

- nic-specific relationships between haemostatic and oxidative stress markers in black and white South Africans: The SABPA study. *Clin. Exp. Hypertens.* 2015; 37(6): 511—7.
13. Morris A.A., Zhao L., Patel R.S., Jones D.P., Ahmed Y., Stoyanova N. et al. Differences in systemic oxidative stress based on race and the metabolic syndrome: the morehouse and emory team up to eliminate health disparities (META-health) study. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2012; 10(4): 252—9.
 14. Fearheller D.L., Diaz K.M., Sturgeon K.M., Williamson S.T., Brown M.D. Racial differences in the time-course oxidative stress responses to acute exercise. *J. Exerc. Physiol.* 2011; 14(1): 49—59.
 15. Kolesnikova L.L., Grebenkina L.A., Dolgikh V.V., Natyaganova L.V., Osipova E.V., Starostenko O.V. Features of lipid peroxidation in adolescents with essential hypertension with the help of the integral index. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2012; (6): 29—31. (in Russian)
 16. Men'shchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar' I.A., Trufakin V.A. Oxidative Stress. Pathological Conditions and Diseases [Okislitel'nyy stress. Patologicheskie sostoyaniya i zabolvaniya]. Novosibirsk: ARTA; 2008. (in Russian)
 17. Reimund E. The free radical flux theory of sleep. *Med. Hypotheses.* 1994; 43(4): 231—3.
 18. Suer C., Dolu N., Artis A.S., Sahin L., Yilmaz A., Cetin A. The effects of long-term sleep deprivation on the long-term potentiation in the dentate gyrus and brain oxidation status in rats. *Neurosci. Res.* 2011; 70(1): 71—7.
 19. Gopalakrishnan A., Ji L.L., Cirelli C. Sleep deprivation and cellular responses to oxidative stress. *Sleep.* 2004; 27(1): 27—35.
 20. Thamaraiselvi K., Mathangi D.C., Subhashini A.S. Effect of increase in duration of REM sleep deprivation on lipid peroxidation. *Int. J. Biol. Med. Res.* 2012; 3(2): 1754—9.
 21. Ramanathan L., Hu S., Frautschy S.A., Siegel J.M. Short-term total sleep deprivation in the rat increases antioxidant responses in multiple brain regions without impairing spontaneous alternation behavior. *Behav. Brain Res.* 2010; 207(2): 305—9.
 22. Ramanathan L., Gulyani C.S., Nienhuis R., Siegel J.M. Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem. *Neuroreport.* 2002; 13(11): 1387—90.
 23. Gulec M., Ozkol H., Selvi Y., Tuluce Y., Aydin A., Besiroglu L. et al. Oxidative stress in patients with primary insomnia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2012; 37(2): 247—51.
 24. Liang B., Li Y.H., Kong H. Serum paraoxonase, arylesterase activities and oxidative status in patients with insomnia. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17(18): 2517—22.
 25. Mendoza-Nunez V.M., Beristain-Perez A., Perez-Vera S.P., Altamirano-Lozano M.A. Age-related sex differences in glutathione peroxidase and oxidative DNA damage in a healthy Mexican population. *J. Womens Health.* 2010; 19(5): 919—26.
 26. Hachul de Campos H., Brandão L.C., D'Almeida V., Grego B.H., Bittencourt L.R., Tufik S. et al. Sleep disturbances, oxidative stress and cardiovascular risk parameters in postmenopausal women complaining of insomnia. *Climacteric.* 2006; 9(4): 312—9.
 27. Kolesnikova L.L., Madaeva I.M., Semenova N.V., Grebenkina L.A., Solodova E.I. The evaluation of oxidative stress in women with sleep disturbances in postmenopause conditions using integrated indicator. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2014; 59(12): 29—32. (in Russian)
 28. Davies S.K., Ang J.E., Revell V.L., Holmes B., Mann A., Robertson F.P. et al. Effect of sleep deprivation on the human metabolome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111(29): 10761—6.
 29. Weljie A.M., Meerlo P., Goel N., Sengupta A., Kayser M.S., Abel T. et al. Oxalic acid and diacylglycerol 36:3 are cross-species markers of sleep debt. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112 (8): 2569—74.
 30. Chua E.C., Shui G., Cazenave-Gassiot A., Wenk M.R., Gooley J.J. Changes in plasma lipids during exposure to total sleep deprivation. *Sleep.* 2015; 38(11): 1683—91.

