

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

УДК 616.153.478.6-008.61-02-07 (470.53)

DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.16

Читать
онлайн



Научная статья

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА КАК ФАКТОР РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

А.М. Иванов¹, А.Ж. Гильманов², Н.Н. Малютин³, Я.Б. Ховаева³,
О.Ю. Ненашева^{3,4}, Г.И. Элькин¹, Д.Ю. Соснин³

¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

²Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

³Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

⁴ООО «МедЛабЭкспрес», Россия, 614000, г. Пермь, ул. Гайдара, 14А

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) рассматривается как новый фактор поражения сосудистой стенки. Ее формирование зависит от генетических особенностей организма. Оценена частота распространения генетических полиморфизмов генов (SNP) фолатного цикла среди населения Пермского края и их влияние на концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови (ГЦ). Обследованы 189 женщин (32,2 ± 5,25 г.). Концентрацию ГЦ в сыворотке крови определяли иммунохемилюминесцентным методом. Методом пироквенчирования исследовали частоту SNP генов фолатного цикла.

Гомозиготное состояние по минорным аллелям гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (rs 1801133 и rs 1801131) и гена метионин-синтазы (MTR) (rs 1805087) регистрировалось в 7,5; 5,4 и в 13,75 раза реже, чем гомозиготное состояние по нейтральным аллелям. Для генов фермента метионин-синтазы редуктазы и белка-транспортера фолатов по изученным SNP преобладало гетерозиготное состояние генотипа. У гомозигот по минорному аллелю SNP гена MTHFR (Ala222Val; rs 1801133) установлено увеличение концентрации ГЦ в сыворотке крови, составившее 8,476 ± 3,193 ммоль/л и в 1,276 раза превышающее показатель гомозигот по нейтральному аллелю (p = 0,0036). Для остальных 4 SNP генов фолатного цикла не установлено влияния на содержание ГЦ в сыворотке крови (p > 0,1).

Для исследованных SNP генов MTHFR и MTR характерно преобладание частоты нейтрального аллеля по сравнению с минорным. Для SNP генов других исследованных белков фолатного цикла не установлено различий в частоте исследованных аллелей. Не обнаружено сочетания в геноме гомозиготных состояний по двум SNP гена MTHFR или гомозиготного состояния по одному SNP и гетерозиготного – по другому. Из исследованных SNP генов ферментов и белков фолатного цикла достоверное увеличение концентрации гомоцистеина вызывает лишь SNP в гене MTHFR (Ala222Val, rs 1801133).

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, однонуклеотидные полиморфизмы, гены фолатного цикла, метилентетрагидрофолатредуктаза, метионин-синтаза, метионин-синтаза редуктаза, белок-транспортер фолатов.

© Иванов А.М., Гильманов А.Ж., Малютин Н.Н., Ховаева Я.Б., Ненашева О.Ю., Элькин Г.И., Соснин Д.Ю., 2020
Иванов Андрей Михайлович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики (e-mail: iamvma@mail.ru; тел.: 8 (812) 292-32-25; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8899-7524>).

Гильманов Александр Жанович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лабораторной диагностики (e-mail: alex_gilm@mail.ru; тел.: 8 (927) 237-55-82; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0996-6189>).

Малютин Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии № 2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики (e-mail: dr-malyutina@yandex.ru; тел.: 8 (342) 230-42-01; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3475-2505>).

Ховаева Ярослава Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и семейной медицины (e-mail: yaroslavakh@rambler.ru; тел.: 8 (342) 236-86-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1186-3867>).

Ненашева Ольга Юрьевна – кандидат медицинских наук, заведующий клинико-диагностической лабораторией; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики (e-mail: ural-mech@mail.ru; тел.: 8 (342) 240-40-40; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3161-9645>).

Элькин Григорий Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики (e-mail: grigo-gosha@mail.ru; тел.: 8 (812) 292-32-25; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3887-7073>).

Соснин Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики (e-mail: sosnin_dm@mail.ru; тел.: 8 (342) 230-22-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1232-8826>).

Гомоцистеин (Гц) представляет собой непротеиногенную аминокислоту, которая не используется для синтеза белков, а образуется в реакциях промежуточного обмена аминокислот и их производных [1, 2]. У здоровых людей концентрация Гц в сыворотке крови поддерживается на низком уровне [3–5]. Ее повышенная концентрация в сыворотке крови (гипергомоцистеинемия, ГГц) является одним из факторов риска повреждения эндотелия сосудистой стенки и развития эндотелиальной дисфункции, увеличивает риск тромбозов, ведущих к нарушению кровоснабжения различных органов и тканей [4–7]. На сегодняшний день ГГц рассматривается как один из факторов, участвующих в патогенезе множества заболеваний [8–10]. Показана роль ГГц в дефектах имплантации и развития оплодотворенной яйцеклетки, что может быть причиной бесплодия, невынашивания беременности и формирования патологии развития плода [11, 12]. В ряде работ описана связь ГГц с атеросклеротическим поражением артерий, нарушением кровоснабжения головного мозга и развитием нейродегенеративных заболеваний [13–17]. Кроме того, продемонстрирована связь повышения содержания Гц в сыворотке крови с заболеваниями других органов [18–20].

Формирование ГГц наблюдается при заболеваниях печени вследствие нарушения процессов промежуточного обмена аминокислот, при дефиците витаминов В₆, В₉ (фолиевой кислоты) и В₁₂. Наиболее высокие значения исследования содержания гомоцистеина в сыворотке крови наблюдаются при наследственной гипергомоцистеинемии – заболевании, обусловленном врожденным дефектом синтеза ферментов, участвующих в обмене Гц [21].

На сегодняшний день гипергомоцистеинемия рассматривается как состояние с наследственной предрасположенностью, реализация которой определяется многими другими факторами. Значительный интерес вызывает исследование влияния замены единичных нуклеотидов, так называемых однонуклеотидных полиморфизмов (*single nucleotide polymorphism* – *SNP*) генов фолатного цикла, и их влияния на обмен гомоцистеина [22, 23]. Фолатный цикл представляет собой сложный каскадный процесс, контролируемый ферментами, использующими в качестве коферментов производные фолиевой кислоты. Полиморфизм генов, возникающий в результате SNP, в ряде случаев ведет к замене одной аминокислоты на другую. В результате этого структура белка, являющегося продуктом мутантного гена, претерпевает небольшие изменения. В ряде случаев эти изменения могут быть неблагоприятными в одних условиях, и обеспечивать преимущества обладателю такого гена в других. Именно такие мутации обеспечивают материал для естественного отбора, так как неблагоприятные в одних условиях мутации могут обеспечить конкурентные преимущества в других изменившихся условиях обитания организма.

