

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-05-03>

Частота полиморфизма С677Т гена *MTHFR* при хроническом заболевании почек

О. Сибирева^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Калюжина¹, доктор медицинских наук, профессор,
В. Калюжин¹, доктор медицинских наук, профессор
¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск
²Областная клиническая больница, Томск
E-mail: sivruk68@mail.ru

Исследование роли мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в прогрессировании хронического гломерулонефрита. Полиморфизм С677Т гена MTHFR оценивали методом полимеразной цепной реакции с проведением рестрикционного анализа амплифицированных фрагментов ДНК. Представлена распространенность полиморфных вариантов у здоровых и больных с почечной патологией: 90 – с различными формами хронического гломерулонефрита и 30 – с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Полиморфизм С677Т гена MTHFR выявлен у 53% больных с ХПН (отношение шансов – 1,66; $p < 0,005$) и 31% здоровых лиц. Существует связь между полиморфизмом С677Т гена MTHFR и развитием ХПН.

Ключевые слова: нефрология, метилентетрагидрофолатредуктаза, полиморфизм гена С677Т, хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность.

Для цитирования: Сибирева О., Калюжина Е., Калюжин В. Частота полиморфизма С677Т гена *MTHFR* при хроническом заболевании почек // Врач. – 2019; 30 (5): 15–19. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-05-03>

Изменение свертывающей системы крови начинается с активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. При прогрессировании любого почечного заболевания (и хроническая болезнь почек – ХБП – не является исключением) закономерно нарастают процессы внутрисосудистой коагуляции по мере развития хронической почечной недостаточности (ХПН) [1, 3–6, 11, 12]. Предрасположенность к возникновению тромботических осложнений у больных ХБП развивается вследствие мутационных дефектов в свертывающей системе. Среди генетически детерминированных тромбофилий часто встречаются мутации в генах факторов коагуляции [7–9, 20], часто также выявляется вариант, обусловленный дефектом гена, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу (*MTHFR*) [7–9, 13, 15]. Полиморфизм С677Т гена *MTHFR* связан с нарушением метаболизма гомоцистеина, обуславливающего термолабильность фермента *MTHFR* вследствие замены цитозина в позиции 677 на тимидин. При указанном полиморфизме в эритроцитах нарушается рас-

пределение фолатов, выражающееся в накоплении формильных полиглутаматов, тетраглутамата и метилированных дериватов тетрагидрофолата [18, 19, 21, 22]. При исследовании полиморфизма по гену *MTHFR* установлено, что в популяции у 10–16% обследованных наблюдается гомозиготность по варианту *T/T*, а носители этого варианта характеризуются повышенным содержанием гомоцистеина [2, 15, 17]. Считается, что развитие почечной недостаточности у пациентов с генотипом *T/T* происходит быстрее и они более подвержены высокому риску тромбозов за счет высокой концентрации гомоцистеина [15, 16, 19]. А поскольку основным органом выделения гомоцистеина являются почки, то в случае их поражения (в частности, наличия нефросклероза, как у больных ХБП) уровень гомоцистеина в крови возрастает [16, 17, 19]. Таким образом, гипергомоцистеинемия (ГГЦ) может стать одной из причин прогрессирования ХБП и развития ХПН, особенно при наличии мутации в гене *MTHFR*.

Целью проведенного исследования было изучение роли мутации гена *MTHFR* (С677Т) в прогрессировании хронического гломерулонефрита (ХГН) и развитии ХПН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 120 человек с ХБП, находившихся на лечении в Областной клинической больнице (ОКБ) Томска; 1-ю группу составили 90 пациентов с ХГН (56 мужчин и 34 женщины; средний возраст – 38,5 года, пределы колебаний – от 23 лет до 51 года) без депрессии скорости клубочковой фильтрации (>80 мл/мин/1,73м²), т.е. с сохраненной азотовыделительной функцией почек. В их числе были 30 больных с изолированным мочевым синдромом (ИМС), 45 – с гипертонической формой (ГФ) ХГН и 15 – с нефротическим синдромом (НС). За начало ХГН принимали дату впервые выявленного мочевого синдрома в сочетании с экстраренальными проявлениями или без таковых. Критериями обострения ХГН являлись многократное нарастание протеинурии и эритроцитурии в разовых анализах мочи, появление отеков, артериальной гипертензии (АГ) или регистрация более высоких значений АД по сравнению с предыдущим уровнем, формирование НС, транзиторная азотемия.

