

Клинические особенности ишемических инсультов в молодом возрасте при носительстве полиморфизма метионин-синтазы-редуктазы A66G

Цыганенко О.В.¹, Волкова Л.И.^{1,2}, Алашеев А.М.¹

¹ГАОУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург;

²кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО

«Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

¹Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; ²Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

В последнее десятилетие зарегистрирован рост частоты инсультов среди молодых людей. Одним из факторов риска развития ишемического инсульта (ИИ) признается носительство полиморфизма A66G гена метионин-синтазы-редуктазы (MTRR). Клинические особенности ИИ у носителей полиморфизма MTRR A66G в настоящее время не изучены.

Цель исследования – изучить клинические особенности ИИ при носительстве полиморфизма MTRR A66G.

Пациенты и методы. В исследование включен 141 пациент с ИИ в молодом возрасте, проходивший лечение на базе неврологического отделения Свердловской областной клинической больницы №1. У всех пациентов определен полиморфизм MTRR A66G методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. Носителями полиморфизма MTRR A66G являются 83,7% пациентов с ИИ, развившимся в молодом возрасте. У лиц с полиморфизмом MTRR A66G достоверно чаще встречается артериальная гипертензия ($p=0,029$). Уровень протеина С статистически значимо ниже среди лиц с мутацией MTRR A66G ($p=0,001$).

Заключение. Большинство пациентов с ИИ в молодом возрасте являются носителями полиморфизма MTRR A66G. Необходимо включение исследования полиморфизма MTRR A66G в алгоритм диагностики при инсульте у молодых.

Ключевые слова: ишемический инсульт в молодом возрасте; артериальная гипертензия; протеин С; метионин-синтаза-редуктаза A66G.

Контакты: Ольга Владимировна Цыганенко; tsyganenko.olga@mail.ru

Для цитирования: Цыганенко ОВ, Волкова ЛИ, Алашеев АМ. Клинические особенности ишемических инсультов в молодом возрасте при носительстве полиморфизма метионин-синтазы-редуктазы A66G. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):25–29. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-25-29

Methionine synthase reductase A66G polymorphism and ischemic stroke in younger patients

Tsyganenko O.V.¹, Volkova L.I.^{1,2}, Alashev A.M.¹

¹Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1, Yekaterinburg; ²Department of Nervous System Diseases, Neurosurgery, and Medical Genetics, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg

¹185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102, Russia; ²3, Repin St., Yekaterinburg 620028, Russia

In the past decade, stroke incidence in younger adults increased. Methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is one of the risk factors for ischemic stroke (IS). However, clinical features of IS in MTRR A66G polymorphism are not yet studied.

Objective: to investigate clinical features of IS in MTRR A66G polymorphism.

Patients and methods. One hundred forty-one younger patients with IS, hospitalized in the neurological department of Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1, were included in the study. MTRR A66G polymorphism was detected by the real-time polymerase chain reaction in all participants.

Results and discussion. MTRR A66G polymorphism was present in 83.7% of younger patients with IS. Participants with MTRR A66G polymorphism had a significantly higher prevalence of arterial hypertension ($p=0.029$). In addition, protein C level was significantly lower in patients with MTRR A66G mutation ($p=0.001$).

Conclusion. The majority of younger patients with IS have MTRR A66G polymorphism. Therefore, the inclusion of MTRR A66G polymorphism screening in the diagnostic algorithm of stroke in young adults seems necessary.

Keywords: ischemic stroke in young adults; arterial hypertension; protein C; Methionine synthase reductase A66G.

Contact: Olga Vladimirovna Tsyganenko; tsyganenko.olga@mail.ru

For reference: Tsyganenko OV, Volkova LI, Alashev AM. Methionine synthase reductase A66G polymorphism and ischemic stroke in younger patients. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(4):25–29. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-25-29

Инсульты принято считать заболеваниями людей старшего возраста. Однако в последнее десятилетие зарегистрирован рост частоты развития инсульта среди молодых до 40% [1–4]; в 20–25% случаев установить причину традиционными методами диагностики не удается. Одним из факторов риска (ФР) ишемического инсульта (ИИ) у молодых признается носительство полиморфизма гена метионин-синтазы-редуктазы (*MTRR*) A66G [5, 6]. Фермент *MTRR* является катализатором реметилирования гомоцистеина в метионин, при его мутации активность фермента снижается в 4 раза [7]. Клинические особенности ИИ при носительстве полиморфизма *MTRR* A66G в настоящее время не изучены.

