

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024  
УДК 616.153.478.6:575.224.22-053.2

Строзенко Л.А.<sup>1</sup>, Пономарёв В.С.<sup>1</sup>, Лобанов Ю.Ф.<sup>1</sup>, Дорохов Н.А.<sup>1</sup>, Сукманова И.А.<sup>2</sup>, Шевченко К.И.<sup>3</sup>,  
Скударнов Е.В.<sup>1</sup>, Санина О.О.<sup>4</sup>

## Полиморфные замены в генах фолатного цикла как предикторы гипергомоцистеинемии

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», 656038, Барнаул, Россия;

<sup>2</sup>Краевое ГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», 656031, Барнаул, Россия;

<sup>3</sup>Краевое ГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи № 2», 656050, Барнаул, Россия;

<sup>4</sup>Краевое ГБУЗ «Детская городская больница № 1, г. Барнаул» 656015, Барнаул, Россия

**Введение.** Мутантные аллели генов ферментов фолатного цикла могут привести к значимым нарушениям его функции и различной тяжести патологии. Несколько дефектов этих генов приводят к тяжёлой гипергомоцистеинемии, самой распространённой формой которой является дефицит цистатионин-бета-синтазы В.

**Цель:** установить полиморфные замены в генах ферментов фолатного цикла, способствующие формированию гипергомоцистеинемии у детей.

**Материалы и методы.** Обследован 271 ребёнок в возрасте 13–18 лет. Анализ генетических полиморфизмов фолатного цикла проводился молекулярно-генетическим методом. Количественное определение содержания гомоцистеина и фолиевой кислоты в крови выполнено методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах.

**Результаты.** Частота аллеля Т гена *MTHFR* 677 была большей у подростков основной группы по сравнению с контролем ( $p = 0,043$ ). Частота гомозиготного генотипа 66 АА гена *MTRR* у детей группы сравнения была значимо большей ( $p = 0,049$ ), однако гетерозиготный генотип 66 АГ гена *MTRR* значительно чаще выявлялся у подростков основной группы ( $p = 0,008$ ). Средние концентрации гомоцистеина у детей основной группы составили 11,6 мкмоль/л, у подростков контрольной группы — 9,3 мкмоль/л ( $p = 0,021$ ). Гипергомоцистеинемия выявлена у 217 (80,1%) детей основной группы и у 57 (49,6%) детей контрольной группы ( $p < 0,001$ ). У детей основной группы определён исходный уровень фолатов в сыворотке крови. Средняя величина витамина В9 в крови детей основной группы составила 3,7 нг/мл, причём у 145 (53,5%) детей этот показатель был значительно снижен.

**Заключение.** Низкий уровень фолиевой кислоты способствует повышению уровня гомоцистеина в плазме крови. Приём витамина В9 и витаминно-фолатных комплексов значительно снижает уровень гомоцистеина в плазме крови ( $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** дети; гомоцистеин; фолиевая кислота; фолатный цикл; генетические полиморфизмы

**Для цитирования:** Строзенко Л.А., Пономарёв В.С., Лобанов Ю.Ф., Дорохов Н.А., Сукманова И.А., Шевченко К.И., Скударнов Е.В., Санина О.О. Полиморфные замены в генах фолатного цикла как предикторы гипергомоцистеинемии. *Российский педиатрический журнал*. 2024; 27(1): 34–39. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-1-34-39>  
<https://elibrary.ru/vuoe6x>

**Для корреспонденции:** Строзенко Людмила Анатольевна, доктор мед. наук, проф. каф. пропедевтики детских болезней, директор Института педиатрии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, [strozen@mail.ru](mailto:strozen@mail.ru)

**Участие авторов:** Строзенко Л.А. — концепция, дизайн исследования; Пономарев В.С., Санина О.О., Сукманова И.А., Шевченко К.И. — сбор и обработка материала; Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В. — редактирование; Дорохов Н.А. — написание текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Финансирование.** Данная работа выполнена в рамках гранта губернатора Алтайского края в сфере медицинской профилактики, реабилитации и здоровьесбережения населения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.01.2024  
Принята к печати 30.01.2024  
Опубликована 28.02.2024

*Lyudmila A. Strozenko<sup>1</sup>, Viktor S. Ponomarev<sup>1</sup>, Yuriy F. Lobanov<sup>1</sup>, Nikolay A. Dorokhov<sup>1</sup>, Irina A. Sukmanova<sup>2</sup>,  
Karina I. Shevchenko<sup>3</sup>, Evgeniy V. Skudarnov<sup>1</sup>, Olga O. Sanina<sup>4</sup>*

## Polymorphic substitutions in folate cycle genes as predictors of hyperhomocysteinemia in children

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul, 656038, Russian Federation;

<sup>2</sup>Altai Regional Cardiologic Dispensary, Barnaul, 656031, Russian Federation;

<sup>3</sup>Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 2, Barnaul, 656050, Russian Federation;

<sup>4</sup>Children Clinical Hospital No. 1, Barnaul, 656015, Russian Federation

**Introduction.** Mutant alleles of genes of folate cycle enzymes can lead to the significant deterioration of its function and varying severity of pathology. Several defects in these genes lead to severe hyperhomocysteinemia, the most common form of which is a deficiency of cystathionine beta-synthase B.