Во 2-ю группу вошли 30 больных (15 женщин и 15 мужчин; средний возраст – 47 лет; пределы колебаний – от 38 до 56 лет; длительность заболевания составила 11,5 года – от 6 до 18 лет) с терминальной стадией (ТС) ХПН, находившихся на программном гемодиализе (бикарбонатный диализ) по 4 ч 3 раза в неделю; применяли аппараты «искусственная почка» «4008S» фирмы Fresenius (Германия) и «Multimat» фирмы Bellco (Италия). Использовали диализаторы фирмы Fresenius площадью от 1,3 до 1,8 м² с полисульфоновой мембраной. В группе больных с ТС ХПН кон-

центрация креатинина в крови до начала проведения программного гемодиализа превышала 720 мкмоль/л. Диагноз был поставлен на основании данных анамнеза и результатов объективных и лабораторных методов исследования, принятых в нефрологической практике. Всем больным проводилась так называемая базисная терапия антиагрегантами (дипиридамол – от 225 до 450 мг/сут в течение года, затем курсовое лечение по 1–2 мес 3–4 раза в год), гипотензивными препаратами, преимущественно монотерапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или в комбинации их с недигидропиридиновыми антагонистами кальция, салуретиками в дозах, необходимых для достижения целевого уровня АД ($\leq 130/80$ мм рт. ст.).

Контрольную группу составили 100 практически здоровых жителей Томска. Выборка проводилась случайным образом, критерием для отбора обследуемых индивидов служили этническая принадлежность (русские) и отсутствие родственных связей.

Материалом для изучения частоты встречаемости послужили образцы геномной ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции. Для выявления полиморфизма С677Т в гене *MTHFR* использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом продукта ПЦР.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У больных с ТС ХПН отмечались отклонения в показателях свертывающей системы крови из-за ее разбалансированности. Наблюдалась активация свертывающей, фибринолитической и угнетение – противосвертывающей систем крови. У пациентов на гемодиализе отмечалась выраженная супрессия фибринолиза за счет повышения синтеза клетками эндотелия ингибитора активатора плазминогена-1.

В результате имеющейся дисфункции эндотелия усиливается коагуляция за счет снижения уровня ингибитора коагуляции протеина С (ниже, чем в контро-

ле, в 6 раз). Следовательно, большинство пациентов на гемодиализе исходно находятся в состоянии хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), которое усугубляется процедурой гемодиализа. Гемодиализ способствует повышению протромботического состояния за счет вынужденной катетеризации сосудов, контакта крови пациента с обширной поверхностью системы. Вследствие образования тромба в экстракорпоральной системе повышается риск тромбоэмболических осложнений, снижается эффективность процедуры диализа, а при полном тромбозе системы возникают кровопотери и анемизация больных.

Среди специфических факторов, способствующих тромбозу, можно выделить низкую скорость кровотока, укорочение времени свертывания крови за счет активации факторов свертывания. Подтверждением этому служит резкое повышение содержания D-димера – специфического продукта деградации фибрина (более чем в 10 раз по сравнению с контрольной группой; $p < 0,001$). Поскольку D-димер входит в состав тромба и образуется в процессе лизиса сгустка крови под влиянием плазмина, концентрация D-димера будет пропорциональна активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина. Чем больше тромбообразование, тем активнее фибринолиз и тем выше концентрация D-димера в плазме (табл. 1).