Цель исследования – изучить клинические особенности ИИ при носительстве полиморфизма *MTRR* A66G.

Пациенты и методы. Проведено наблюдательное исследование типа «случай-контроль». Выполнен ретроспективный анализ медицинской документации, данных лабораторно-инструментальных методов исследования пациентов с ИИ в молодом возрасте ($n=141$), проходивших лечение на базе неврологического отделения Свердловской областной клинической больницы №1 за период с 1 января 2013 г. по 1 сентября 2018 г. Для определения этиологии инсульта проведены ряд исследований: общий анализ крови, биохимический анализ крови с оценкой липидного спектра, исследование гликемического профиля, коагулограмма, определение генетических маркеров тромбофилии, волчаночного антикоагулянта, антител к экстрагируемому нуклеарному антигену, к кардиолипину, цитоплазме нейтрофилов, исследование онкомаркеров (альфа-фетопротеин, раковый эмбриональный антиген, СА-125, СА19-9), электрокардиография, холтеровское мониторирование электрокардиографии, эхокардиография, чреспищеводная эхокардиография, эхокардиография с пузырьковым контрастированием, ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов, ультразвуковая доплерография с эмболодетекцией, компьютерная томография (КТ) головного мозга, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, компьютерная ангиография магистральных артерий головы.

У всех пациентов исследовался полиморфизм *MTRR* A66G методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени [8] с использованием стандартизованных комплектов реагентов для определения генетических полиморфизмов производства ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия). В качестве материала для исследования использовалась периферическая кровь. Для получения ДНК из анализируемого материала использовались комплекты реагентов «ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА» производства ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия). Уровень гомоцистеина определен методом хемилуминесцентного иммуноанализа на микрочастицах [9] у 29 (20,57%) пациентов. Гомоцистеин исследовали в позднем восстановительном периоде ИИ, в связи с чем не удалось определить его у всех пациентов, он определен у 29 (20,57%) обследованных.

Критерии включения в исследование:

- достоверный диагноз ИИ, подтвержденный клинически и по данным нейровизуализации (КТ и/или МРТ);
- молодой возраст (от 18 до 44 лет – по классификации Всемирной организации здравоохранения);

– проведение исследования на мутации генов ферментов фолатного цикла во время госпитализации.

Критерии исключения из исследования:

- ИИ другой определенной этиологии (по классификации TOAST), отличной от атеротромботического, кардиоэмболического и лакунарного подтипов;
- криптогенный подтип ИИ по классификации TOAST в случае выявления двух и более возможных причин.

Графический метод с последующим использованием теста Шапиро–Уилка применялся для оценки соответствия распределения количественных данных закону нормального распределения. При подчинении данному закону для проверки статистической гипотезы о равенстве средних показателей в группах использовался критерий Стьюдента. При отсутствии подчинения закону нормального распределения для оценки различий между выборками использовался критерий Манна–Уитни. Качественные признаки описаны в виде доли в процентах с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) для каждой категории. Для сравнения долей в выборках использовался точный критерий Фишера. Для всех сравнений использовались двусторонние тесты. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Microsoft Office 2010 г. (Microsoft, США), Gretl 1.9.92 (свободно распространяемое программное обеспечение от независимого сообщества программистов).

Результаты. Среди 141 пациента атеротромботический подтип имели 30 (21,28%), кардиоэмболический – 35 (24,28%), лакунарный – 36 (25,53%), криптогенный – 40 (28,37%). Носителями мутации *MTRR* A66G были 118 (83,7%) больных, они составили основную группу. Полиморфизм *MTRR* A66G не был выявлен у 23 (16,3%) пациентов, они были включены в контрольную группу.