Поступила 04.08.16

Принята к печати 20.08.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 612.128:575.174].083

Кулюцина Е.Р., Татарченко И.П., Левашова О.А., Денисова А.Г., Дружинина Т.А.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОМОЦИСТЕИНА И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИХ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ФОЛАТОВ, У ЗДОРОВОГО НАСЕЛЕНИЯ

ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России, 440060, Пенза

Цель исследования — изучение взаимосвязи уровня гомоцистеина (ГЦ) и генетических полиморфизмов, обуславливающих нарушения обмена фолатов, у здорового населения в разных возрастных и гендерных группах. В исследование включено 168 доноров: 98 мужчин и 70 женщин. Выделены две группы по полу и в каждой из них — по возрастам: 18—31, 32—45 и 46—60 лет. Выполнено исследование концентрации ГЦ иммунохемилюминесцентным методом, генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла по генам MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктаза) (полиморфизмы MTHFR: 677 C>T и MTHFR: 1298 A>C), MTR (B₁₂-зависимая метионин-синтаза) (полиморфизм MTR: 2756 A>G) и MTRR (метионин-синтаза-редуктаза) (полиморфизм MTRR: 66 A>G) методом ПЦР. Уровень ГЦ в крови доноров был достоверно выше в группах мужчин 18—31 и 32—45 лет по сравнению с сопоставимыми по возрасту группами женщин. Выявлена высокая частота встречаемости (ЧВ) гетерозиготных генотипов, несущих неблагоприятные варианты полиморфизмов генов MTHFR и MTRR, как в группе мужчин, так и женщин. В проведенном исследовании отмечена более высокая ЧВ неблагоприятных генотипов у обследуемых по сравнению с данными литературы. Выявленная статистически значимая обратная корреляционная связь концентрации ГЦ и генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла, у людей молодого и среднего возраста, преимущественно мужчин, позволяет сделать вывод об отсутствии их прямой взаимосвязи. Таким образом, реализация генетической предрасположенности к повышению ГЦ может происходить под действием внешних неблагоприятных факторов.

Ключевые слова: гомоцистеин; полиморфизм генов фолатного цикла; взаимосвязь с полом и возрастом у доноров.

Для корреспонденции: Кулюцина Елена Романовна, канд. мед. наук, доц., зав. каф. клин. лаб. диагностики ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава РФ; e-mail: sherom18@yandex.ru

Для цитирования: Күлюцина Е.Р., Татарченко И.П., Левашова О.А., Денисова А.Г., Дружинина Т.А. Взаимосвязь показателей гомоцистеина и генетических полиморфизмов, обуславливающих нарушения обмена фолатов, у здорового населения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(2): 82-87. DOI:<http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-2-82-87>

Kulyutsina E.R., Tatarchenko I.P., Levashova O.A., Denisova A.G., Drujinina T.A.

THE INTERRELATIONSHIP OF INDICES OF HEMOCYSTEINE AND GENETIC POLYMORPHISMS CONDITIONING DISORDERS OF FOLATES METABOLISM IN HEALTHY POPULATION

The Penzenskii institute of medical post-graduate education of Minzdrav of Russia, 440060 Penza, Russia

The study was carried out to investigate relationship of the level of homocysteine and genetic polymorphisms conditioning disorders of metabolism of folates in healthy population and of various age and gender groups. The study covered 168 donors: 98 males and 70 females. Two gender groups were singled out and in each of them age groups: 18-31, 32-45 and 46-60 years old. The analysis of concentration of homocysteine was implemented using immune chemiluminescence analysis. The polymerase chain reaction was applied for analyzing genetic polymorphisms associated with disorders of folate cycle by genes MTHFR (methyltetrahydrofolate reductase) (polymorphisms MTHFR: 677 C>T and MTHFR: 1298 A>C), MTR (B12-dependent methionine-synthetase) (polymorphism MTR: 2756 A>G) and MTRR (methionine-synthetase-reductase) (polymorphism MTRR: 66 A>G). The level of homocysteine in blood of donors was reliably higher in male groups of 18-31 and 32-45 years old as against female groups comparable by age. The study established higher rate of occurrence of heterozygous genotypes bringing unfavorable types of polymorphisms of MTHFR and MTRR genes both in male and female groups. The study established higher rate of occurrence of unfavorable genotypes in examined patients in comparison with publications' data. The established statistically significant inverse correlation of concentration of homocysteine and genetic polymorphisms associated with disorders of folate cycle in individuals of young and middle age mainly males, permits to draw a conclusion about absence of their direct relationship. Therefore, implementation of genetic liability to increasing of homocysteine can occur under effect of external unfavorable factors.