Интерес к генетическим вариантам генов, кодирующих ферменты фолатного цикла, связан с множеством публикаций, описывающих связь различных SNP с частотой самых различных заболеваний. Так, в литературе приведены публикации о связи SNP генов фолатного цикла с риском развития сосудистых заболеваний, онкологических заболеваний, акушерско-гинекологической патологии и бесплодия [16, 17, 24–31].

В связи с этим закономерный интерес представляет исследование SNP генов фолатного цикла среди различных групп населения и его связь с формированием гипергомоцистеинемии. В последние годы в Российской Федерации опубликованы работы по исследованию SNP генов фолатного цикла у населения Пензенской области, у жителей Алтайского края [32, 33]. Однако мы не обнаружили исследований по частоте SNP генов фолатного цикла среди населения Пермского края, что делает результаты подобных исследований актуальными и представляющими закономерный интерес.

Цель исследования – оценить частоту распространения SNP генов фолатного цикла среди населения Пермского края, проанализировать влияние SNP генов фолатного цикла как факторов риска формирования повышенной концентрации Гц в сыворотке крови.

Материалы и методы. Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения. На его проведение получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ.

В исследование были включены 189 женщин детородного возраста ($32,2 \pm 5,25$ г.; медиана 31 и интерквартильный диапазон 28–36 лет), работающих на предприятиях г. Перми.

Критерии включения:

- женский пол;
- наличие в анамнезе беременностей;
- все обследованные являются жительницами Пермского края как минимум во втором поколении.

Критерии исключения:

- наличие беременности на момент обследования;
- наличие патологии печени по результатам исследования активности ферментов сыворотки крови (аланинаминотрансферазы; аспаратаминотрансферазы; гамма-глутамилтрансферазы; щелочной фосфатазы) и концентрации билирубина;
- прием сульфаниламидных препаратов, поливитаминов или фолиевой кислоты;
- сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, алкоголизм.

Образцы крови были собраны утром натощак после 12-часового голодания. Концентрацию Гц в сыворотке крови определяли иммунохемилюминес-

Таблица 1

Распределение относительной частоты (%) изученных генетических полиморфизмов генов фолатного цикла у женщин Пермского края ($n = 189$)

Вид SNP генов фолатного цикла	Сочетание аллелей, абс. (%)		
	гомозиготное по нейтральной аллели	гетерозиготное	гомозиготное по минорной аллели
Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) (Ala222Val C > T, rs 1801133)	105 (55,6)	70 (37,0)	14 (7,4)
Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) (Glu429Ala A > C, rs 1801131)	81 (42,9)	93 (49,3)	15 (8,0)
Метионин-синтаза (MTR) (Asp919Gly A > G, rs 1805087)	110 (58,2)	71 (37,6)	8 (4,2)
Метионин-синтаза редуктаза (MTRR) (Ple22Met, A > G, rs 1801394)	43 (22,8)	84 (44,4)	62 (32,8)
Транспортер фолатов (SLC19A1) (His27Arg, A > G, rs 1051266)	46 (24,3)	97 (51,4)	46 (24,3)

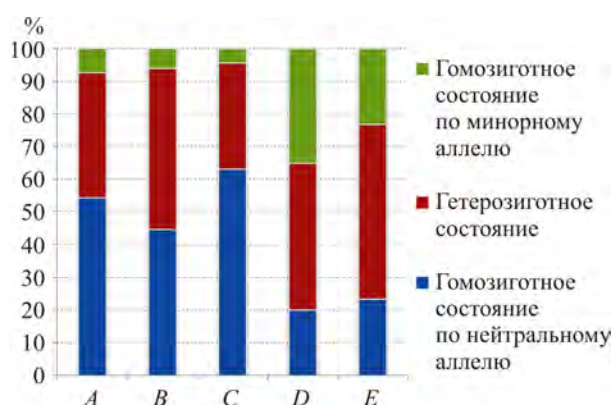


Рис. Распределение частоты (%) генотипов генов белков фолатного цикла: А – метилентетрагидрофолатредуктаза; В – метилентетрагидрофолатредуктаза; С – метионин-синтаза; D – метионин-синтаза редуктаза; E – транспортер фолатов

центным методом на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite-2000 (Siemens, Германия) с использованием оригинальных реактивов. Генетический полиморфизм генов фолатного цикла исследовали методом пиросеквенирования с использованием системы для генетического анализа «АмплиСенс® Пироскрин» «ФОЛАТ – скрин» (ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии»).

Исследовали частоту следующих SNP:

- мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (Ala222Val C > T, rs 1801133);
- мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (Glu429Ala A > C, rs 1801131);
- мутация гена метионин-синтазы (MTR) (Asp919Gly, A > G, rs 1805087);
- мутация гена метионин-синтазы редуктазы (MTRR) (Ple22Met, A > G, rs 1801394);
- мутация гена транспортера фолатов (SLC19A1) (His27Arg, A > G, rs 1051266).

Частоту аллелей рассчитывали по уравнению Харди – Вайнберга [34].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica v. 7 (StatSoft Inc., США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me) и интерквартильный диапазон (LQ ; UQ), а также минимальное (min) и максимальное (max) значения. Полученные результаты оценивались с использованием критерия Шапиро – Уилка. Использование критерия Шапиро – Уилка позволило отвергнуть нулевую гипотезу о нормальном распределении всех полученных результатов. Исходя из этого, для их сравнения использовали непараметрический критерий H – Краскела – Уоллиса.

За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (p) принималась величина уровня статистической значимости, равная или меньшая 0,05.

Результаты и их обсуждение. Анализ распределения генотипов для SNP различных белков и ферментов фолатного цикла в исследуемой группе выявил существенное различие. Результаты представлены в таблице и проиллюстрированы на рисунке (табл. 1, рисунок).

Большинство исследованных SNP у гена MTHFR (rs 1801133 и rs 1801131) и гена MTR (rs 1805087) характеризовались гомозиготным состоянием по вариантам аллелей, преобладающим в популяции. Гомозиготное состояние генотипа по минорным аллелям регистрировалось в 7,5; 5,4 и 13,75 раза реже, чем гомозиготное состояние по нейтральным аллелям (табл. 1).