Средний возраст пациентов, имевших мутацию *MTRR* A66G, составил $35,9 \pm 7,2$ года, а носителей дикого типа – $40,5 \pm 3,6$ года, носители мутации были значимо моложе лиц без мутации ($p=0,02$). Среди носителей мутации большинство составляли лица мужского пола – 71 (60,2%), аналогично в группе без мутации – 13 (56,25%) пациентов. Отягощенный по сердечно-сосудистой патологии анамнез имели около половины исследуемых в группе с мутацией – 56 (47,46%), среди носителей дикого типа отягощенный анамнез встречался реже – у 9 (39,13%), без статистически значимых различий между группами ($p=0,5$). Распространенность модифицируемых ФР инсульта в основной и контрольной группах представлена в табл. 1.

Все пациенты с определенным уровнем гомоцистеина оказались носителями полиморфизма *MTRR* A66G. Уровень гомоцистеина у них составил 10,26 [7,46; 13,9] мкмоль/л. Анализ показателей коагулограммы в основной и контрольной группах представлен в табл. 2.

Обсуждение. Частота носительства полиморфизма *MTRR* A66G в здоровой популяции в зависимости от географического расположения следующая: 46% в Бразилии, 25% в Китае, 44% в Ирландии, 47% в Италии, 42–57% в США [10]. В российской популяции его носительство регистрируется с более высокой частотой – от 42,8 до

Таблица 1. Распространенность модифицируемых ФР среди носителей мутации *MTRR* A66G и дикого типа
Table 1. Prevalence of modifiable risk factors among carriers of *MTRR* A66G mutation and in wild type

ФР	Носители мутации (n=118)		Носители дикого типа (n=23)		p
	%	95% ДИ	%	95% ДИ	
Злоупотребление алкоголем	5,9	2,39–12,22	4,4	0,11–24,22	1
Индекс массы тела >25	51,7	39,54–66,4	73,9	53,24–87,74	0,052
Артериальная гипертензия	72	54,54–89,07	47,8	23,87–85,57	0,029
Инфаркт миокарда	5,9	2,39–12,22	8,7	1,05–31,41	0,64
Аневризма межпредсердной перегородки	2,6	0,52–7,43	0	0	1
Открытое овальное окно	6,1	4,65–16,68	13,1	2,69–38,12	0,701
Инфекционный эндокардит	0,9	0,02–4,72	0	0	1
Дилатационная кардиомиопатия	1,7	0,21–6,12	0	0	1
Фибрилляция предсердий	2,6	0,52–7,43	0	0	1
Синдром слабости синусового узла	1,7	0,21–6,12	0	0	1
Сахарный диабет	5,9	2,39–12,22	13,1	2,69–38,12	0,367
Церебральный атеросклероз	24,6	16,46–35,3	30,4	12,24–62,71	0,603
Гипергомоцистеинемия	3,4	0,92–8,68	0	0	1

86,5% [10–13], причем на территории Свердловской области этот показатель наиболее высок [11]. Вопрос о носительстве данного полиморфизма среди лиц с инсультом изучен недостаточно. В нашем исследовании полиморфизм *MTRR* A66G был выявлен у большинства пациентов молодого возраста с ИИ – у 83,7%, а доля мутантных аллелей составила 57,45%. Показатель несколько выше, чем у пациентов детского возраста, проживающих на той же территории, с ИИ и транзиторной ишемической атакой, у

которых частота носительства полиморфизма *MTRR* A66G составила 74% [14]. Также в нашем исследовании доля мутантных аллелей была выше, чем по данным исследования на китайской популяции, где она составила 33,2% [5].

У носителей мутации *MTRR* A66G ИИ развился в более молодом возрасте, что имело достоверное отличие от пациентов без мутации и свидетельствовало о роли наследственного фактора в развитии инсульта.