**Aim:** to establish polymorphic substitutions in the genes of folate cycle enzymes that contribute to the formation of hyperhomocysteinemia in children.

**Materials and methods.** Two hundred seventy one children aged of 13–18 years were examined. The analysis of genetic polymorphisms of the folate cycle was carried out using a molecular genetic method. Quantitative determination of the blood homocysteine and folic acid level was performed by chemiluminescent immunoassay on microparticles. Statistical data processing was carried out using Statistica 6.1 application programs (StatSoft Inc., USA).

**Results.** The frequency of the T allele of the *MTHFR* 677 gene was revealed to be higher in adolescents of the main group compared with the control ( $p = 0.043$ ). The frequency of the homozygous genotype 66 AA of the *MTRR* gene in children of the comparison group was significantly higher ( $p = 0.049$ ), however, the heterozygous genotype 66 AG of the *MTRR* gene was significantly more often detected in adolescents of the main group ( $p = 0.008$ ). The average concentrations of homocysteine in children of the main group were 11.6 mmol/L, in adolescents of the control group 9.3 mmol/L ( $p = 0.021$ ). Hyperhomocysteinemia in children of the main group was detected in 217 (80.1%) adolescents, and in 57 (49.6%) children of the control group ( $p < 0.001$ ). The baseline serum folate level was determined in the children of the main group. The average amount of vitamin B9 in the blood of children of the main group was 3.7 ng/ml, and in 145 (53.5%) children this indicator was significantly reduced.

**Conclusion.** Low levels of folic acid contribute to an increase in homocysteine in blood plasma. Taking vitamin B9 and vitamin folate complexes significantly reduces the level of homocysteine in blood plasma ( $p < 0.001$ ).

**Keywords:** children; homocysteine; folic acid; folate cycle; genetic polymorphisms

**For citation:** Strozenko L.A., Ponomarev V.S., Lobanov Yu.F., Dorokhov N.A., Sukmanova I.A., Shevchenko K.I., Skudarnov E.V., Sanina O.O. Polymorphic substitutions in folate cycle genes as predictors of hyperhomocysteinemia in children. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2024; 27(1): 34–39. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-1-34-39> <https://elibrary.ru/vuoexi>

**For correspondence:** Lyudmila A. Strozenko, Doctor of Medical Sciences, Director of the Institute of Pediatrics, Prof. of the Department of propaedeutics of children diseases, Altai State Medical University, [strozen@mail.ru](mailto:strozen@mail.ru)

**Contribution:** Strozenko L.A. — concept, research design; Ponomarev V.S., Sanina O.O. Sukmanova I.A., Shevchenko K.I. — collection and processing of material; Lobanov Yu.F., Skudarnov E.V. — editing the text; Dorokhov N.A. — writing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

#### Information about the authors:

Strozenko L.A., <https://orcid.org/0000-0002-8586-1330>  
Ponomarev V.S., <https://orcid.org/0000-0002-7794-8129>  
Lobanov Yu.F., <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>  
Dorokhov N.A., <https://orcid.org/0000-0002-3823-6276>  
Sukmanova I.A., <https://orcid.org/0000-0001-8328-4050>  
Shevchenko K.I., <https://orcid.org/0009-0004-6321-3916>  
Skudarnov E.V., <https://orcid.org/0000-0003-3727-5481>  
Sanina O.O., <https://orcid.org/0009-0008-0370-371X>

**Acknowledgment.** This work was carried out within the framework of a grant from the Governor of the Altai Territory in the field of medical prevention, rehabilitation and health protection of the population.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received: January 11, 2024

Accepted: January 30, 2024

Published: February 28, 2024

## Введение

Гомоцистеин (ГЦ) является производным незаменимой аминокислоты метионина и играет жизненно важную роль в клеточном гомеостазе человека [1, 2]. Уровни ГЦ зависят от его синтеза, в котором участвуют метионинаденозилтрансфераза и S-аденозилметионинзависимые метилтрансферазы, такие как N-метилтрансфераза глицина и S-аденозилгомоцистеингидролаза; его переметилирование в метионин метионинсинтазой, для чего требуется метионинсинтаза редуктаза, витамин B12 и 5-метилтетрагидрофолат, стимулируемый метилтетрагидрофолатредуктазой (*MTHFR*) или бетаином, и его разложение путём транссульфурации с участием цистатионин-бета-синтазы [3–5]. Контроль метаболизма ГЦ определяется изменениями его содержания в тканях или кинетических свойств указанных ферментов. В частности, S-аденозилметионин действует как переключател между реметилированием и транссульфурацией путём аллостерического ингибирования *MTHFR* и активации цистатионин-бета-синтазы. Мутантные аллели генов этих ферментов могут вызывать значимые нарушения функции фолатного цикла и различные формы патологии. Несколько дефектов этих генов приводят к тяжёлой гипергомоцистеинемии (ГГЦ), самой распространённой формой которой является дефицит цистатионин-бета-синтазы с более чем сотней зарегистрированных мутаций [6, 7].