Key words: homocysteine; polymorphism; genes of folate cycle; relationship between gender and age of donors.

For citation: Kulyutsina E.R., Tatarchenko I.P., Levashova O.A., Denisova A.G., Drujinina T.A. The interrelationship of indices of homocysteine and genetic polymorphisms conditioning disorders of folates metabolism in healthy population. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2017; 62 (2): 82-87. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-2-82-87>

For correspondence: Kulyutsina E.R., candidate of medical sciences, associate professor of the chair of clinical laboratory diagnostic. e-mail: sherom18@yandex.ru

Information about authors:

Kulyutsina E.R., <http://orcid.org/0000-0002-4890-5883>

Tatarchenko I.P., <http://orcid.org/0000-0003-0583-1455>

Levashova O.A., <http://orcid.org/0000-0002-8440-6598>

Denisova A.G., <http://orcid.org/0000-0002-7453-8335>

Drujinina T.A., <http://orcid.org/0000-0002-8564-1733>

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study was supported by Grant of Russian Foundation for Basic Research (12-07-97009/12-p_povolzhye_a).

Received 20.02.2016
Accepted 31.08.2016

Введение. Гомоцистеин (ГЦ) — это непротеиногенная серосодержащая аминокислота, промежуточный продукт метаболизма одной из 8 незаменимых аминокислот организма — метионина (Met). ГЦ — гемолог аминокислоты цистеина, отличается от него на одну метиленовую группу [11].

В настоящее время в клинической практике все чаще используют определение ГЦ как предиктора тромбозов различного вида [1, 12]. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) также относят к факторам, отражающим синдром эндогенной интоксикации и способствующим развитию эндотелиальной дисфункции [2, 3]. В многочисленных работах показана связь повышенного содержания ГЦ с патологическими состояниями человека (сердечно-сосудистыми заболеваниями — ССЗ, патологией беременности, нервно-психическими расстройствами, смертностью в общей популяции) [1, 4, 12]. В настоящее время в РФ констатирован высокий уровень смертности от ССЗ [5]. По данному показателю страна занимает лидирующее место в Европе. Доля ССЗ у трудоспособного населения составляет 32% среди мужчин и 27,9% среди женщин [6, 7]. Повышенный уровень ГЦ — серьезный предиктор смертности людей с предшествующими ССЗ или выявленными другими факторами риска. Последними исследованиями установлено, что ГЦ служит ранжированным независимым фактором риска ССЗ — инфаркта миокарда, инсульта и венозной тромбоэмболии, атеросклероза [4, 13].

Мультицентровые проспективные исследования показа-

ли, что повышенные уровни ГЦ связаны с дефицитом витаминов V_6 , V_{12} и фолиевой кислоты, хронической почечной недостаточностью, гипопункцией щитовидной железы, V_{12} -дефицитной анемией, онкологическими заболеваниями, генетическими полиморфизмами, обуславливающими нарушения обмена фолатов [1]. Генетические мутации также могут вызвать ГГЦ, в частности, дефекты энзимов — цистатионин β -синтазы и цистатионин γ -лиазы или метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) [14].

При исследовании полиморфизма по гену MTHFR, связанного с заменой 677C \rightarrow T, установлено, что у 10—16% популяции наблюдают гомозиготность по варианту T/T, а носители этого варианта характеризуются повышенным содержанием ГЦ. Если люди курят и употребляют много кофе, они становятся особенно чувствительны к увеличению концентрации ГЦ. Генотип с заменой 677C \rightarrow T в гене MTHFR предрасположен к повышенному риску дефектов нервной трубки и ССЗ [15, 16].

В связи с указанной значительной ролью ГЦ в развитии многочисленных патологических процессов начали проводить популяционные исследования, связанные с ГГЦ [8], в том числе в отношении тромбофилических состояний [9]. В доступной литературе мы не встретили работ по исследованию уровня ГЦ, частоты встречаемости (ЧВ) генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла, и их взаимосвязи между собой, с полом и возра-

том у доноров, т. е. здорового взрослого населения. В связи с этим мы считаем этот вопрос актуальным для изучения.

Целью исследования стало изучение взаимосвязи уровня ГЦ, ЧВ генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла по генам *MTHFR* (полиморфизмы *MTHFR*: 677 С>Т и *MTHFR*: 1298 А>С), *MTR* (B_{12} -зависимая метионин-синтаза) (полиморфизм *MTR*: 2756 А>G) и *MTRR* (метионин-синтаза-редуктаза) (полиморфизм *MTRR*: 66 А>G) у доноров, разделенных на группы по полу и возрасту (18—31, 32—45 и 46—60 лет).