Таблица 2. Показатели коагулограммы в группах сравнения
Table 2. Coagulogram results in the studied groups

Показатель	Носители мутации (n=118)	Носители дикого типа (n=23)	p
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	31,2 [29,3; 34,6]	28 [27,2; 28,8]	0,06
Протромбиновое время, с	14,1 [13,4; 14,8]	13,9 [13,5; 14,9]	0,93
Протромбиновый тест по Квику, %	91,5 [85; 99,8]	96,5 [84,5; 102]	0,571
Международное нормализованное отношение, у. е.	1 [1,05; 1,11]	1,01 [0,99; 1,05]	0,685
Тромбиновое время, с	16,9 [16,1; 17,5]	17 [16,6; 17,4]	0,752
Фибриноген, г/л	3,44 [2,89; 3,97]	3 [2,8; 3,6]	0,174
Активность антитромбина III, %	101 [91; 109]	101 [98; 109]	0,404
Протеин С, %	110 [98,3; 120,3]	132 [109; 134]	0,001
Парус-тест, у. е.	1 [0,8; 1,3]	0,9 [0,7; 1,1]	0,499
Активность плазминогена, %	108 [100; 123]	99,5 [101; 124,5]	0,472
D-димер, мкг/мл	0,3 [0,3; 0,5]	0,5 [0,3; 0,9]	0,075

По данным ряда авторов [15–17], носительство мутации *MTRR* A66G повышает уровень гомоцистеина, поэтому наиболее вероятный механизм патогенеза нарушений у носителей мутации *MTRR* A66G, выявленных в нашем исследовании, связан с более высоким уровнем гомоцистеина, хотя в большинстве случаев он не выходил за пределы референсных значений.

При изучении ФР инсульта получено, что артериальная гипертензия достоверно чаще встречалась среди носителей полиморфизма *MTRR* A66G. Исследования, посвященные влиянию носительства полиморфизма *MTRR* A66G на развитие артериальной гипертензии, ранее не проводились, но есть данные, свидетельствующие о повышении уровня артериального давления при увеличении концентрации гомоцистеина [18–21]. Патогенез этого объясняется тем, что гомоцистеин способен ингибировать фермент NO-синтетаза, а это уменьшает биодоступность оксида азота [22–24].

По данным показателей коагулограммы получено, что уровень протеина С был достоверно ниже среди носителей

мутации *MTRR* A66G, что можно объяснить свойством гомоцистеина ингибировать протеин С, которое было доказано еще в 90-е годы прошлого века и с тех пор не пересматривалось [25–27].

Ограничением проведенного исследования является его ретроспективность, что не позволило детально проанализировать данные наследственного анамнеза и определить уровень гомоцистеина в остром периоде инсульта; также отсутствовала возможность определения уровня гомоцистеина у всех исследуемых пациентов, что может объяснить низкий процент выявленных пациентов с гипергомоцистеинемией.