Для фермента метионин-синтазы редуктазы и белка-транспортера фолатов преобладало гетерозиготное состояние генотипа по изученным SNP при примерно одинаковом числе случаев гомозиготного состояния как для традиционного аллеля, так и для минорного (см. рисунок). Частота гомозиготного состояния по минорному и нейтральному (дикому) аллелю для транспортера фолатов была практически одинаковой, а для метионин-синтазы редуктазы частота гомозиготного состояния минорного аллеля

в 1,44 раза превосходила таковую нейтрального (ди-кого) аллеля.

Результаты расчета частот нейтральных и минорных аллелей, рассчитанных по формуле Харди – Вайнберга, представлены в таблице (табл. 2).

Частота различных вариантов аллелей в изученной популяции существенно различалась для SNP гена MTHFR (rs 1801133 и rs 1801131) и гена MTR (rs 1805087) (табл. 3). Указанные SNP характеризовались значительным преобладанием частоты нейтрального аллеля над минорным. Так, для SNP гена MTHFR (rs 1801133) различие составило 2,86 раза, для SNP гена MTHFR (rs 1801131) – 2,07 раза. Наибольшие различия установлены для SNP гена MTR (rs 1805087): присутствие минорного аллеля регистрировалось в 3,34 раза реже, чем варианта, преобладающего в популяции.

В отличие от резко асимметричного распределения частоты аллелей для SNP ферментов MTHFR и MTR для белка-транспортера фолатов (SLC19A1) и фермента MTRR различия в частотном распределении вариантов аллелей выражены значительно меньше (см. табл. 2). Так, для белка-транспортера фолатов обнаружена практически равная частота нейтрального и минорного аллелей, а для метионин-синтазы редуктазы частота минорного аллеля даже превосходила в 1,22 раза частоту нейтрального аллеля.

При анализе 189 обследованных нами не обнаружено ни одного случая сочетания в генотипе обследованных гомозиготного состояния по SNP для двух минорных аллелей в гене MTHFR (табл. 3).

Результаты исследований концентрации Гц в сыворотке крови в зависимости от вариантов генетического полиморфизма изученных генов представлены в таблице (табл. 4).

Анализ зависимости концентрации Гц в сыворотке крови от SNP фолатного цикла показал статистически значимые различия лишь для SNP гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (Ala222Val C > T, rs 1801133). Уровень Гц в сыворотке крови гомозигот по минорному аллелю был в 1,276 раза выше, чем у гомозигот по нейтральному аллелю ($H = 11,27$; $p = 0,0036$); средняя концентрация Гц в сыворотке крови у гетерозиготных носителей являлась промежуточной от значений лиц с гомозиготным состоянием (по традиционному и минорному аллелю) исследованного генетического полиморфизма.

Для остальных четырех исследованных однонуклеотидных полиморфизмов генов фолатного цикла не установлено статистически значимого их влияния на уровень Гц сыворотки крови ($p > 0,1$).

Обнаруженные нами закономерности распределения частот аллелей генов фолатного цикла характеризуют популяционный состав населения, проживающего на исследуемой территории. Анализ сравнительной частоты исследуемых аллелей продемонстрировал в целом типичное распределение для населения европейской части Российской Федерации.

Анализ различий в частоте аллелей генов, обусловленных SNP, вероятно, определяет их влияние на приспособляемость (преимущества) носителей. Так, более высокая частота нейтральных аллелей, вероятно, обуславливает наличие ряда преимуществ у их носителей в конкретных условиях по сравнению с носителями минорных аллелей. В то же время практически одинаковая частота аллелей свидетельствует об отсутствии каких-либо преимуществ их носителей. Данный вывод наиболее вероятен для исследованных SNP гена белка – транспортера фолатов и SNP гена фермента метионин-синтазы редуктазы.

Т а б л и ц а 2

Распределение относительной частоты нейтральных и минорных аллелей генов фолатного цикла у женщин Пермского края, $n = 189$

Вид однонуклеотидного полиморфизма генов фолатного цикла	Частота аллелей	
	нейтральный	минорный
Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) (Ala222Val C > T, rs 1801133)	0,7408	0,2592
Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) (Glu429Ala A > C, rs 1801131)	0,6746	0,3254
Метионин-синтаза (MTR) (Asp919Gly A > G, rs 1805087)	0,7698	0,2302
Метионин-синтаза редуктаза (MTRR) (Ile22Met, A > G, rs 1801394)	0,4497	0,5503
Транспортер фолатов (SLC19A1) (His27Arg, A > G, rs 1051266)	0,5	0,5

Т а б л и ц а 3

Частота распределения SNP гена MTHFR среди всех обследованных

Параметр	SNP MTHFR (Glu429Ala A > C, rs 1801131)		
	гомозиготы по нейтральному аллелю	гетерозиготы	гомозиготы по минорному аллелю
SNP MTHFR (Ala222Val C > T, rs 1801133)	Гомозиготы по нейтральному аллелю, %	17,07	30,84
	Гетерозиготы, %	20,06	18,26
	Гомозиготы по минорному аллелю, %	7,48	–

Концентрация гомоцистеина (мкмоль/л) в сыворотке крови здоровых женщин ($n = 189$) с различными вариантами однонуклеотидных полиморфизмов генов фолатного цикла

Вид однонуклеотидного полиморфизма	Состояние генотипа по однонуклеотидному полиморфизму (SNP)			p
	Гомозигота по нейтральному аллелю	Гетерозигота	Гомозигота по минорному аллелю	
Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) (Ala222Val C > T, rs 1801133)	$6,642 \pm 2,242$ 6,21 (5,09–7,54) 2,57–16,8	$7,656 \pm 2,885$ 6,915 (6,05–8,47) 3,6–21,2	$8,476 \pm 3,193$ 7,095 (6,74–9,46) 5,03–15,5	0,0036 ($H = 11,27$)
Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) (Glu429Ala A > C, rs 1801131)	$7,271 \pm 2,576$ 6,85 (5,57–8,2) 2,57–16,8	$6,998 \pm 2,745$ 6,33 (5,24–7,63) 3,84–21,2	$7,479 \pm 2,245$ 6,86 (5,61–9,24) 4,43–11,6	0,27 ($H = 2,64$)
Метионин-синтаза (MTR) (Asp919Gly A > G, rs 1805087)	$7,275 \pm 3,009$ 6,435 (5,37–8,03) 2,57–21,2	$6,916 \pm 1,901$ 6,79 (5,45–7,76) 3,6–12,9	$7,59 \pm 2,745$ 6,985 (5,745–8,745) 4,67–13,1	0,85 ($H = 0,32$)
Метионин-синтаза редуктаза (MTRR) (Ple22Met, A > G, rs 1801394)	$7,019 \pm 2,395$ 6,38 (5,1–8,24) 4,14–14,7	$6,802 \pm 2,281$ 6,585 (5,325–7,595) 2,57–16,7	$7,723 \pm 3,125$ 7,14 (5,61–8,77) 3,6–21,2	0,16 ($H = 3,72$)
Транспортер фолатов (SLC19A1) (His27Arg, A > G, rs 1051266)	$7,009 \pm 1,996$ 6,825 (5,37–7,83) 3,84–12,4	$7,171 \pm 2,989$ 6,37 (5,43–7,6) 2,57–21,2	$7,261 \pm 2,41$ 6,905 (5,61–9,15) 3,6–13,1	0,66 ($H = 0,84$)

Примечание:

в числителе дроби $M \pm SD$, в знаменателе $Me (LQ - UQ)$, под дробью минимальное и максимальное значение; p – по значению H критерия Краскела – Уоллеса.