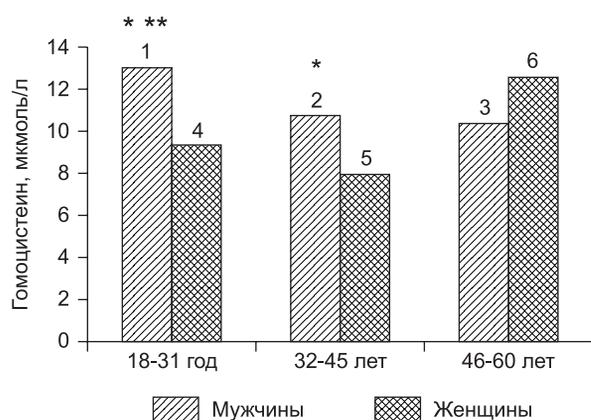
Материал и методы. В качестве модели здорового населения Пензенской области были взяты доноры ГБУЗ «Пензенская областная станция переливания крови». Все обследуемые подписывали протокол информированного согласия на участие в исследовании. Были обследованы 168 доноров, из которых выделены шесть групп — мужчин и женщин в возрасте 18—31, 32—45 и 46—60 лет (табл. 1).

Уровень ГЦ определяли иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе «Architect». Идентификацию генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла, по генам *MTHFR* (полиморфизмы *MTHFR*: 677 С>Т и *MTHFR*: 1298 А>С), *MTR* (полиморфизм *MTR*: 2756 А>G) и *MTRR* (полиморфизм *MTRR*: 66 А>G) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на амплификаторе «DT-lite» тест-системами «Генетика метаболизма фолатов» (ООО «ДНК-технология»).

Статистическую обработку результатов при оценке показателей лабораторного обследования проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Уровень ГЦ описывали с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%; 75%]. Достоверность различий показателей ГЦ между группами оценивали непараметрическим U-критерием Манна—Уитни. Статистически значимыми считали различия при уровне вероятности безошибочного суждения 0,05 ($p < 0,05$).

ЧВ генотипов определяли прямым подсчетом. Различия в распределении аллельных и генотипических вариантов исследуемых генов оценивали с помощью точного критерия Фишера. Для оценки степени различий в ЧВ неблагоприятных гомозиготных генотипов между исследуемыми группами мужчин и женщин рассчитывали коэффициент «отношения шансов» (OR — odds ratio) с 95% доверительным интервалом.

Корреляционный анализ проводили по критерию Спир-



Концентрация гомоцистеина в крови доноров в различных возрастных и гендерных группах.

* — достоверно по сравнению с другой гендерной группой, сопоставимой по возрасту ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-5} < 0,05$); ** — достоверно по сравнению с другой возрастной группой, аналогичной по полу ($p_{1-2} < 0,05$).

Таблица 1

Распределение доноров в группах по полу и возрасту

Возраст, годы	Группы				Итого, n
	№	Мужчины, n	№	Женщины, n	
18—31	1	53	4	25	78
32—45	2	26	5	30	56
46—60	3	19	6	15	34
Всего, n		98		70	168

мена. Для оценки силы связи между показателями использовали непараметрический коэффициент корреляции (r), который не требует нормальности распределения и линейной зависимости.

Результаты. При обследовании доноров было установлено, что концентрация ГЦ у мужчин в группе 18—31 года была достоверно выше, чем в группе мужчин 32—45 лет и составила соответственно 12,97 мкмоль/л [10,07; 18,67] ($p < 0,5$) и 10,75 мкмоль/л [8,57; 12,54] (см. рисунок). Уровень ГЦ в третьей, старшей возрастной группе мужчин, был ниже 10,35 мкмоль/л [8,84; 14,23] по сравнению с обеими группами, однако различия были статистически незначимыми.

В возрастных группах женщин ГЦ определен в следующих концентрациях: в группе 4 — 9,45 мкмоль/л [7,92; 11,74], в группе 5 — 8,02 мкмоль/л [7,32; 9,78], в группе 6 — 12,62 мкмоль/л [9,23; 15,8]. При этом наиболее высокие значения были зарегистрированы в возрастной группе 6 (46—60 лет) ($p = 0,061$).

Результаты определения концентрации ГЦ представлены на рисунке.