Заключение. Таким образом, у большинства пациентов, перенесших ИИ в молодом возрасте, выявлен такой ФР, как носительство полиморфизма *MTRR* A66G. Поэтому целесообразно рекомендовать включить исследование полиморфизма *MTRR* A66G в алгоритм патогенетической диагностики инсульта у молодых с целью проведения адекватных мер вторичной профилактики инсульта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bejot Y, Bailly H, Durier J, et al. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med.* 2016 Dec;45(12 Pt 2):e391-e398. doi: 10.1016/j.lpm.2016.10.003. Epub 2016 Nov 2.
2. Stack CA, Cole JW. Ischemic stroke in young adults. *Curr Opin Cardiol.* 2018 Nov;33(6):594-604. doi: 10.1097/HCO.0000000000000564
3. Tibaek M, Dehlendor C, Jorgensen HS, et al. Increasing incidence of hospitalization for stroke and transient ischemic attack in young adults: a registry-based study. *J Am Heart Assoc.* 2016 May 11;5(5):e003158. doi: 10.1161/JAHA.115.003158
4. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology.* 2012 Oct 23;79(17):1781-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e318270401d. Epub 2012 Oct 10.
5. Li D, Zhao Q, Zhang C, et al. Associations of *MTRR* A66G polymorphism and promoter methylation with ischemic stroke in patients with hyperhomocysteinemia. *J Gene Med.* 2020 May;22(5):e3170. doi: 10.1002/jgm.3170. Epub 2020 Feb 17.
6. Цыганенко ОВ, Волкова ЛИ, Алашеев АМ, Партылова ЕА. Генетическая предрасположенность к инсульту: роль мутаций генов ферментов фолатного цикла. *Уральский медицинский журнал.* 2016;(10):72-5. [Tsyganenko OV, Volkova LI, Alashev AM, Partylova EA. Genetic predisposition to stroke: the role of gene mutations in folate cycle enzymes. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal.* 2016;(10):72-5 (In Russ.).]
7. Ren ZJ, Zhang YP, Ren PW. Contribution of *MTR* A2756G polymorphism and *MTRR* A66G polymorphism to the risk of idiopathic male infertility. *Medicine (Baltimore).* 2019 Dec;98(51):e18273. doi: 10.1097/MD.00000000000018273
8. Ota M, Fukushima H, Kulski JK, Inoko H. Single nucleotide polymorphism detection by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. *Nat Protoc.* 2007;2(11):2857-64. doi: 10.1038/nprot.2007.407
9. Demuth K, Ducros V, Micheison S, et al. Evaluation of Advia Centaur automated chemiluminescence immunoassay for determining total homocysteine in plasma. *Clin Chim Acta.* 2004 Nov;349(1-2):113-20. doi: 10.1016/j.cccn.2004.06.012
10. Yadav U, Kumar P, Rai V. Distribution of Methionine Synthase Reductase (*MTRR*) Gene A66G Polymorphism in Indian Population. *Ind J Clin Biochem.* 2021 Jan;36(1):23-32. doi: 10.1007/s12291-019-00862-9. Epub 2019 Nov 30.
11. Демченко НС. Оценка полиморфизма генов фолатного цикла и ангиогенеза при неразвивающейся беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.03.10. Екатеринбург; 2015. 23 с. [Demchenko NS. *Ocenka polimorfizma genov folatnogo cikla i angiogeneza pri nerazvivayushchey beremennosti.* Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. 14.03.10. Ekaterinburg; 2015. 23 p. (In Russ.).]
12. Иванов АМ, Гильманов АЖ, Малютин НН и др. Полиморфизм генов фолатного цикла как фактор риска формирования гипергомоцистеинемии. *Анализ риска здоровью.* 2020;(4):137-46. doi: 10.21668/health.risk/2020.4.16.eng [Ivanov AM, Gil'manov AZh, Malyutina NN, et al. Polymorphism of folate cycle genes as a risk factor of hyperhomocysteinemia. *Analiz riska zdorov'yu = Health Risk Analysis.* 2020;(4):137-46. doi: 10.21668/health.risk/2020.4.16.eng (In Russ.).]
13. Кулюцина ЕР, Левашова ОА, Денисова АГ и др. Гипергомоцистеинемия и полиморфизм генов фолатного обмена у здорового населения Пензенской области. *Здоровье и образование в XXI веке: журнал научных статей.* 2016;18(2):640-5. [Kulyutsina ER, Levashova OA, Denisova AG, et al. Hyperhomocysteinemia and polymorphism of folate metabolism genes in healthy population of Penza region. *Zhurnal nauchnykh statei Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke.* 2016;18(2):640-5 (In Russ.).]
14. Львова ОА. Ишемические инсульты и транзиторные ишемические атаки у детей: клинические и молекулярно-генетические аспекты течения, прогнозирование исходов, тактика динамического наблюдения. Дисс. ... д-ра мед. наук. 14.01.11. Екатеринбург; 2017. 249 с. [Lvova OA. *Ishemicheskie insul'ty i tranzitornye ishemicheskie ataki u detej: klinicheskie i molekulyarno-geneticheskie aspekty techeniya, prognozirovaniye iskhodov, taktika dinamicheskogo nablyudeniya.* Diss. ... dokt. med. nauk. 14.01.11 [Ischemic strokes and transient ischemic attacks in children: clinical and molecular genetic aspects of the course, predicting outcomes, tactics of follow-up. Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. 14.01.11]. Ekaterinburg; 2017. 249 p. (In Russ.).]
15. Laraqui A, Allami A, Carrie A, et al. Influence of methionine synthase (*A2756G*) and methionine synthase reductase (*A66G*) polymorphisms on plasma homocysteine levels and relation to risk of coronary artery disease. *Acta Cardiologica.* 2006 Feb;61(1):51-61. doi: 10.2143/AC.61.1.2005140