Менее выраженное повышение уровня ГЦ в плазме крови вызвано дефицитом фолиевой кислоты (ФК) и вита-

мина B12, а поражения почек и умеренная ГГЦ связаны с распространёнными сердечно-сосудистыми заболеваниями [8]. Токсичность ГЦ, вероятно, прямая или вызвана нарушением уровней ассоциированных метаболитов; например, реакциями метилирования из-за повышенного уровня S-аденозилгомоцистеина. При этом различия в эффективности восстановительной активации метионинсинтазы определяются активностью экзогенных акцепторов электронов между распространёнными полиморфными вариантами редуктазы метионинсинтазы человека [9]. Объединяющая гипотеза предполагает, что ГГЦ может оказывать своё патогенное воздействие в основном за счёт метаболического накопления S-аденозил-L-ГЦ — сильного неконкурентного ингибитора катехол-O-метилтрансферазы [10].

У людей установлены дефекты генов, влияющих на метаболизм фолатов. Определены 3 основных гена, которые кодируют важные для реакций цикла ферменты. Первый фермент — это *MTHFR*, который необходим для восстановления фолатов и присоединения метильной группы. Далее метильная группа переносится на витамин B12, который отдаёт её ГЦ, образуя метионин с помощью фермента метионинсинтазы (*MTR*). Для поддержания активности *MTR* необходимо восстановительное метилирование с помощью метионинсинтазаредуктазы (*MTRR*). Таким образом, роль фолатов состоит в доставке метильной группы к ГЦ, благодаря чему он превращается в метионин и обезвреживается.

Фолатный цикл как биохимический каскадный процесс превращения ФК в доступное для усваивания организмом производное — 5-метилтетрагидрофолат — кон-

тролируется *MTHFR* [11, 12]. Вместе с тем обмен фолатов является источником одноуглеродных фрагментов (метильной группы  $-CH_3$ ) для жизненно важных клеточных процессов: биосинтеза пуриновых нуклеотидов и превращения уридинмонофосфата в тимидилат; метилирования ДНК и РНК [13, 14]. С помощью ферментов фолатного цикла клеточный яд — ГЦ — переходит в метионин [15, 16]. Полиморфизмы генов, кодирующих эти 3 фермента, могут приводить к уменьшению их активности во время обмена фолатов и вызывать нарушения функционирования фолатного цикла, что способствует повышенному накоплению ГЦ в организме и формированию различных форм патологии: атеросклероза, атеротромбоза, дефектов нервной трубки, инфарктов, нарушениям расхождения хромосом в оогенезе (повышает риск рождения детей с синдромом Дауна) [17–20]. При этом самыми значимыми являются полиморфизмы гена *MTHFR*, играющие существенную роль в метаболизме фолатов и переходе ГЦ в метионин [21]. Выявлено, что полиморфизм *C677T* гена *MTHFR* значительно увеличивает риск развития психических расстройств, аутизма, шизофрении, эпилепсии у детей [22–24]. С другой стороны, сниженный уровень ФК у детей, а также нарушения её транспорта в центральную нервную систему обуславливают расстройства когнитивных функций, поведенческих реакций и эмоциональной нестабильности [25]. Очевидно, что к дефициту ФК в организме может приводить как недостаточное потребление продуктов, обогащённых витаминами группы В, так и наследственная предрасположенность.

**Цель:** установить полиморфные замены в генах ферментов фолатного цикла, способствующих формированию ГЦ у детей.

### Материалы и методы

Основную группу составил 271 ребёнок в возрасте 13–18 лет (средний возраст  $15,8 \pm 4,74$  года). Все дети постоянно проживают на территории Алтайского края. Группу контроля составили 115 детей I–II группы здоровья, у которых анализ генетических полиморфизмов фолатного цикла был выполнен 10 лет назад (в 2012–2013 гг.) [26].

Критерии включения больных в работу:

- подростковый возраст;
- информированное добровольное согласие родителей и подростков на обследование и обработку полученных данных;
- отсутствие врождённых (или онкологических) заболеваний.

Критерии невключения:

- отказ детей или их законных представителей от обследования;
- наличие у детей врождённых и приобретённых заболеваний;
- дети младшего возраста.

Для оценки терапевтического эффекта ФК и витаминно-фолатных комплексов с целью коррекции уровня ГЦ была сформирована группа из 30 детей с выявленной ГЦ. Детям с умеренной ГЦ (15–30 мкмоль/л) назначали курсовое лечение ФК (1 мг 1 раз в сутки) продолжительностью 2 мес [27]. Детям с промежуточной ГЦ (30–100 мкмоль/л) также назначали курсовую терапию витаминно-фолатным комплексом «Ангиовит» (1 таблетка 1 раз в сутки) продолжительностью 2 мес.