При сравнении показателей ГЦ у мужчин и женщин в сопоставимых по возрасту группах статистически значимые более высокие значения отмечены в группе 1 (мужчины 18—31 года) относительно группы 4 (женщины 18—31 года) и в группе 2 (мужчины 32—45 лет) относительно группы 5 (женщины 32—45 лет). При проведении корреляционного анализа выявлена умеренная прямая корреляционная связь концентрации ГЦ с полом ($r = 0,319$, $p = 0,0001$) и возрастом у мужчин ($r = 0,272$, $p = 0,007$).

Результаты сравнительного анализа распределения генотипов изученных генов у доноров представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, во всех группах превалировал генотип С/С полиморфизма *MTHFR*: 677 С>Т (в общей популяции ЧВ составила 61,9%, в среднем по группам — 59,9 ± 13,8%). Однако в группе 1 (мужчины 18—31 года) достоверно реже встречали благоприятный гомозиготный генотип С/С (60,4%) по сравнению с группой 2 (мужчины 32—45 лет) ($p = 0,04$). В то же время этот генотип чаще встречали в группе 2 (ЧВ — 84,6%) по сравнению с группой 3 (мужчины 46—60 лет) (ЧВ — 57,9%) ($p = 0,049$). Частота гетерозигот (С/Т) в среднем составила 32,2 ± 12,2%. При этом достоверные отличия были только в двух группах: в группе 1 (мужчины 18—31 года) (частота гетерозигот составила 37,7% и была достоверно выше, чем в группе 2 — мужчины 32—45 лет) — 11,5% ($p = 0,041$). Частота неблагоприятных гомозигот по Т-аллелю (Т/Т) в среднем составила 7,9 ± 2,5%, однако во всех группах обследуемых достоверных отличий не имела.

При анализе ЧВ полиморфизма *MTHFR*: 1298 А>С установлено:

— благоприятный генотип А/А у мужчин в общей популяции составил 33,7% (в среднем по группам 32,1 ± 3,8%), у женщин — 47,1% (в среднем по группам 46,5 ± 7,3%);

— гетерозиготный генотип А/С в группах мужчин составил 59,2% (в среднем 60,4 ± 2,4%), в группах женщин — 50% (в среднем 49,9 ± 6,3%);

— неблагоприятный генотип С/С у мужчин составил 7,1% (в среднем 7,5 ± 2,5%), у женщин — 2,9% (в среднем 3,6 ± 2,4%).

Таблица 2

Частота встречаемости генотипов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла у мужчин и женщин разных возрастных групп

Группа			Генотипы полиморфизмов											
			MTHFR: 677 C>T			MTHFR: 1298 A>C			MTR: 2756 A>G			MTRR: 66 A>G		
			C/C	C/T	T/T	A/A	A/C	C/C	A/A	A/G	G/G	A/A	A/A	G/G
Мужчины	1	n	32	17	4	20	30	3	22	28	3	11	26	16
		%	60,4	32	7,6	37,7	56,6	5,7	41,5	52,8	5,7	20,8	49,1	30,2
	2	n	22	3	1	7	16	3	9	16	1	4	15	7
		%	84,6	11,5	3,9	26,9	61,5	11,5	34,6	61,5	3,9	15,4	57,7	26,9
	3	n	11	6	2	6	12	1	10	8	1	2	13	4
		%	57,9	31,6	10,5	31,6	63,2	5,5	52,6	42,1	5,3	10,5	68,4	21,1
Все	n	65	26	7	33	58	7	41	52	5	17	54	27	
	%	66,3	26,6	7,1	33,7	59,2	7,1	41,8	53,1	5,1	17,4	55,1	27,6	
Женщины	4	n	15	7	3	9	15	1	11	13	1	4	9	12
		%	60	28	12	36	60	4	44	52	4	16	36	48
	5	n	19	9	2	17	13	-	18	9	3	7	13	10
		%	63,3	30	6,7	56,7	43,3	-	60	30	10	23,3	43,3	33,3
	6	n	5	9	1	7	7	1	6	7	2	2	8	5
		%	33,3	60	6,7	46,7	46,7	6,7	40	46,7	13,3	13,3	30	27
Все	n	39	25	6	33	35	2	35	29	6	13	30	27	
	%	55,7	35,7	8,6	47,1	50	2,9	50	41,4	8,6	18,6	42,9	38,6	
Итого	n	104	51	13	66	93	9	76	81	11	30	84	54	
	%	61,9	30,4	7,7	39,3	55,4	5,4	45,2	48,2	6,6	17,9	50	32,1	

Примечание. n — абсолютное количество, % — относительное количество.

Однако показатели ЧВ всех генотипов достоверных отличий не имели.