16. Бурденый АМ, Логинов ВИ, Заварыкина ТМ и др. Молекулярно-генетические нарушения генов фолатного гомоцистеинового обмена в патогенезе ряда многофакторных заболеваний. *Генетика*. 2017;53(5):526-40.
[Byrdenij AM, Loginov VI, Savarikina TM, et al. Molecular genetic disorders of folate homocysteine metabolism genes in the pathogenesis of a number of multifactorial diseases. *Genetika*. 2017;53(5):526-40 (In Russ.)].
17. Barbosa PR, Stabler SP, Machado AL. Association between decreased vitamin levels and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms as determinants for elevated total homocysteine concentrations in pregnant women. *Eur J Clin Nutr*. 2008 Aug;62(8):1010-21. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602810. Epub 2007 May 23.
18. Borges M, Hartwig F, Oliveira I, et al. Is there a causal role for homocysteine concentration in blood pressure? A Mendelian randomization study. *J Clin Nutr*. 2016 Jan;103(1):39-49. doi: 10.3945/ajcn.115.116038. Epub 2015 Dec 16.
19. Zhong F, Zhuang L, Wang Y, et al. Homocysteine levels and risk of essential hypertension: A meta-analysis of published epidemiological studies. *Clin Exper Hypertens*. 2017;39(2):160-7. doi: 10.1080/10641963.2016.1226888. Epub 2017 Mar 1.
20. Onyemelukwe OU, Maiha BB. Relationship between plasma homocysteine and blood pressure in hypertensive Northern-Nigerians. *Ann Afr Med*. Jul-Sep 2019;18(3):143-52. doi: 10.4103/aam.aam_53_18
21. Wu H, Wang B, Ban Q, et al. Association of total homocysteine with blood pressure in a general population of Chinese adults: a cross-sectional study in Jiangsu province, China. *BMJ Open*. 2018 Jun 19;8(6):e021103. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021103
22. Lai WK, Kan MY. Homocysteine-induced endothelial dysfunction. *Ann Nutr Metab*. 2015;67(1):1-12. doi: 10.1159/000437098. Epub 2015 Jul 18.
23. Wei YF, Dudman N, Perry M, et al. Homocysteine attenuates hemodynamic responses to nitric oxide *in vivo*. *Atherosclerosis*. 2002 Mar;161(1):169-76. doi: 10.1016/s0021-9150(01)00654-2
24. Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, et al. Homocysteine and essential hypertension. *J Clin Pharm*. 2003 Dec;43(12):1299-306. doi: 10.1177/0091270003258190
25. Пизова НВ, Пизов НА. Гипергомоцистеинемия и ишемический инсульт. *Медицинский совет*. 2017;(10):12-7.
[Pizova NV, Pizov NA. Hyperhomocysteinemia and ischemic stroke. *Meditsinskiy sovet*. 2017;(10):12-7 (In Russ.)].
26. Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest*. 1991 Dec;88(6):1906-14. doi: 10.1172/JCI115514
27. Rodgers GM, Conn MT. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood*. 1990;75(4):895-901. doi: 10.1182/blood.V75.4.895.895

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.05.2021/21.06.2021/24.06.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Цыганенко О.В. <https://orcid.org/0000-0002-4867-9417>

Волкова Л.И. <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>

Алашеев А.М. <https://orcid.org/0000-0003-1610-2127>