Анализ 4 полиморфизмов фолатного цикла (*MTHFR* 677C > T; *MTHFR* 1298 A > C; *MTR* A2756G A > G; *MTRR* A66G A > G) проводили молекулярно-генетическим методом, в основе которого лежит аллель-специфическая полимеразная цепная реакция (ПЦР) с детекцией данных в режиме реального времени с использованием конкурирующих гидролизных TagMan-зондов, предназначенных для повышения специфичности количественной ПЦР.

Концентрации ГЦ и ФК в сыворотке крови определяли на иммунохимическом анализаторе «Alinity i» («Abbott») методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах.

Дизайн и методы работы одобрены независимым локальным этическим комитетом.

Все полученные данные обработаны статистически с помощью пакета прикладных программ «Statistica v. 6.1» («StatSoft Inc.»). При помощи критерия Шапиро–Уилка проведена оценка распределений значений данных. Для каждого показателя вычисляли 95% доверительный интервал. Учитывая характер распределения данных в группах, при расчёте значимости различий был использован U-критерий Манна–Уитни. При сравнении качественных показателей был применён точный метод Фишера. Значимыми считались различиями при  $p < 0,05$ . Корреляции определяли при помощи коэффициента корреляции Пирсона  $r$  со значением  $p$ . Для оценки отклонений распределения генотипов при исследовании ДНК-полиморфизмов генов фолатного цикла использовали точный тест на равновесие Харди–Вайнберга, который проверяли с помощью  $\chi^2$ , используя онлайн-калькулятор.

### Результаты

Определение частоты встречаемости генов ферментов фолатного цикла у детей Алтайского края выявило изменения частоты аллельных полиморфизмов в поколениях (табл. 1).

Таблица 1 | Table 1

**Встречаемость частот аллелей генов ферментов фолатного цикла у обследованных детей, n (%)**

**Allele prevalence of genes of enzymes of folate cycle in examined children, n (%)**

Локус Locus	Аллели Alleles	Основная группа Main group	Группа сравнения Comparison group	$p$
<i>MTHFR</i> <i>C677T</i>	C	375 (69,2)	172 (74,8)	0,388
	T	167 (30,8)	58 (25,2)	0,043
	Bcero   Total	271	115	
<i>MTHFR</i> <i>A1298C</i>	A	382 (70,5)	73 (70,2)	1,000
	C	160 (29,5)	31 (29,8)	1,000
	Bcero   Total	271	52	
<i>MTR</i> <i>A2756G</i>	A	412 (76,0)	73 (81,1)	0,711
	G	130 (24,0)	17 (18,9)	0,259
	Bcero   Total	271	45	
<i>MTRR</i> <i>A66G</i>	A	231 (42,6)	44 (44,0)	0,669
	G	311 (57,4)	56 (56,0)	0,828
	Bcero   Total	271	50	

Примечание. Здесь и в табл. 2:  $p$  — двусторонний точный критерий Фишера.

Note. Here and in the Table 2:  $p$  — two-sided Fisher's exact test (FCT).

При этом установлено, что частота аллеля *T* гена *MTHFR* 677 ( $p = 0,043$ ) чаще определялась у подростков основной группы, чем у детей группы сравнения. По другим частотам аллелей в изученных генах фолатного цикла значимых различий не выявлено.

Проведено также сравнение частоты встречаемости генотипов генов ферментов фолатного цикла (табл. 2)

Анализ частоты распределения генотипов генов фолатного цикла показал, что частота гомозиготного генотипа 66 *AA* гена *MTRR* у детей группы сравнения была значительно большей ( $p = 0,049$ ). При этом гетерозиготный генотип 66 *AG* гена *MTRR* с большей частотой выявлялся у подростков основной группы ( $p = 0,008$ ). По другим генам ферментов фолатного цикла различий между группами не установлено. Эти изменения свидетельствуют о том, что полиморфные варианты генов ферментов фолатного цикла значительно чаще встреча-

ются в младшем поколении по сравнению с родственниками I и II степени родства, что может быть связано с уже состоявшимися фатальными тромботическими событиями у лиц старшего поколения и нарастанием генетического «груза» в последующих поколениях [27].

Распределение частот аллелей и генотипов в изученных генах ферментов фолатного цикла проверено на соответствие равновесию Харди–Вайнберга (табл. 3).

Распределение всех исследованных частот генотипов генов ферментов фолатного цикла соответствует равновесию Харди–Вайнберга.

Средний уровень ГЦ в крови подростков основной группы составил 11,6 (10,48–12,83) мкмоль/л, а у детей контрольной группы — 9,3 (7,71–9,34) мкмоль/л ( $p = 0,021$ ). ГЦ в основной группе выявлена у 217 (80,1%) подростков, в контрольной — у 57 (49,6%;  $p < 0,001$ ). При этом нормальными концентрациями ГЦ считали значения менее 7 мкмоль/л в сыворотке крови.