По статистике смертность от различных сосудистых заболеваний у больных с почечной патологией, получающих диализное лечение, существенно выше, чем в общей популяции [12, 14, 17, 22]. При этом почти у 100% больных, леченных диализом, уровень гомоцистеина повышен уже на начальных стадиях ХПН, причем ГГЦ нарастает в строгом соответствии со снижением функции почек [2, 3, 13–15]. Гомоцистеин повреждает стенки сосудов, делая их поверхность рыхлой. На поврежденную поверхность осаждаются холестерин и кальций, образуя атеросклеротическую бляшку и усиливая таким образом тромбообразование [5, 8, 16, 22].

Как следует из табл. 2, содержание гомоцистеина в крови было значительно повышенным в обеих группах больных ХБП по сравнению с таковым в группе здоровых лиц: в 1-й – в 4,6 раза, во 2-й – в 3,6 раза ($p < 0,001$).

При этом во 2-й группе уровень гомоцистеина после гемодиализа оказался в 2 раза ниже, чем до него. Вероятно, молекулы гомоцистеина проходят через гемодиализную мембрану, что благоприятно сказывается на самочувствии больных ТС ХПН.

Также нами исследован уровень гомоцистеина у больных с различ-

Таблица 1

Показатели фибринолитической системы у здоровых лиц и больных ХБП; Ме (LQ; UQ)

Показатель	Контрольная группа (здоровые)	1-я группа (больные ХГН)	2-я группа (больные с ТС ХПН)
Плазминоген, %	117,21 (98,82; 130,44)	93,80 (85,01; 106,04) $p < 0,05$	77,47 (66,75; 91,02) $p < 0,001$; $p_1 < 0,05$
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг%	1,07 (0,00; 2,02)	3,49 (0,00; 5,04) $p < 0,001$	7,56 (2,01; 14,04) $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$
D-димер, нгФЭЕ/мл	357,72 (240,58; 543,61)	2819,56 (694,04; 3586,02) $p < 0,001$	2414,02 (1491,04; 5184,01) $p < 0,001$; $p_1 < 0,05$

Примечание. Статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой здоровых лиц, p_1 – с 1-й группой.

ными клиническими вариантами ХГН (табл. 3). Нужно отметить, что этот показатель был повышен во всех клинических группах больных ХГН (в меньшей степени – при ИМС). Так, при ГФ ХГН он увеличился в 2,9 раза, а в группе НС ХГН был почти в 4 раза выше, чем в контрольной группе.

Фильтруемость гомоцистеина низкая даже при здоровых почках; концентрация же его в крови у больных ХБП, как показывают наши данные, нарастает. Нарушение функции почек приводит к развитию ГЦЗ за счет нарушения выведения гомоцистеина из организма и потери фолиевой кислоты, а также из-за нарушения окислительного расщепления гомоцистеина в почке.

ГЦЗ считают одним из факторов риска развития тромбоза, а в качестве одной из причин рассматривается полиморфизм С677Т в гене *MTHFR*, ответственном за синтез главной формы фолатов в крови – 5-метилтетрагидрофолата, необходимого для реметелирования гомоцистеина [2, 17]. Тормозя работу противосвертывающей системы, ГЦЗ является одним из звеньев патогенеза ранней тромбоваскулярной болезни.

Чаще всего при ХБП ГЦЗ встречается у пациентов с ХПН и наблюдается почти всегда на конечной стадии почечных заболеваний [2, 8, 15]. Однако в нашем случае ассоциация полиморфизма С677Т гена *MTHFR* с патологией почек не выявлена ($p > 0,05$), но поскольку пациенты с генотипами С/Т и Т/Т гена *MTHFR* предрасположены к развитию ГЦЗ, частота встречаемости такого варианта особенно высока среди пациентов, леченных гемодиализом. Как видно из табл. 4, частота встречаемости генотипов С/Т и Т/Т у больных ХПН соответствует 53 и 4%.