Особый интерес представляет отсутствие гомозиготного сочетания двух SNP в геноме одного и того же белка. При анализе 189 обследованных нами не обнаружено ни одного случая сочетания в генотипе обследованных гомозиготного состояния по SNP для двух минорных аллелей в гене MTHFR. Вероятно, замена одного нуклеотида в геноме сопровождается заменой одной аминокислоты, что незначительно сказывается на функции кодируемого белка. Возможно, сочетание двух SNP, каждый из которых в отдельности незначительно влияет на функциональную активность белковой молекулы, приводит к синтезу дефектного белка с резким нарушением его свойств. В гомозиготном состоянии такое сочетание, вероятно, ведет к нарушению жизнеспособности организма. Также нами не обнаружено состояний генотипов гена MTHFR, при которых наблюдалось бы сочетание гомозиготного состояния SNP с гетерозиготным состоянием по другому SNP.

Концентрация Гц в сыворотке крови зависит от множества факторов, которые в зависимости от влияния на повреждение сосудистой стенки с определенной долей условности можно разделить на немодифицируемые и модифицируемые.

К модифицируемым факторам, способствующим развитию гипергомоцистеинемии, относят факторы, поддающиеся коррекции. Например, дефицит витаминов группы В (B_6 , B_c и B_{12}), нарушения обмена веществ при заболеваниях почек и печени, характер питания, гормональный фон.

К немодифицируемым факторам риска формирования гипергомоцистеинемии относят пол, возраст, особенности генотипа.

Референтный диапазон для Гц в сыворотке крови составляет 5–15 мкмоль/л. Содержание Гц в сыворотке крови в диапазоне 15–30 мкмоль/л трактуется как умеренное повышение гомоцистеина, значения в диапазоне 30–100 мкмоль/л – как гипергомоцистеинемия средней степени выраженности. Цифры концентрации Гц в сыворотке крови выше 100 мкмоль/л трактуются как тяжелая гипергомоцистеинемия.

Приведенный нами анализ SNP генов фолатного цикла позволил выявить ассоциацию некоторых из них с увеличением концентрации гомоцистеинемии и риском формирования гипергомоцистеинемии. В частности, гомозиготное состояние однонуклеотидной замены в гене метилен-тетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (Ala222Val C > T, rs 1801133) следует расценить как независимый фактор риска формирования ГГц.

Несмотря на незначительное повышение Гц сыворотки крови (на 26,7 % от значений в группе с гомозиготным состоянием по нейтральному аллелю), данный эффект может вести к формированию клинических проявлений различных заболеваний и расцениваться как независимый фактор риска гипергомоцистеинемии. В литературе последних лет приводятся данные о том, что значения концентрации Гц в сыворотке крови в диапазоне 12–15 мкмоль/л, что соответствует верхнему квартилю референсного диапазона

на, для лиц старше 50 лет следует расценивать не как норму, а как легкую ГГц [35].

Несмотря на то что в выполненном исследовании не обследовались пациенты старшей возрастной категории, полученные данные позволяют предположить формирование статистически значимой ГГц у пациентов с гомозиготным состоянием по наличию однонуклеотидной замены в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (Ala222Val C > T, rs 1801133).

Другие исследованные полиморфизмы генов фолатного цикла не ассоциированы со статистически значимым увеличением концентрации гомоцистеина в сыворотке крови и не могут рассматриваться как факторы риска формирования гипергомоцистеинемии.

Учитывая, что генетические форматоры являются немодифицируемыми факторами риска для пациентов с гомозиготным состоянием минорного аллеля гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (Ala222Val C > T, rs 1801133), необходимо уделять большее внимание контролю модифицируемых факторов развития гипергомоцистеинемии.

Фолатный цикл является сложным метаболическим путем превращения серосодержащей аминокислоты гомоцистеина в метионин, катализируемый ферментами, коферментами которых являются производные витамина В₁₂ – фолиевой кислоты. Ключевую роль в фолатном цикле играет фермент 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) [36]. Наиболее частым ферментным дефектом, связанным с умеренным повышением уровня гомоцистеина, является мутация в гене, кодирующем MTHFR. В настоящее время описано несколько мутаций гена MTHFR, расположенного в локусе 1p36.3. Самой частой из них является замена нуклеотидов С677Т (в белке MTHFR – замещение аланина на валин), которая проявляется термолабильностью и снижением активности фермента MTHFR на 60 % [35, 36]. Другим вариантом полиморфизма гена MTHFR является замена нуклеотида аденина на цитозин в позиции 1298. Это приводит к замене остатка глутаминовой

кислоты на остаток аланина в регуляторном домене фермента, что сопровождается небольшим снижением ферментативной активности. У лиц, гомозиготных по мутации A1298C, отмечается снижение активности гена MTHFR примерно до 35 % от нормы. Вероятно, такое снижение активности хоть и может вести к увеличению концентрации гомоцистеина, но на практике значимых изменений концентрации Гц не зарегистрировано.

Выводы. Женское население Пермского края характеризуется различной частотой распределения аллелей SNP генов фолатного цикла. Для исследованных SNP генов MTHFR и MTR характерно преобладание частоты нейтрального аллеля по сравнению с минорным. Для SNP генов метионин-синтазы редуктазы и гена белка транспортера фолатов не обнаружено существенных различий в частоте распределения исследованных аллелей.

Ни у одного из обследуемых лиц не обнаружено сочетания в геноме гомозиготных состояний по двум SNP гена MTHFR или гомозиготного состояния по одному SNP и гетерозиготного по другому.