У детей основной группы был определен исходный уровень ФК в крови — 3,7 нг/мл. При этом было установлено, что у 145 (53,5%) подростков содержание ФК в крови было значительно снижено. Расчёт корреляций между содержанием ФК и уровнем ГЦ в крови подростков с носительством мутации 677 *TT* гена *MTHFR* показал его значение:  $r = -0,5369$  ( $p < 0,05$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что значимая корреляция сильная и обратная, т.е. чем ниже уровень ФК, тем выше содержание ГЦ в крови (рис. 1).

Анализ изменений содержания ГЦ в крови детей до и после курсового лечения ГЦ витаминами группы В показал, что средний уровень ГЦ в крови детей в сформированной группе до лечения составил 18,87 мкмоль/л, после проведенной коррекции установлено значимое уменьшение концентрации ГЦ до 9,51 мкмоль/л ( $p < 0,001$ ; рис. 2).

## Обсуждение

Установленные нами закономерности свидетельствуют о том, что частота аллеля *T* гена *MTHFR* 677 значительно чаще регистрировалась в исследуемой группе детей ( $p = 0,043$ ). При этом гомозиготный генотип 66 *AA* гена *MTRR* чаще определялся у подростков группы срав-

Таблица 2 | Table 2

Встречаемость частот генотипов генов ферментов фолатного цикла у обследованных детей,  $n$  (%)  
Genotypes prevalence of genes of enzymes of folate cycle in examined children,  $n$  (%)

Ген Genes	Генотип Genotype	Основная группа Main group	Группа сравнения Comparison group	$P$
<i>MTHFR</i>	677 <i>CC</i>	132 (48,7)	66 (57,4)	0,121
	677 <i>CT</i>	111 (41,0)	39 (33,9)	0,210
	677 <i>TT</i>	28 (10,3)	10 (8,7)	0,711
	Bcero   Total	271	115	
<i>MTHFR</i>	1298 <i>AA</i>	131 (48,3)	24 (46,1)	0,880
	1298 <i>AC</i>	120 (44,3)	25 (48,1)	0,650
	1298 <i>CC</i>	20 (7,4)	3 (5,8)	0,780
	Bcero   Total	271	52	
<i>MTR</i>	2756 <i>AA</i>	158 (58,3)	30 (66,7)	0,328
	2756 <i>AG</i>	96 (35,4)	13 (28,9)	0,406
	2756 <i>GG</i>	17 (6,3)	2 (4,4)	0,753
	Bcero   Total	271	45	
<i>MTRR</i>	66 <i>AA</i>	49 (18,1)	15 (30,0)	0,049
	66 <i>AG</i>	133 (49,1)	14 (28,0)	0,008
	66 <i>GG</i>	89 (32,8)	21 (42,0)	0,261
	Bcero   Total	271	50	

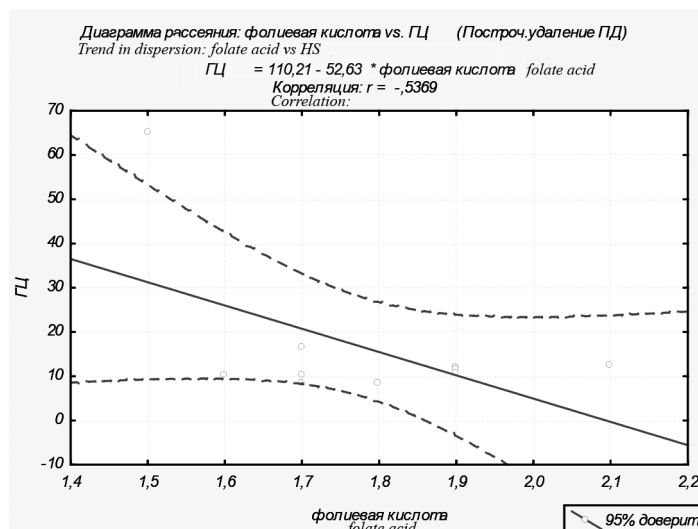


Рис. 1. Изменения корреляций между уровнями ФК и ГЦ.

Fig. 1. Changes in correlations between folate acid B9 and homocysteine levels.



Таблица 3 | Table 3

Распределение генотипов и аллелей генов ферментов фолатного цикла у подростков ( $n = 271$ )  
Distribution of genotypes and alleles of genes of folate cycle enzymes in adolescents ( $n = 271$ )