Замечено, что аллель 677Т связан с более быстрым прогрессированием нефропатии, приводящей к ТС ХПН [3, 4, 10, 12], а содержание гомоцистеина обратно пропорционально выраженности микроальбуминурии [2, 8, 11]. Как видно из табл. 4, значительные отличия в частоте встречаемости гетерозиготного варианта С677Т гена *MTHFR* выявлены между контрольной группой и пациентами с ТС ХПН ($0,53$; $p = 0,001$). Частота полиморфизма С/Т в гене *MTHFR* у здоровых лиц и больных с разными формами ХГН статистически значимо не различались (соответственно 0,31 и 0,43).

Результаты, полученные при изучении роли мутации С677Т гена *MTHFR* в прогрессировании ХГН,

Таблица 2

Показатель	Уровень гомоцистеина в сыворотке крови у здоровых доноров и больных ХБП; Ме (LQ; UQ)		
	Контрольная группа (здоровые лица)	Больные	
		1-я группа	2-я группа
Гомоцистеин, ммоль/л	8,82 (6,41; 10,38)	40,58 (26,12; 51,77) $p < 0,001$	31,95 (19,55; 38,83)* $p < 0,001$; $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$ 15,97 (9,77; 19,42)** $p < 0,05$; $p_1 < 0,005$

Примечание. Статистическая значимость различий со значением показателя: р – по сравнению с контролем, p_1 – с 1-й группой, p_2 – между значениями гомоцистеина в группе «до диализа» и «после диализа»; * – уровень гомоцистеина до диализа, ** – после него.

Таблица 3

Показатель	Уровень гомоцистеина в сыворотке крови у здоровых и при различных клинических вариантах ХГН; Ме (LQ; UQ)			
	Контроль (здоровые доноры)	Клинический пример ХГН		
		ГФ	ИМС	НС
Гомоцистеин, ммоль/л	8,82 (6,41; 10,38)	26,12 (17,02; 41,82) $p < 0,001$; $p_1 < 0,05$	17,40 (14,60; 18,80) $p < 0,05$; $p_2 < 0,05$	34,37 (14,45; 59,60) $p < 0,001$; $p_3 < 0,05$

Примечание. Статистическая значимость различий: р – по сравнению с контролем; p_1 – между ГФ и ИМС; p_2 – между ИМС и НС; p_3 – между НС и ГФ.

Таблица 4

Группы обследованных	Число обследованных	Частота генотипов, n (%)			Частота аллелей		ОШ
		С/С	С/Т	Т/Т	С	Т	
		Здоровые	100	63 (63)	31 (31)	6 (6)	
Больные ХГН							
всего	90	45 (50)	39 (43)	6 (7)	0,72±0,06	0,28±0,06	1,4630
с ГФ ХГН	45	18 (40)	21 (46)	6 (14)*	0,68±0,09	0,32±0,09	1,7703
с ИМС ХГН	30	15 (50)	15 (50)	-	0,75±0,10	0,25±0,10	1,2540
с НС ХГН	15	6 (40)	9 (60)	-	0,70±0,14	0,30±0,14	1,6122
Больные ХПН (ТС)	30	13 (43)**	16 (53)**	1 (4)	0,70±0,14	0,30±0,04	1,6122

Примечание. ОШ – отношение шансов; * – различия со здоровыми статистически значимы ($p < 0,005$).

представлены в табл. 4. В группе здоровых лиц данный полиморфизм в гене *MTHFR* выявлен в 37% случаев: гетерозиготный *C/T* вариант генотипа обнаружен у 31% обследованных, гомозиготный *T/T* – у 6%. Повышение частоты генотипа *T/T* гена *MTHFR* отмечено только у пациентов с ГФ ХГН ($p=0,022$). При этом в группах ИМС и НС частота распределения гомозиготных носителей по аллелю 677Т не имела статистических различий с аналогичным показателем у здоровых лиц.

Частота встречаемости аллеля 677Т в контрольной группе соответствовала 0,21, распределение частот аллелей в группах обследованных с почечной патологией было сопоставимо с таковым у здоровых лиц. Мутация в гене *MTHFR* имела прогностическое значение для больных с нефропатией. Установлена корреляция между уровнем креатинина и гомоцистемии в крови, что подчеркивает роль мутации в прогрессировании нефропатии, которая формируется в более ранние сроки болезни у лиц с генотипом *T/T*, чем с *C/T* или *C/C*.