Анализ исследованных SNP генов ферментов и белков фолатного цикла установил, что достоверное снижение концентрации гомоцистеина вызывает лишь SNP в гене MTHFR, наличие которого может рассматриваться как независимый фактор риска формирования гипергомоцистеинемии. У лиц, гомозиготных по SNP MTHFR (Ala222Val C > T, rs 1801133), отмечается увеличение среднего содержания гомоцистеина на 27,6 % по сравнению с гомозиготами по нейтральному аллелю. Другие исследованные полиморфизмы не сопровождалось увеличением содержания гомоцистеина в сыворотке крови и не являются факторами риска увеличения концентрации Гц в сыворотке крови.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Reddy V.S., Trinath J., Reddy G.B. Implication of homocysteine in protein quality control processes // *Biochimie*. – 2019. – № 165. – P. 19–31. DOI: 10.1016/j.biochi.2019.06.017
2. Jakubowski H. Homocysteine Modification in Protein Structure/Function and Human Disease // *Physiol. Rev.* – 2019. – Vol. 99, № 1. – P. 555–604. DOI: 10.1152/physrev.00003.2018
3. Alam S.F., Kumar S., Ganguly P. Measurement of homocysteine: a historical perspective // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2019. – Vol. 65, № 3. – P. 171–177. DOI: 10.3164/jcbtn.19-49
4. Цыбиков Н.Н., Цыбикова Н.М. Роль гомоцистеина в патологии человека // *Успехи современной биологии*. – 2007. – Т. 127, № 5. – С. 471–481.
5. Ubbink J.B. Assay methods for the measurement of total homocyst (e) ine in plasma // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2000. – Vol. 26, № 3. – P. 233–241. DOI: 10.1055/s-2000-8468
6. Ganguly P., Alam S.F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease // *Nutr. J.* – 2015. – Vol. 14, № 6. – P. 10. DOI: 10.1186/1475-2891-14-6
7. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) / Т.В. Степанова, А.Н. Иванов, Н.Е. Терешкина, Э.Б. Попыхова, Д.Д. Лагутина // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 34–41.
8. Yang Q., He G.W. Imbalance of Homocysteine and H₂S: Significance, Mechanisms, and Therapeutic Promise in Vascular Injury // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 7629673. DOI: 10.1155/2019/7629673

9. Болдырев А.А. Молекулярные механизмы токсичности гомоцистеина // Биохимия. – 2009. – Т. 74, № 6. – С. 725–736.
10. Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases / O. Stanger, W. Herrmann, K. Pietrzik, B. Fowler, J. Geisel, J. Dierkes, M. Weger // *Z. Kardiol.* – 2004. – Vol. 93, № 6. – P. 439–453. DOI: 10.1007/s00392-004-0075-3
11. Changes of serum homocysteine levels during pregnancy and the establishment of reference intervals in pregnant Chinese women / Y. Yang, H. Jiang, A. Tang, Z. Xiang // *Clin. Chim. Acta.* – 2019. – № 489. – P. 1–4. DOI: 10.1016/j.cca.2018.11.026
12. Biomarkers in pre-eclampsia: a novel approach to early detection of the disease / S. Masoura, I.A. Kalogiannidis, G. Gitas, A. Goutsioulis, E. Koiou, A. Athanasiadis, N. Vavatsi // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2012. – Vol. 32, № 7. – P. 609–616. DOI: 10.3109/01443615.2012.709290
13. Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome / G. Piazzolla, M. Candigliota, M. Fanelli, A. Castrovilli, E. Berardi, G. Antonica, S. Battaglia, V. Solfrizzi, C. Sabbà, C. Tortorella // *Diabetol Metab Syndr.* – 2019. – Vol. 26, № 11. – P. 87. DOI: 10.1186/s13098-019-0484-0
14. A relation of serum homocysteine, uric acid and C-reactive protein level in patients with acute myocardial infarction / M. Marković Boras, A. Čaušević, I. Brizić, I. Mikulić, M. Vasilj, N. Jelić Knezović // *Med. Glas (Zenica).* – 2018. – Vol. 15, № 2. – P. 101–108. DOI: 10.17392/956-18
15. Tang Y., Geng D. Associations of plasma LP (a), Hcy and D-D levels with the subtype of ischemic cerebrovascular disease // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98, № 11. – P. e14910. DOI: 10.1097/MD.00000000000014910
16. Детский ишемический инсульт: вклад полиморфизма генов фолатного цикла и гипергомоцистеинемии / О.А. Львова, В.В. Гусев, О.П. Ковтун, И.В. Гаврилов, А.Н. Решетова, А.Э. Степанова, Е.С. Ворошилина // *Сибирский медицинский журнал.* – 2013. – Т. 28, № 3. – С. 34–40.
17. Лобзин В.Ю., Литвиненко И.В., Емелин А.Ю. Гипергомоцистеинемия – фактор риска цереброваскулярного повреждения, нейродегенерации и прогрессирования нарушений когнитивных функций при деменциях // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* – 2015. – Т. 52, № 4. – С. 100–105.
18. Homocysteine metabolism in children with idiopathic nephrotic syndrome / M. Kundal, A. Saha, N.K. Dubey, K. Kapoor, T. Basak, G. Bhardwaj, V.S. Tanwar, S. Sengupta [et al.] // *Clin. Transl. Sci.* – 2014. – Vol. 7, № 2. – P. 132–136. DOI: 10.1111/cts.12145
19. Тадтаева З.Г., Кацадзе Ю.Л. Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы, гипергомоцистеинемия и возможность медикаментозной коррекции при мигрени // *Казанский медицинский журнал.* – 2007. – Т. 88, № 1. – С. 16–20.
20. Шевчук В.В., Малютина Н.Н. Ассоциация гомоцистеинемии с функциональным состоянием щитовидной железы у подростков в йоддефицитном регионе // *Современные проблемы науки и образования.* – 2012. – № 2. – С. 105.
21. Al-Sadeq D.W., Nasrallah G.K. The Spectrum of Mutations of Homocystinuria in the MENA Region // *Genes (Basel).* – 2020. – Vol. 11, № 3. – P. 330. DOI: 10.3390/genes11030330
22. Polymorphisms C677T and A1298C of MTHFR Gene: Homocysteine Levels and Prothrombotic Biomarkers in Coronary and Pulmonary Thromboembolic Disease / E. Lupi-Herrera, M.E. Soto-López, A.J. Lugo-Dimas, M.E. Núñez-Martínez, R. Gamboa, C. Huesca-Gómez, L.M. Sierra-Galán, V. Guarner-Lans // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2019. – Vol. 25. – P. 1076029618780344. DOI: 10.1177/1076029618780344
23. Homocysteine and Hyperhomocysteinemia / B.L. Zaric, M. Obradovic, V. Bajic, M.A. Haidara, M. Jovanovic, E.R. Isenovic // *Curr. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 26, № 16. – P. 2948–2961. DOI: 10.2174/0929867325666180313105949
24. Sadiq W., Subhan M. Isolated Homocysteinemia Leading to Thromboembolism in Young Male with Normal Vitamin B12 and Folate Levels // *Cureus.* – 2017. – Vol. 9, № 12. – P. e1978. DOI: 10.7759/cureus.1978
25. Inferior vena cava thrombus due to hyperhomocysteinemia / M. Tanaka, T. Taniguchi, N. Saito, T. Kimura // *J. Cardiol. Cases.* – 2018. – Vol. 18, № 5. – P. 168–170. DOI: 10.1016/j.jccase.2018.07.003
26. Polymorphism in folate-metabolizing genes and risk of non-Hodgkin's lymphoma / A.S. Weiner, O.V. Beresina, E.N. Voronina, E.N. Voropaeva, U.A. Boyarskih, T.I. Pospelova, M.L. Filipenko // *Leuk. Res.* – 2011. – Vol. 35, № 4. – P. 509–515. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.10.004
27. A single-nucleotide polymorphism (rs1805087) in the methionine synthase (METH) gene increases the risk of prostate cancer / X. Zhang, J. Tang, N. Shen, K. Ren // *Aging (Albany NY).* – 2018. – Vol. 10, № 10. – P. 2741–2754. DOI: 10.18632/aging.101584
28. Association between SNPs in genes involved in folate metabolism and preterm birth risk / B.J. Wang, M.J. Liu, Y. Wang, J.R. Dai, J.Y. Tao, S.N. Wang, N. Zhong, Y. Chen // *Genet. Mol. Res.* – 2015. – Vol. 14, № 1. – P. 850–859. DOI: 10.4238/2015.February.2.9
29. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome / C.A. Hobbs, S.L. Sherman, P. Yi, S.E. Hopkins, C.P. Torfs, R.J. Hine, M. Pogribna, R. Rozen, S.J. James // *Am. J. Hum. Genet.* – 2000. – Vol. 67, № 3. – P. 623–630. DOI: 10.1086/303055
30. Association study of four polymorphisms in three folate-related enzyme genes with non-obstructive male infertility / H.C. Lee, Y.M. Jeong, S.H. Lee, K.Y. Cha, S.H. Song, N.K. Kim, K.W. Lee, S. Lee // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 21, № 12. – P. 3162–3170. DOI: 10.1093/humrep/del280
31. Polymorphisms in folate-related enzyme genes in idiopathic infertile Brazilian men / M.M. Gava, E.A. Kayaki, B. Bianco, J.S. Teles, D.M. Christofolini, A.C. Pompeo, S. Glina, C.P. Barbosa // *Reprod. Sci.* – 2011. – Vol. 18, № 12. – P. 1267–1272. DOI: 10.1177/1933719111411729
32. Гипергомоцистеинемия и полиморфизм генов фолатного обмена у здорового населения Пензенской области / Е.Р. Кулюцина, О.А. Левашова, А.Г. Денисова, Е.А. Дружинина // *Здоровье и образование в XXI веке: журнал научных статей.* – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 640–645.
33. Распределение генов фолатного цикла в популяции подростков г. Барнаула Алтайского края / Л.А. Строзенко, В.В. Гордеев, Ю.Ф. Лобанов, А.П. Момот, Е.Н. Воронина // *Мать и дитя в Кузбассе.* – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 29–34.
34. Айала Ф. Введение в популяционную и эволюционную генетику. – М.: Мир, 1984. – 232 с.