Локус Locus	Генотип Genotype	N.O., %	N.E., %	$\chi^2$ d.f. = 1	Частота аллеля Allele frequency	Ho $\pm$ s.e. He $\pm$ s.e.	D
<i>MTHFR</i> <i>C677T</i>	CC	48,7	47,9	0,4192 $p = 0,5173$	$C = 0,692$ $T = 0,308$	Ho = 0,410 $\pm$ 0,030 He = 0,426 $\pm$ 0,030	— 0,038
	CT	41,0	42,6				
	TT	10,3	9,5				
<i>MTHFR</i> <i>A1298C</i>	AA	48,3	49,7	1,1147 $p = 0,2911$	$A = 0,705$ $C = 0,295$	Ho = 0,443 $\pm$ 0,027 He = 0,416 $\pm$ 0,030	+ 0,065
	AC	44,3	41,6				
	CC	7,4	8,7				
<i>MTR</i> <i>A2756G</i>	AA	58,3	57,8	0,2206 $p = 0,6386$	$A = 0,760$ $G = 0,240$	Ho = 0,354 $\pm$ 0,029 He = 0,365 $\pm$ 0,029	— 0,030
	AG	35,4	36,5				
	GG	6,3	5,7				
<i>MTRR</i> <i>A66G</i>	AA	18,1	18,2	0,00352 $p = 0,9552$	$A = 0,426$ $G = 0,574$	Ho = 0,491 $\pm$ 0,030 He = 0,489 $\pm$ 0,030	+ 0,004
	AG	49,1	48,9				
	GG	32,8	32,9				

Примечание. N.O. — наблюдаемые частоты генотипов; N.E. — ожидаемые частоты генотипов; критерий  $\chi^2$  — оценка соответствия равновесию Харди–Вайнберга; число степеней свободы; Ho  $\pm$  S.E. и He  $\pm$  S.E. — соответственно наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D — относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Note. N.O. — observed genotypes frequencies; N.E. — expected frequencies of genotypes;  $\chi^2$  criterion assessing compliance with the Hardy–Weinberg equilibrium; number of degrees of freedom; Ho  $\pm$  S.E. and He  $\pm$  S.E. — respectively observed and expected heterozygosity with error; D is the relative deviation of the observed heterozygosity from the expected one.

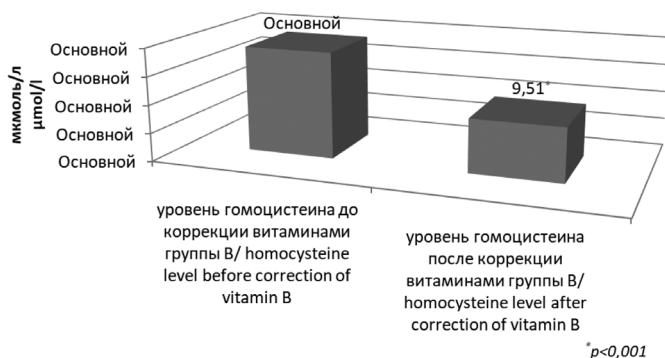


Рис. 2. Изменения содержания ГЦ в крови детей до и после коррекции витаминами группы В.

Fig. 2. Changes in blood homocysteine level in children before and after correction with B group vitamins.

нения, а гетерозиготный генотип 66 AG гена *MTRR* — в исследуемой группе подростков. В связи с этим можно полагать, что полиморфные замены в минорных аллелях генах фолатного цикла из поколения в поколение возрастают, что сопровождается накоплением генетического груза, который в совокупности со сниженным уровнем ФК у детей способствует повышению уровня ГЦ в крови. Количественное увеличение мутаций ферментов фолатного цикла, свидетельствующее об усилении генетической нагрузки на современных детей, приводит к повышению содержания ГЦ в крови и может определять снижение качества жизни подростков [19, 28]. У 80% обследованных подростков нами выявлено увеличение содержания ГЦ в крови. При этом около 2/3 всех случаев повышенного уровня ГЦ в крови связано с недостаточным содержанием ФК в организме человека. Нормальное содержание ФК в крови колеблется от 3,1 до 20,5 нг/мл

[29]. Проведённый нами расчёт корреляций между содержанием ФК и уровнем ГЦ в крови подростков с носительством мутации 677 TT гена *MTHFR* показал корреляцию  $r = -0,5369$ . Эти данные свидетельствуют о том, что корреляция сильная и обратная, т.е. чем ниже уровень ФК, тем выше содержание ГЦ в крови.

Приём ФК и витаминно-фолатных комплексов достоверно снижает уровень ГЦ в плазме крови ( $p < 0,001$ ). Ранее нами установлено, что носительство 1 генетического полиморфизма чаще встречалось у мальчиков, а для девочек было характерно носительство 4 и 6 генетических полиморфизмов. Сочетания компаундов C677T гена *MTHFR* и 4G(-675)4G гена *PAI-1* чаще выявлялись у мальчиков. При этом была установлена значительная частота аллеля 4G гена *PAI-1* у мальчиков-подростков, что позволяет полагать наличие высокой вероятности формирования различных сосудистых повреждений у лиц мужского пола [26]. У девочек число ген-генных сочетаний больше. Тем не менее у мальчиков со значимой разницей регистрируется сочетание минорных генотипов, что увеличивает риск возникновения различных форм сердечно-сосудистой патологии. Для предотвращения формирования ГЦ и её нежелательных последствий у детей групп риска необходимо определение содержания ГЦ, ФК, а также генетических полиморфизмов фолатного цикла и обязательное проведение профилактических мероприятий, включающих приём ФК или витаминно-фолатных комплексов с последующим диспансерным наблюдением.