В нашем исследовании методом логистического анализа было выявлено, что у больных ХПН с генотипом *T/T* мутация в гене *MTHFR* была ассоциирована с креатинином ($p=0,020$), с другими генотипами (*C/T* и *C/C*) подобной связи не установлено. Кроме того, нами было выяснено, что мутация в гене *MTHFR* у больных с ХПН ассоциирована со многими показателями свертывающей системы: с фактором V ($p=0,005$) и фактором VII ($p=0,031$), показателем протромбина по Квику ($p=0,040$), общим фибриногеном ($p=0,009$), КВ ($p=0,006$), ТВ ($p=0,010$), РС ($p=0,04$), РФМК ($p=0,031$), степенью агрегации тромбоцитов ($p=0,009$), ФВ ($p=0,010$) и содержанием мочевины в крови ($p=0,008$).

Однако у больных с ГФ ХГН при ГГЦ связь креатинина с мутацией *MTHFR* была обнаружена в различных сочетаниях генотипов: *C/C–C/T* ($p=0,030$), *C/C–T/T* ($p=0,050$), *C/T–T/T* ($p=0,011$). Кроме того, методом Розенброка зарегистрирована связь этой мутации при ГФ ХГН с низким уровнем антитромбина III ($p=0,037$), что также способствует развитию тромботических состояний у этих больных.

В ходе анализа роли гена *MTHFR* для всех обследованных групп частота распределения генотипов и аллелей соответствовала ожидаемой при равновесии Харди–Вайнберга. Показатель ОШ для всех групп больных в сравнении со здоровыми донорами был >1 .

Частота генотипа *C/C* гена *MTHFR* у здоровых лиц составила 0,63, что статистически значимо отличалось от аналогичного показателя у пациентов с развившейся ХПН (0,43; $p=0,001$), тогда как у больных с сохраненной азотовыделительной функцией почек достоверные различия отсутствовали. Пациенты с ХПН имели более высокий процент встречаемости мутации в гене *MTHFR*, чем основная популяция здоровых до-

норов и чем группа больных ХГН с сохраненной функцией почек.

Таким образом, диагностика генотипов целесообразна и необходима для прогнозирования клинического течения тромбофилии и определения групп риска больных, склонных к тромбозам, что является определяющим фактором эффективности лечения и профилактики опасных для жизни тромботических осложнений у больных ХБП.

* * *

Конфликт интересов не заявлен.