35. The Hordaland Homocysteine Study: a community / H. Refsum, E. Nurk, A.D. Smith, P.M. Ueland, C.G. Gjesdal, I. Bjelland, A. Tverdal, G.S. Tell, O. Nygård, S.E. Vollset // *J. Nutr.* – 2006. – Vol. 136, № 6. – P. 1731–1740. DOI: 10.1093/jn/136.6.1731S

36. Association of Two Methylene-tetrahydrofolate Reductase Polymorphisms (rs1801133, rs1801131) with the Risk of Type 2 Diabetes in South-East of Iran / M. Poodineh, R. Saravani, M. Mirhosseini, S. Sargazi // *Rep Biochem Mol Biol.* – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 178–183.

Полиморфизм генов фолатного цикла как фактор риска формирования гипергомоцистеинемии / А.М. Иванов, А.Ж. Гильманов, Н.Н. Малютина, Я.Б. Ховаева, О.Ю. Ненашева, Г.И. Элькин, Д.Ю. Соснин // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 137–146. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.16

UDC 616.153.478.6-008.61-02-07 (470.53)

DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.16.eng



Research article

POLYMORPHISM OF FOLATE CYCLE GENES AS A RISK FACTOR OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA

A.M. Ivanov¹, A.Zh. Gil'manov², N.N. Malyutina³, Ya.B. Khovaeva³, O.Yu. Nenasheva^{3,4}, G.I. El'kin¹, D.Yu. Sosnin³

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 6 Akademika Lebedeva Str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

²Bashkirian State Medical University, 3 Lenina Str., Ufa, 450008, Russian Federation

³Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya Str., Perm, 614990, Russian Federation

⁴«MedLabEkspress» LLC, 14 A Gaidara Str., Perm, 614000, Russian Federation

Hyperhomocysteinemia (HHC) is a new factor being considered at the moment that can cause damage to vessel walls. Its occurrence depends on genetic peculiarities of a body.

Our research goal was to estimate frequency of genetic polymorphisms (SNP) in folate cycle genes among people living in Perm region and its influence on homocysteine (Hc) concentration in blood serum.

We examined 189 women (32.2 ± 5.25). Hc concentration in blood serum was determined with immune chemiluminescent procedure. We examined frequency of SNP in folate cycle genes with pyrosequencing.

© Ivanov A.M., Gil'manov A.Zh., Malyutina N.N., Khovaeva Ya.B., Nenasheva O.Yu., El'kin G.I., Sosnin D.Yu., 2020

Andrei M. Ivanov – Corresponding member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department for Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics (e-mail: iamvma@mail.ru; tel.: +7 (812) 292-32-25; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8899-7524>).

Aleksandr Zh. Gil'manov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department for Laboratory Diagnostics (e-mail: alex_gilm@mail.ru; tel.: +7 (927) 237-55-82; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0996-6189>).