При анализе встречаемости вариантов полиморфизма MTR: 2756 A>G установлено:

— благоприятный генотип A/A в группах мужчин составил 41,8% (в среднем $42,9 \pm 6,4\%$), в группах женщин — 50% (в среднем $48 \pm 7,5\%$);

— гетерозиготный генотип A/G у мужчин составил 53,1% (в среднем $52,1 \pm 6,9\%$), у женщин — 41,4% (в среднем $42,9 \pm 8,1\%$);

— неблагоприятный гомозиготный генотип G/G у мужчин составил 5,1% (в среднем $4,9 \pm 0,7\%$), у женщин — 8,6% (в среднем $9,1 \pm 3,3\%$) соответственно.

При сравнении показателей ЧВ в группах отмечены достоверно более высокие значения в группе 2 (мужчины 32—45 лет) по сравнению с аналогичной возрастной группой 5 (женщины 32—45 лет) ($p = 0,03$) (см. табл. 2).

Благоприятный генотип A/A полиморфизма MTRR: 66 A>G выявлен у 17,4% мужчин (в среднем $15,6 \pm 3,6\%$) и у 18,6% женщин (в среднем $17,5 \pm 3,7\%$); гетерозиготный генотип A/G выявлен у 55,1% мужчин (в среднем $58,4 \pm 6,8\%$) и у 42,9% женщин (в среднем $44,2 \pm 6,1\%$); неблагоприятный гомозиготный генотип G/G выявлен у 27,6% мужчин (в среднем $26,1 \pm 3,3\%$) и у 38,6% женщин (в среднем $38,2 \pm 6\%$). Однако частота всех генотипов полиморфизма MTRR: 66 A>G в шести группах обследуемых достоверных отличий не имела как по полу, так и по возрасту.

При проведении корреляционного анализа концентрации ГЦ и полиморфизма MTHFR: 677 C>T выявлена умеренная обратная корреляционная связь уровня ГЦ ($r = -0,494$; $p = 0,012$) с генотипом C/T в группе женщин 18—31 года; с генотипом T/T — аналогично группе мужчин 18—31 года ($r = -0,350$; $p = 0,010$). При этом не выявлено достоверных корреляционных связей благоприятного генотипа C/C с ГЦ в обследуемых группах.

Полиморфизм MTHFR: 1298 A>C не имел достоверной взаимосвязи с ГЦ ни в одной из групп.

Генотип A/A полиморфизма MTR: 2756 A>G имел также умеренную обратную корреляционную связь ($r = -0,462$; $p = 0,046$) в группе мужчин 46—60 лет, но прямую среднюю корреляционную связь генотипа A/G с уровнем ГЦ ($r = 0,525$; $p = 0,021$) в этой же группе. Следует отметить, что во всех возрастных группах женщин не выявлено корреляционных связей ни с одним из генотипов.

Вариант C/T полиморфизма MTRR: 66 A>G имел слабую обратную корреляцию с концентрацией ГЦ в группе мужчин 18—31 года ($r = -0,294$; $p = 0,033$). Патологический генотип T/T имел тенденцию к умеренной прямой корреляции с уровнем ГЦ в группе мужчин 46—60 лет ($r = 0,401$; $p = 0,089$).

Обсуждение. К нарушению утилизации и накоплению ГЦ приводят различные наследственные и приобретенные нарушения в организме.

ГЦ биосинтезируется из Met за счет удаления терминальной C²-метильной группы [11]. Основную роль в метаболизме ГЦ играют ферменты MTHFR и цистатион-β-синтетаза (ЦВС).

При участии фермента MTHFR из S-аденозилметионина (SAM) образуется Met. Посредством метилтрансфераз в результате реакций метилирования SAM превращается в S-аденозилгомоцистеин (SAH). Далее идет образование ГЦ и аденозина в результате гидролиза SAH под действием SAH-гидролазы. Таким образом, трансметилирование — это каскадный процесс ферментативных реакций, происходящий практически в каждой клетке человеческого организма.

ГЦ имеет два пути превращения: реметилирование до Met при участии фолата и витамина B₁₂, а также превращение в цистатионин при участии пиридоксальфосфата. Оба пути регулирует SAM, который действует как аллостерический ингибитор MTHFR и активатор ЦВС.

Именно поэтому, помимо ферментов, в метаболизме ГЦ важную роль также выполняют витамины B₆, B₁₂ и фолиевая кислота, которые обратно конвертируют его в Met. Метаболизм ГЦ сильно зависит от уровня кофакторов — производных витаминов. Следовательно, дефицит любого из вита-

минов (V_{12} , фолиевой кислоты, V_6) может привести к ГГЦ.