## Литература

(п.п. 1–18; 20–25 см. References)

19. Строзенко Л.А., Лобанов Ю.Ф., Черепанова Л.А., Колесникова М.А., Снигирь О.А., Королева Е.А. и др. Качество жизни подростков-носителей полиморфизмов генов фолатного цик-

- ла. *Российский педиатрический журнал*. 2017; 20(1): 11–8. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-5-347-352> <https://elibrary.ru/yndqsz>
26. Строзенко Л.А., Гордеев В.В., Лобанов Ю.Ф., Момот А.П. Распределение полиморфных вариантов генов факторов свертывания крови и генов фолатного метаболизма у подростков Алтайского края. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(4): 19–25. <https://elibrary.ru/umbiiz>
  27. Строзенко Л.А., Гордеев В.В., Лобанов Ю.Ф., Момот А.П. Полиморфные варианты сочетаний генов системы гемостаза и фолатного цикла в популяции подростков Алтайского края. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(4): 26–31. <https://elibrary.ru/umbijj>
  28. Строзенко Л.А., Пономарев В.С., Лобанов Ю.Ф., Дорохов Н.А., Скударнов Е.В., Санина О.О. Изменения качества жизни подростков, обучающихся в общеобразовательных учреждениях закрытого типа. *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26(5): 34–52. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-5-347-352> <https://elibrary.ru/oelakq>
  29. Дутова Т.И., Пелешенко Е.И., Атыкшин Д.А., Антакова Л.Н. Генетический полиморфизм как детерминанта вероятности ишемического инсульта у лиц молодого возраста. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2017; 20(4): 104–110. <https://elibrary.ru/zvhtyd>
  1. Maron B.A., Loscalzo J. Homocysteine. *Clin. Lab. Med.* 2006; 26(3): 591–609. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2006.06.008>
  2. Tseng F.C., Huang T.C. Using data mining technology to explore homocysteine at low levels. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(33): e26893. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026893>
  3. Fowler B. Homocysteine: overview of biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Semin. Vasc. Med.* 2005; 5(2): 77–86. <https://doi.org/10.1055/s-2005-872394>
  4. Pushpakumar S., Kundu S., Sen U. Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide. *Curr. Med. Chem.* 2014; 21(32): 3662–72. <https://doi.org/10.2174/0929867321666140706142335>
  5. Yoshitomi R., Nakayama K., Yamashita S., Kumazoe M., Lin T.A., Mei C.Y., et al. Plasma homocysteine concentration is associated with the expression level of folate receptor 3. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 10283. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67288-9>
  6. Hiraoka M., Kagawa Y. Genetic polymorphisms and folate status. *Congenit. Anom. (Kyoto)*. 2017; 57(5): 142–9. <https://doi.org/10.1111/cga.12232>
  7. Huemer M. When to measure plasma homocysteine and how to place it in context: The homocystinurias. *J. Mother Child.* 2020; 24(2): 39–46. <https://doi.org/10.34763/jmotherandchild.20202402si.2016.000007>
  8. Smulders Y.M., Blom H.J. The homocysteine controversy. *J. Inher. Metab. Dis.* 2011; 34(1): 93–9. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9151-1>
  9. Olteanu H., Munson T., Banerjee R. Differences in the efficiency of reductive activation of methionine synthase and exogenous electron acceptors between the common polymorphic variants of human methionine synthase reductase. *Biochemistry*. 2002; 41(45): 13378–85. <https://doi.org/10.1021/bi020536s>
  10. Zhu B.T. On the mechanism of homocysteine pathophysiology and pathogenesis: a unifying hypothesis. *Histol. Histopathol.* 2002; 17(4): 1283–91. <https://doi.org/10.14670/HH-17.1283>
  11. Cortese C., Motti C. MTHFR gene polymorphism, homocysteine and cardiovascular disease. *Public Health Nutr.* 2001; 4(2B): 493–7. <https://doi.org/10.1079/phn2001159>
  12. Raghubeer S., Matsha T.E. Methylene tetrahydrofolate (MTHFR), the one-carbon cycle, and cardiovascular risks. *Nutrients*. 2021; 13(12): 4562. <https://doi.org/10.3390/nu13124562>
  13. Colson N.J., Naug H.L., Nikbakht E., Zhang P., McCormack J. The impact of MTHFR 677 C/T genotypes on folate status markers: a meta-analysis of folic acid intervention studies. *Eur. J. Nutr.* 2017; 56(1): 247–60. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1076-x>
  14. Timizheva K.B., Ahmed A.A.M., Ait Aissa A., Aghajanyan A.V., Tskhovrebova L.V., Azova M.M. Association of the DNA methyltransferase and folate cycle enzymes' gene polymorphisms with coronary stenosis. *Life (Basel)*. 2022; 12(2): 245. <https://doi.org/10.3390/life12020245>
  15. Menezo Y., Elder K., Clement A., Clement P. Folic acid, folinic acid, 5 methyl tetrahydrofolate supplementation for mutations that affect epigenesis through the folate and one-carbon cycles. *Biomolecules*. 2022; 12(2): 197. <https://doi.org/10.3390/biom12020197>