Литература/Reference

1. Баранникова Е.И., Козловская Н.Л., Понкина О.Н. и др. Генетическая гипергомоцистеинемия как причина артериальных и венозных тромбозов у больного хроническим гломерулонефритом // Нефрология и диализ. – 2008; 10 (3): 254–8 [Barannikova E.I., Kozlovskaja N.L., Ponkina O.N. et al. Genetic hyperhomocysteinemia as a cause of arterial and venous thrombosis in a patient with chronic glomerulonephritis // Nefrologija i dializ. – 2008; 10 (3): 254–8 (in Russ.)].
2. Добронравов В.А., Голубев Р.В. Гипергомоцистеинемия – фактор риска сердечно-сосудистых поражений у диализных больных и в общей популяции // Нефрология. – 2004; 8 (прил. 2): 44–9 [Dobronravov V.A., Golubev R.V. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for cardiovascular lesions in dialysis patients and in the general population // Nefrologija. – 2004; 8 (прил. 2): 44–9 (in Russ.)].
3. Калюжин В.В., Уразова О.И., Калюжина Е.В. и др. Неспецифические механизмы прогрессирования хронической болезни почек // Бюллетень сибирской медицины. – 2015; 14 (4): 87–98 [Kaljuzhin V.V., Urazova O.I., Kaljuzhina E.V. et al. Non-specific mechanisms for the progression of chronic kidney disease // Bjuulleten' sibirskoj mediciny. – 2015; 14 (4): 87–98 (in Russ.)].
4. Сибирева О.Ф., Калюжин В.В., Уразова О.И. и др. Панель лабораторных маркеров патологии гемостаза в прогнозировании скорости прогрессирования хронической болезни почек // Клини. нефрол. – 2012; 3: 13–6 [Sibireva O.F., Kaljuzhin V.V., Urazova O.I. et al. Panel of laboratory markers of hemostatic pathology in predicting the rate of progression of chronic kidney disease // Klin. nefrol. – 2012; 3: 13–6 (in Russ.)].
5. Азаров В.В., Фирсов Н.Н., Козловская Л.В. и др. Нарушение реологических свойств крови у больных гломерулонефритами. 1 съезд нефрологов России: Тезисы докладов / Казань, 1994; с. 5 [Azarov V.V., Firsov N.N., Kozlovskaja L.V. et al. Violation of the rheological properties of blood in patients with glomerulonephritis. 1 s'ezd nefrologov Rossii: Tezisy докладov / Kazan', 1994; p. 5 (in Russ.)].
6. Шмакова Н.А., Харина О.П., Иванов С.Н. и др. Нарушение функции сосудистого эндотелия, суточного профиля артериального давления и пути их коррекции у детей с гломерулонефритом. Нефрологический семинар-2006: сб. трудов XIV ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара / СПб, 2006; с. 146–9 [Shmakova N.A., Harina O.P., Ivanov S.N. et al. Vascular endothelium functional failure, the daily blood pressure profile and ways to correct them in children with glomerulonephritis. Nefrologicheskij seminar-2006: sb. trudov XIV ezhegodnogo Sankt-Peterburgskogo nefrologicheskogo seminaru / SPb., 2006; p. 146–9 (in Russ.)].
7. Павленко О.А., Колосовская Т.А., Сибирева О.Ф. и др. Распространенность, клиническое и прогностическое значение полиморфизма генов II, V факторов свертывания крови и метилентетрагидрофолатредуктазы у пациентов с хронической болезнью почек // Бюллетень сибирской медицины. – 2009; 8 (4–2): 80–5 [Pavlenko O.A., Kolosovskaja T.A., Sibireva O.F. et al. Prevalence, clinical and prognostic significance of gene polymorphism II, V coagulation factors and methylene tetrahydrofolate reductase in patients with chronic kidney disease // Bjuulleten' sibirskoj mediciny. – 2009; 8 (4–2): 80–5 (in Russ.)].
8. Сибирева О.Ф., Хитринская Е.Ю., Иванчук И.И. и др. Генетическая детерминированность повышения тромботического потенциала крови у больных хроническим гломерулонефритом // Нефрология. – 2008; 12 (2): 52–5 [Sibireva O.F., Hitrinskaja E.Ju., Ivanchuk I.I. et al. Genetic determinism increase in blood thrombotic potential in patients with chronic glomerulonephritis // Nefrologija. – 2008; 12 (2): 52–5 (in Russ.)].

9. Сибирева О.Ф., Хитринская Е.Ю., Калюжин В.В. и др. Полиморфизм генов II, V факторов свертывания крови и метилентетрагидрофолатредуктазы у больных с диабетической нефропатией: распространенность, клиническое и прогностическое значение // Сахарный диабет. – 2010; 1: 6–9 [Sibireva O.F., Hitrinskaja E.Ju., Kaljuzhin V.V. et al. Polymorphism of II and V genes of coagulation factors and methylene tetrahydrofolate reductase in patients with diabetic nephropathy: prevalence, clinical and prognostic significance // Sakharnyi diabet. – 2010; 1: 6–9 (in Russ.)].

10. Сибирева О.Ф., Калюжин В.В., Уразова О.И. и др. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия у пациентов с диабетической нефропатией // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012; 8: 8–11 [Sibireva O.F., Kaljuzhin V.V., Urazova O.I. et al. Biochemical markers of endothelial dysfunction in patients with diabetic nephropathy // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. – 2012; 8: 8–11 (in Russ.)].