Natalya N. Malyutina – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department for Faculty therapy No. 2, Occupational Pathology, and Clinical Laboratory Diagnostics (e-mail: dr-malyutina@yandex.ru; tel.: +7 (342) 230-42-01; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3475-2505>).

Yaroslava B. Khovaeva – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department for Therapy and Family Medicine (e-mail: yaroslavakh@rambler.ru; tel.: +7 (342) 236-86-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1186-3867>).

Olga Yu. Nenasheva – Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinical-Diagnostic Laboratory, Associate professor at the Department for Clinical Laboratory Diagnostics (e-mail: ural-mech@mail.ru; tel.: +7 (342) 240-40-40; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3161-9645>).

Grigori I. El'kin – Candidate of Medical Sciences, Associate professor at the Department for Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics (e-mail: grigo-gosha@mail.ru; tel.: +7 (812) 292-32-25; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3887-7073>).

Dmitrii Yu. Sosnin – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department for Faculty therapy No. 2, Occupational Pathology, and Clinical Laboratory Diagnostics (e-mail: sosnin_dm@mail.ru; tel.: +7 (342) 230-22-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1232-8826>).

Homozygote state as per minor alleles in methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene (rs 1801133 u rs 1801131) and MTR gene (rs 1805087) was registered 7.5, 5.4, and 13.75 times less frequently than homozygote state as per neutral alleles. Heterozygote state prevailed for genes of methionine synthase reductase and folate transport protein among examined SNP. Homozygotes as per minor allele SNP in MTHFR gene (Ala222Val; rs 1801133) had higher Hc concentration in blood serum that amounted to 8.476 ± 3.193 mmol/L and was 1.276 times higher than the same parameter in homozygotes as per neutral allele ($p=0.0036$). We didn't establish any influence on Hc contents in blood serum for the remaining 4 SNP in folate cycle genes ($p > 0.1$).

Examined SNP in MTHFR and MTR genes tended to have neutral alleles more frequently than minor ones. SNP in genes of other examined proteins belonging to folate cycle didn't have any differences in frequency of examined alleles. We didn't detect a combination of homozygote state as per two SNP in MTHFR gene or homozygote state as per one SNP and heterozygote state as per another one in a genome. Only SNP in MTHFR gene (Ala222Val, rs 1801133) authentically causes increase in homocysteine concentration out of all the examined SNP in genes of folate cycle enzymes and proteins.

Key words: homocysteine, hyperhomocysteinemia, single-nucleotide polymorphisms, folate cycle genes, methylene tetrahydrofolate reductase, methionine synthase, methionine synthase reductase, folate transport protein.

References

1. Reddy V.S., Trinath J., Reddy G.B. Implication of homocysteine in protein quality control processes. *Biochimie*, 2019, no. 165, pp. 19–31. DOI: 10.1016/j.biochi.2019.06.017
2. Jakubowski H. Homocysteine Modification in Protein Structure/Function and Human Disease. *Physiol. Rev.*, 2019, vol. 99, no. 1, pp. 555–604. DOI: 10.1152/physrev.00003.2018
3. Alam S.F., Kumar S., Ganguly P. Measurement of homocysteine: a historical perspective. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 2019, vol. 65, no. 3, pp. 171–177. DOI: 10.3164/jcbn.19-49
4. Tsybikov N.N., Tsybikova N.M. Rol' gomotsisteina v patologii cheloveka [A role homocysteine plays in human pathology]. *Uspekhi sovremennoi biologii*, 2007, vol. 127, no. 5, pp. 471–481 (in Russian).
5. Ubbink J.B. Assay methods for the measurement of total homocyst(e)ine in plasma. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2000, vol. 26, no. 3, pp. 233–241. DOI: 10.1055/s-2000-8468
6. Ganguly P., Alam S.F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr. J.*, 2015, vol. 14, no. 6, p. 10. DOI: 10.1186/1475-2891-14-6
7. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Tereshkina N.E., Popykhova E.B., Lagutina D.D. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2019, vol. 64, no. 1, pp. 34–41 (in Russian).
8. Yang Q., He G.W. Imbalance of Homocysteine and H₂S: Significance, Mechanisms, and Therapeutic Promise in Vascular Injury. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2019, vol. 2019, pp. 7629673. DOI: 10.1155/2019/7629673
9. Boldyrev A.A. Molecular mechanisms of homocysteine toxicity. *Biokhimiya*, 2009, vol. 74, no. 6, pp. 725–736 (in Russian).
10. Stanger O., Herrmann W., Pietrzik K., Fowler B., Geisel J., Dierkes J., Weger M. Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases. *Z. Kardiol.*, 2004, vol. 93, no. 6, pp. 439–453. DOI: 10.1007/s00392-004-0075-3
11. Yang Y., Jiang H., Tang A., Xiang Z. Changes of serum homocysteine levels during pregnancy and the establishment of reference intervals in pregnant Chinese women. *Clin. Chim. Acta.*, 2019, no. 489, pp. 1–4. DOI: 10.1016/j.cca.2018.11.026
12. Masoura S., Kalogiannidis I.A., Gitas G., Goutsoulis A., Koiou E., Athanasiadis A., Vavatsi N. Biomarkers in pre-eclampsia: a novel approach to early detection of the disease. *J. Obstet. Gynaecol.*, 2012, vol. 32, no. 7, pp. 609–616. DOI: 10.3109/01443615.2012.709290
13. Piazzolla G., Candigliota M., Fanelli M., Castrovilli A., Berardi E., Antonica G., Battaglia S., Solfrizzi V., Sabbà C., Tortorella C. Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2019, vol. 26, no. 11, pp. 87. DOI: 10.1186/s13098-019-0484-0
14. Marković Boras M., Čaušević A., Brzić I., Mikulić I., Vasilj M., Jelić Knežević N. A relation of serum homocysteine, uric acid and C-reactive protein level in patients with acute myocardial infarction. *Med. Glas. (Zenica)*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 101–108. DOI: 10.17392/956-18
15. Tang Y., Geng D. Associations of plasma LP(a), Hcy and D-D levels with the subtype of ischemic cerebrovascular disease. *Medicine (Baltimore)*, 2019, vol. 98, no. 11, pp. e14910. DOI: 10.1097/MD.0000000000014910
16. L'vova O.A., Gusev V.V., Kovtun O.P., Gavrilov I.V., Reshetova A.N., Stepanova A.E., Voroshilina E.S. Ischemic stroke in children: the role of folate pathway genetic polymorphisms and hyperhomocysteinemia. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*, 2013, vol. 28, no. 3, pp. 34–40 (in Russian).
17. Lobzin V.Yu., Litvinenko I.V., Emelin A.Yu. Hyperhomocysteinemia – vascular damage, neurodegeneration and cognitive impairment progression risk factor. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*, 2015, vol. 52, no. 4, pp. 100–105 (in Russian).
18. Kundal M., Saha A., Dubey N.K., Kapoor K., Basak T., Bhardwaj G., Tanwar V.S., Sengupta S. [et al.]. Homocysteine metabolism in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin. Transl. Sci.*, 2014, vol. 7, no. 2, pp. 132–136. DOI: 10.1111/cts.12145
19. Tadaeva Z.G., Katsadze Yu.L. Gene polymorphism of methylene-tetrahydrofolate reductase, hyperhomocysteinemia and possibilities of its correction in children with migraine. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*, 2007, vol. 88, no. 1, pp. 16–20 (in Russian).
20. Shevchuk V.V., Malyutina N.N. Gomotsisteinemiya association with a functional condition of a thyroid gland at teenagers in the goiter region. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya*, 2012, no. 2, pp. 105 (in Russian).
21. Al-Sadeq D.W., Nasrallah G.K. The Spectrum of Mutations of Homocystinuria in the MENA Region. *Genes (Basel)*, 2020, vol. 11, no. 3, pp. 330. DOI: 10.3390/genes11030330
22. Lupi-Herrera E., Soto-López M.E., Lugo-Dimas A.J., Núñez-Martínez M.E., Gamboa R., Huesca-Gómez C., Sierra-Galán L.M., Guarner-Lans V. Polymorphisms C677T and A1298C of MTHFR Gene: Homocysteine Levels and Prothrombotic

