. Lab. Med. 2007. Vol. 131. P. 872-884.
25. Zintzaras E., Uhlir K., Koukoulis G. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for diabetic nephropathy: a meta-analysis // J. Hum. Genet. 2007. Vol. 52. P. 881-890.
26. Soares A., Fernandes A., Cardoso J. et al. Plasma Total Homocysteine Levels and Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // Pathophysiol. Haemost. Thromb. 2009. Vol. 36. P. 275-281.
27. Boger C., Stubanus M., Haak T. et al. Effect of MTHFR C677T genotype on survival in type 2 diabetes patients with end-stage diabetic nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. 2007. Vol. 22. P. 154-162.
28. Zsom M., Fulop T., Zsom L. et al. Genetic polymorphisms and the risk of progressive renal failure in elderly Hungarian patients // Hemodialysis International. 2011. Vol. 15. P. 501-508.
29. Hasegawa G., Obayashi H., Kamiuchi K. et al. The Association Between End-Stage Diabetic Nephropathy and Methylenetetrahydrofolate Reductase Genotype with Macroangiopathy in Type 2 Diabetes Mellitus // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2003. Vol. 111. P. 132-138.
30. El-Baz R., Settini A., Ismaeel A. et al. MTHFR C677T, A1298C and ACE I/D polymorphisms as risk factors for diabetic nephropathy among type 2 diabetic patients // Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone system. 2012. Vol. 13. № 4. P. 472-477.
31. Sun J., Xu Y., Zhu Y., Lu H. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients // Diabetes Research and Clinical Practice. 2004. Vol. 64. P. 185-190.
32. Ksiazek P., Bednarek-Skublewska A., Buraczynska M. The C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and nephropathy in type 2 diabetes mellitus // Med. Sci. Monit. 2004. Vol. 10. № 2. P. 47-51.

32. Rahimi M., Hasanvand A., Rahimi Z. et al. Synergistic effects of the MTHFR C677T and A1298C polymorphisms on the increased risk of micro- and macro-albuminuria and progression of diabetic nephropathy among Iranians with type 2 diabetes mellitus // *Clinical Biochemistry*. 2010. Vol. 43. P. 1333-1339.
33. Nemr R., Salman R., Jawad L. et al. Differential contribution of MTHFR C677T variant to the risk of diabetic nephropathy in Lebanese and Bahraini Arabs // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010. Vol. 48. № 8. P. 1091-1094.
34. El Hajj Chehadeh S., Jelinek H., Al Mahmeed W. et al. Relationship between MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and complications of type 2 diabetes mellitus in an Emirati population // *Meta Gene*. 2016. Vol. 9. P. 70-75.
35. Jafari Y., Rahimi Z., Vaisi-Raygani A. et al. Interaction of eNOS polymorphism with MTHFR variants increase the risk of diabetic nephropathy and its progression in type 2 diabetes mellitus patients // *Mol. Cell. Biochem.* 2011. Vol. 353. P. 23-34.
36. Movva S., Alluri R., Venkatasubramanian S. et al. Association of Methylene Tetrahydrofolate Reductase C677T Genotype With Type 2 Diabetes Mellitus Patients With and Without Renal Complications // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2011. Vol. 15. № 4. P. 257-261.
37. Eroglu Z., Erdogan M., Tetik A. et al. The relationship of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients with and without nephropathy // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2007. Vol. 23. P. 621-624.
38. Maeda M., Yamamoto I., Fukuda M. et al. MTHFR gene polymorphism is susceptible to diabetic retinopathy but not to diabetic nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients // *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2008. Vol. 22. P. 119-125.
39. Baggott J.E., Tamura T. Homocysteine, iron and cardiovascular disease: a hypothesis // *Nutrients*. 2015. Vol. 7. P. 1108-1118.
40. Makhro A., Wang J., Vogel J. et al. Functional NMDA receptors in rat erythrocytes // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2010. Vol. 298. P. C1315-C1325.
41. Acharya U., Gau J. T., Horvath W. et al. Hemolysis and hyperhomocysteinemia caused by cobalamin deficiency: three case reports and review of the literature // *J. Hematol. Oncol.* 2008. Vol. 1. P. 26.
42. Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Худякова Н.В., Василькова О.Н. Патогенетические факторы и клинические особенности анемии у пациентов с ранними стадиями диабетической нефропатии // *Научный аспект*. 2015. № 3. С. 258-270.

Поступила в редакцию 17.11.2016