11. Тареев Е.М. Клинические варианты хронического гломерулонефрита. Нефрология: руководство для врачей в 2 т. Под ред. И.Е. Тареевой / М.: Медицина, 1995; Т. 2: с. 60–4 [Tareev E.M. Clinical options for chronic glomerulonephritis. Nefrologija: rukovodstvo dlja vrachej v 2 t. Pod red. I.E. Tareevoj / M.: Meditsina, 1995; Vol 2: p. 60–4 (in Russ.)].

12. Тареева И.Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита // Тер. арх. – 1996; 6: 5–10 [Tareev E.M. Mechanisms of progression of glomerulonephritis // Ter. arh. – 1996; 6: 5–10 (in Russ.)].

13. Buyschaert M., Gala J., Bessomo A. et al. C677T methylene-tetrahydrofolate reductase mutation in type 2 diabetic patients with and without hyperhomocysteinaemia // Original article. – 2004; 30 (4): 349–54.

14. Cosmi B., Palareti G. Oral anticoagulant therapy in venous thromboembolism // Semin. Vase. Med. – 2003; 3: 303–14.

15. Fodinger M., Mannhalter C., Wolf G. et al. Mutation (677 C to T) in the methyltetrahydrofolate reductase gene aggravates hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients // Kidney Int. – 1997; 52 (2): 517–23.

16. Franchi F., Cetin I., Todros T. et al. Intrauterine growth restriction and genetic predisposition to thrombophilia // Haematologica. – 2004; 89: 444–9. 14.

17. Bostom A., Culleton B. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease // J. Am.Soc. Nephrol. – 1999; 10: 891–900.

18. Ksiazek P., Bednarek-Skublewska A., Buraczynska M. The C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and nephropathy in type 2 diabetes mellitus // Med. Sci. Monit. – 2004; 10 (2): 47–51.

19. Lorenzo D. 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Variants and Congenital Anomalies // A HuGE Review: U.S.A. – 2000; 151 (9): 862–77.

20. Middeldorp S., Meinardi J., Maria M. et al. The incidence of venous thromboembolism in relatives of patients with the prothrombin 20210A mutation // CHAPTER. – 2000; 3: 35–45.

21. Moczulski D., Fojcik H., Zukowska-Szczechowska E. et al. Effects of the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene on the genetic predisposition for diabetic nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. – 2003; 18: 1535–40.

22. Rosenberg N., Murata M., Ikeda Y. et al. The Frequent 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism Is Associated with a Common Haplotype in Whites, Japanese, and Africans // Am. J. Hum. Genet. – 2002; 70: 758–62.

THE FREQUENCY OF MTHFR C677T POLYMORPHISM IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

O. Sibireva^{1,2}, MD; Professor **E. Kalyuzhina**¹, MD; Professor **V. Kalyuzhin**¹, MD

¹Siberian State Medical University, Tomsk

²Regional Clinical Hospital, Tomsk

The role of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene mutation in the progression of chronic glomerulonephritis was investigated. MTHFR C677T polymorphism was evaluated by polymerase chain reaction-restriction analysis of the amplified DNA fragments. The paper shows the prevalence of polymorphic variants in healthy individuals and patients with kidney diseases: 90 with different forms of chronic glomerulonephritis and 30 with chronic renal failure (CRF). MTHFR C677T polymorphism was found in 53% of patients with CRF (odds ratio (OR) = 1.66; p < 0.005) and in 31% of healthy individuals. There is a relationship between the MTHFR C677T polymorphism and the development of CRF.

Key words: nephrology, methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR C677T polymorphism, chronic glomerulonephritis, chronic renal failure.

For citation: Sibireva O., Kalyuzhina E., Kalyuzhin V. The frequency of MTHFR C677T polymorphism in chronic kidney disease // Vrach. – 2019; 30 (5): 15–19. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-05-03>