Biomarkers in Coronary and Pulmonary Thromboembolic Disease. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2019, vol. 25, pp. 1076029618780344. DOI: 10.1177/1076029618780344

23. Zarić B.L., Obradović M., Bajić V., Haidara M.A., Jovanović M., Isenović E.R. Homocysteine and Hyperhomocysteinemia. *Curr. Med. Chem.*, 2019, vol. 26, no. 16, pp. 2948–2961. DOI: 10.2174/0929867325666180313105949

24. Sadiq W., Subhan M. Isolated Homocysteinemia Leading to Thromboembolism in Young Male with Normal Vitamin B12 and Folate Levels. *Cureus*, 2017, vol. 9, no. 12, pp. e1978. DOI: 10.7759/cureus.1978

25. Tanaka M., Taniguchi T., Saito N., Kimura T. Inferior vena cava thrombus due to hyperhomocysteinemia. *J. Cardiol. Cases*, 2018, vol. 18, no. 5, pp. 168–170. DOI: 10.1016/j.jccase.2018.07.003

26. Weiner A.S., Beresina O.V., Voronina E.N., Voropaeva E.N., Boyarskih U.A., Pospelova T.I., Filipenko M.L. Polymorphism in folate-metabolizing genes and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Res.*, 2011, vol. 35, no. 4, pp. 509–515. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.10.004

27. Zhang X., Tang J., Shen N., Ren K. A single-nucleotide polymorphism (rs1805087) in the methionine synthase (METH) gene increases the risk of prostate cancer. *Aging (Albany NY)*, 2018, vol. 10, no. 10, pp. 2741–2754. DOI: 10.18632/aging.101584

28. Wang B.J., Liu M.J., Wang Y., Dai J.R., Tao J.Y., Wang S.N., Zhong N., Chen Y. Association between SNPs in genes involved in folate metabolism and preterm birth risk. *Genet. Mol. Res.*, 2015, vol. 14, no. 1, pp. 850–859. DOI: 10.4238/2015.February.2.9

29. Hobbs C.A., Sherman S.L., Yi P., Hopkins S.E., Torfs C.P., Hine R.J., Pogribna M., Rozen R., James S.J. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000, vol. 67, no. 3, pp. 623–630. DOI: 10.1086/303055

30. Lee H.C., Jeong Y.M., Lee S.H., Cha K.Y., Song S.H., Kim N.K., Lee K.W., Lee S. Association study of four polymorphisms in three folate-related enzyme genes with non-obstructive male infertility. *Hum. Reprod.*, 2006, vol. 21, no. 12, pp. 3162–3170. DOI: 10.1093/humrep/del280

31. Gava M.M., Kayaki E.A., Bianco B., Teles J.S., Christofolini D.M., Pompeo A.C., Glina S., Barbosa C.P. Polymorphisms in folate-related enzyme genes in idiopathic infertile Brazilian men. *Reprod. Sci.*, 2011, vol. 18, no. 12, pp. 1267–1272. DOI: 10.1177/1933719111411729

32. Kulyutsina E.R., Levashova O.A., Denisova A.G., Druzhinina E.A. Hyperhomocysteinemia and polymorphism of folate metabolism genes in healthy population of Penza region. *Zhurnal nauchnykh statei Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 2016, vol. 18, no. 2, pp. 640–645 (in Russian).

33. Strozenko L.A., Gordeev V.V., Lobanov Yu.F., Momot A.P., Voronina E.N. Distribution of genes in the folate cycle adolescent population of Barnaul, Altai region. *Mat' i ditya v Kuzbasse*, 2015, vol. 60, no. 1, pp. 29–34 (in Russian).

34. Aiala F. Vvedenie v populyatsionnyy i evolyutsionnyy genetiku [Introduction to population and evolution genetics]. Moscow, Mir Publ., 1984, 232 p. (in Russian).

35. Refsum H., Nurk E., Smith A.D., Ueland P.M., Gjesdal C.G., Bjelland I., Tverdal A., Tell G.S., Nygård O., Vollset S.E. The Hordal and Homocysteine Study: a community. *J. Nutr.*, 2006, vol. 136, no. 6, pp. 1731–1740. DOI: 10.1093/jn/136.6.1731S

36. Poodineh M., Saravani R., Mirhosseini M., Sargazi S. Association of Two Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms (rs1801133, rs1801131) with the Risk of Type 2 Diabetes in South-East of Iran. *Rep. Biochem. Mol. Biol.*, 2019, vol. 8, no. 2, pp. 178–183.

Ivanov A.M., Gil'manov A.Zh., Maljutina N.N., Khovaeva Ya.B., Nenasheva O.Yu., El'kin G.I., Sosnin D.Yu. Polymorphism of folate cycle genes as a risk factor of hyperhomocysteinemia. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 137–146. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.16.eng

Получена: 06.07.2020

Принята: 05.11.2020

Опубликована: 30.12.2020