При накоплении ГЦ он становится опасным для организма, вызывая ряд патологических эффектов. ГЦ делает поверхность стенок сосудов рыхлой, тем самым повреждая ее. На месте повреждения стенки сосуда при осаждении холестерина и кальция образуется атеросклеротическая бляшка [4]. Таким образом, ГГЦ способствует тромбообразованию [1, 12]. При росте содержания ГЦ крови на 5 мкмоль/л ведет к увеличению риска атеросклеротического поражения сосудов на 80% у женщин и на 60% у мужчин. Тормозя работу противосвертывающей системы, ГГЦ является одним из звеньев патогенеза ранней тромбозоваскулярной болезни, при ее наличии увеличивается риск развития тромбозов и глубоких вен. Особому риску подвергаются больные сахарным диабетом [10].

Нижний уровень содержания ГЦ в многочисленных популяционных исследованиях обычно определяют как 5 мкмоль/л, тогда как верхними считают уровни 10 и 20 мкмоль/л, что зависит от возраста, пола, этнической группы и особенностей потребления фолатов.

В нашем исследовании анализ концентрации ГЦ в сыворотке крови выявил статистически значимые более высокие значения у мужчин 18—31 и 32—45 лет по сравнению с женщинами этих же возрастных групп. При этом в группах мужчин наиболее высокий уровень ГЦ отмечен в младшей возрастной группе (18—31 год). В целом у мужчин имела место достоверная обратная корреляционная связь слабой степени ($r = -0,272$; $p = 0,007$) уровня ГЦ с возрастом. В группах женщин такая связь не выявлена.

Полученные данные о распределении полиморфизмов генов, связанных с нарушениями обмена фолатов, свидетельствуют о некоторых особенностях распределения генотипов высокого риска у доноров, т. е. населения Пензенской области:

— по литературным данным, ЧВ гетерозиготного генотипа С/Т и гомозиготного генотипа Т/Т полиморфизма *MTHFR*: 677 С>Т составляет 30—40%, в нашем исследовании она составила 15—67%;

— по литературным данным, ЧВ гетерозиготного генотипа А/С и гомозиготного генотипа С/С полиморфизма *MTHFR*: 1298 А>С составляет 20—30%, в нашем исследовании она была значительно выше — 43—74%;

— по литературным данным, ЧВ гетерозиготного генотипа А/Г и гомозиготного генотипа Г/Г полиморфизма *MTR*: 2756 А>Г составляет 20—30%, в нашем исследовании — 47—66%;

— по литературным данным, ЧВ гетерозиготного генотипа А/Г и гомозиготного генотипа Г/Г полиморфизма *MTRR*: 66 А>Г в общей популяции составляет 40—50%, в нашем исследовании — 79—89%.

В обмене фолатов значительную роль играют полиморфизмы гена *MTHFR*. Наличие генотипов высокого риска по полиморфизму *MTHFR*: 677 С>Т проявляется снижением функциональной активности фермента, трехкратным повышением риска ССЗ в молодом возрасте и тромбоэмболии. У женщин повышается риск развития рака молочной железы, наблюдают невынашивание беременности, поздний гестоз, преэклампсию, отслойку плаценты и аномалии развития плода. В нашем исследовании особое внимание привлекают достоверно более низкие показатели встречаемости благоприятного генотипа С/С при более высоких показателях встречаемости гетерозиготного генотипа С/Т полиморфизма *MTHFR*: 677 С>Т в группе мужчин 18—31 года по сравнению с группой мужчин более старшего возраста (32—45 лет). Известно, что у мужчин проявления патологического генотипа Т/Т увеличивает риск развития колоректальной аденомы в 3 раза. Интересным оказалось то, что в группе обследуемых мужчин 46—60 лет по сравнению с аналогичной по возрасту

группой женщин частая встречаемость неблагоприятного гомозиготного генотипа Т/Т [$OR = 1,647 (0,099; 51,522)$] оказалась достоверно более значимым статистическим фактором.

Выявленная нами обратная корреляционная связь уровня ГЦ с генотипом С/Т в группе молодых женщин (18—31 год) и генотипом Т/Т в аналогичной группе мужчин (18—31 год) полиморфизма *MTHFR*: 677 С>Т свидетельствует об отсутствии их прямой взаимосвязи. Вероятно, реализация генетической предрасположенности к повышению ГЦ по данному полиморфизму происходит под действием внешних неблагоприятных факторов. Известно, что неблагоприятное воздействие варианта Т полиморфизма сильно зависит от факторов, связанных с образом жизни, — низким содержанием в пище фолатов, интенсивностью курения, приемом алкоголя, двигательной активностью.