  16. Field M.S., Kamynina E., Chon J., Stover P.J. Nuclear folate metabolism. *Annu. Rev. Nutr.* 2018; 38: 219–43. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071714-034441>
  17. Ceperković Z. The role of increased levels of homocysteine in the development of cardiovascular diseases. *Med. Pregl.* 2006; 59(3–4): 143–7. <https://doi.org/10.2298/mpns0604143c> (in Serbian)
  18. Kałużna-Czaplińska J., Żurawicz E., Michalska M., Rynkowski J. A focus on homocysteine in autism. *Acta Biochim. Pol.* 2013; 60(2): 137–42.
  19. Strozenko L.A., Lobanov Yu.F., Cherepanova L.A., Kolesnikova M.A., Snigir' O.A., Koroleva E.A., et al. The quality of life of adolescents — the carriers of polymorphisms of genes of the folate cycle. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2017; 20(1): 11–8. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-5-347-352> <https://elibrary.ru/yndqsz> (in Russian)
  20. Froese D.S., Fowler B., Baumgartner M.R. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle — biochemistry, pathways, and regulation. *J. Inher. Metab. Dis.* 2019; 42(4): 673–85. <https://doi.org/10.1002/jimd.12009>
  21. Ames P.R.J., D'Andrea G., Marottoli V., Arcaro A., Iannaccone L., Maraglione M., et al. Earlier onset of peripheral arterial thrombosis in homozygous MTHFR C677T carriers than in other MTHFR genotypes: a cohort study. *Clin. Exp. Med.* 2023; 23(2): 503–9. <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00819-y>
  22. Stengler M. The role of folate and MTHFR polymorphisms in the treatment of depression. *Altern. Ther. Health Med.* 2021; 27(2): 53–7.
  23. Toffoli G., De Mattia E. Pharmacogenetic relevance of MTHFR polymorphisms. *Pharmacogenomics*. 2008; 9(9): 1195–206. <https://doi.org/10.2217/14622416.9.9.1195>
  24. Czechowicz P., Małodobra-Mazur M., Lebiada A., Jonkisz A., Dobosz T., Śmigiel R. Polymorphisms of the MTHFR gene in mothers of children with trisomy 21 (Down syndrome) in a Polish population. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2020; 29(2): 251–6. <https://doi.org/10.17219/acem/115078>
  25. Zhang H., Pan J., Jiang H., Xiong X., Huang L., Liu X., et al. A study on the correlation between MTHFR and folic acid combined with trace elements for the prevention of fetal malformations in the first trimester of pregnancy. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(44): e35330. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035330>
  26. Strozenko L.A., Gordeev V.V., Lobanov Yu.F., Momo A.P. Distribution of polymorphic options of fibrillation genes of the and genes of the folate metabolism in adolescents. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2015; 18(4): 19–25. <https://elibrary.ru/umbiiz> (in Russian)
  27. Strozenko L.A., Gordeev V.V., Lobanov Yu.F., Momo A.P. Polymorphic variants of combinations of genes of hemostasis system and folate cycle in a population of adolescents of the Altai territory. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2015; 18(4): 26–31. <https://elibrary.ru/umbijj> (in Russian)
  28. Strozenko L.A., Ponomarev V.S., Lobanov Yu.F., Dorokhov N.A., Skudarnov E.V., Sanina O.O. Changes in the quality of life in teenagers studying in closed general educational institutions. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2023; 26(5): 347–52. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-5-347-352> <https://elibrary.ru/oelakq> (in Russian)
  29. Dutova T.I., Peleshenko E.I., Atyakshin D.A., Antakova L.N. Prediction the probability of occurrence of ischemic stroke in young adults, depending on genetic polymorphism. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*. 2017; 20(4): 104–110. <https://elibrary.ru/zvhtyd> (in Russian)

#### Сведения об авторах:

**Пономарев Виктор Сергеевич**, ассистент каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, [ponomarev282094@gmail.com](mailto:ponomarev282094@gmail.com); **Лобанов Юрий Федорович**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, [red2@agmu.ru](mailto:red2@agmu.ru); **Дорохов Николай Алексеевич**, канд. мед. наук, доцент, зав. каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, [nik-dorokhov@mail.ru](mailto:nik-dorokhov@mail.ru); **Сукманова Ирина Александровна**, доктор мед. наук, проф., врач кардиолог высшей квалификационной категории КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», [vdovina1@yandex.ru](mailto:vdovina1@yandex.ru); **Шевченко Карина Игоревна**, врач невролог первой квалификационной категории КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи № 2», [medicinabookbrain@gmail.com](mailto:medicinabookbrain@gmail.com); **Скударнов Евгений Васильевич**, доктор мед. наук, проф. каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, [sev310@mail.ru](mailto:sev310@mail.ru); **Санина Ольга Олеговна**, врач невролог высшей квалификационной категории КГБУЗ «Детская городская больница № 1», г. Барнаул, [olgperc@yandex.ru](mailto:olgperc@yandex.ru)