Снижение функциональной активности фермента, риск развития тромбозов, невынашивание беременности, поздний гестоз — также проявления носительства неблагоприятных генотипов полиморфизма *MTHFR*: 1298 А>С. При носительстве генотипа С/С повышается риск эмбриональных опухолей. Несмотря на то что показатели ЧВ всех генотипов данного полиморфизма достоверных отличий в группах не имели, ЧВ патологического гомозиготного генотипа С/С значимо отличалась в группе мужчин 18—31 года по сравнению с группой женщин этого возраста ($OR = 1,440 [0,122; 37,95]$). Нами выявлена общая прямая корреляционная связь умеренной силы концентрации ГЦ с ЧВ неблагоприятных генотипов полиморфизма *MTHFR*: 1298 А>С ($r = 0,346$; $p = 0,009$) в группах мужчин и женщин 32—45 лет.

Проявления неблагоприятных генотипов полиморфизма *MTR*: 2756 А>Г заключаются в снижении функциональной активности фермента, что вызывает повышение уровня ГЦ в крови. Возможны повышенный риск развития синдрома Дауна, нарушения развития плода (незаращение нервной трубки). При определении полиморфизма *MTR*: 2756 А>Г у обследуемых также отмечено увеличение ЧВ гетерозиготного варианта в группе мужчин по сравнению с группой женщин одной возрастной категории (32—45 лет). ЧВ патологического гомозиготного генотипа Г/Г значимо отличалась в группе мужчин 18—31 года по сравнению с группой женщин этого возраста [$OR = 1,440 (0,122; 37,95)$]. Установленную нами выраженную взаимосвязь концентрации ГЦ с наличием различных генотипов полиморфизма *MTR*: 2756 А>Г подтверждают обратная корреляционная связь умеренной силы с благоприятным генотипом А/А и прямая средняя корреляционная связь с неблагоприятным генотипом А/Г в группе мужчин 46—60 лет. Нами выявлена общая прямая корреляция умеренной силы концентрации ГЦ с ЧВ *MTR*: 2756 А>Г ($r = 0,355$; $p = 0,007$) в возрастной группе мужчин и женщин 32—45 лет.

Выявление взаимосвязи уровня ГЦ с ЧВ полиморфизма *MTRR*: 66 А>Г очень важно, так как неблагоприятные его варианты приводят к снижению функциональной активности фермента, росту уровня ГЦ в крови и дефектам развития нервной трубки. Их наличие усиливает патологический эффект, ассоциированный с полиморфизмами генов *MTHFR* и *MTR*. В нашем исследовании наличие варианта А/Г полиморфизма *MTRR*: 66 А>Г сопровождалось слабой обратной корреляцией с концентрацией ГЦ в группе мужчин 18—31 года. Однако неблагоприятные последствия имело носительство патологического генотипа Т/Т, наличие которого было прямо связано с увеличением концентрации ГЦ у мужчин 46—60 лет.

Заключение. Уровень ГЦ в крови доноров был достоверно выше в группах мужчин 18—31 и 32—45 лет по сравнению с сопоставимыми по возрасту группами женщин. Нами установлена высокая ЧВ гетерозиготных генотипов, несущих неблагоприятные варианты полиморфизмов генов *MTHFR*

и MTRR, как в группе мужчин, так и женщин. В наших исследованиях отмечена более высокая ЧВ неблагоприятных генотипов по сравнению с данными литературы.

Выявленная значимая обратная корреляционная связь концентрации ГЦ и генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла, у людей молодого и среднего возраста, преимущественно мужчин, позволяет сделать вывод об отсутствии их прямой взаимосвязи. Таким образом, реализация генетической предрасположенности к повышению ГЦ, вероятно, может происходить под действием внешних неблагоприятных факторов. Мы считаем, что дальнейшее изучение взаимосвязи уровня ГЦ, полиморфизма генов фолатного обмена, а также факторов, способствующих ГЦ у здорового контингента, позволит более достоверно определить их взаимосвязь и степень влияния на состояние здоровья, склонность к развитию перечисленных выше патологических состояний, а также целесообразность включения данных показателей в программу персонализированного обследования здоровых людей работоспособного возраста.

Финансирование. Клинико-лабораторное обследование доноров было осуществлено в рамках проекта «Алгоритмы и программное обеспечение медицинской информационно-аналитической системы в области гематологии», поддержанного грантом ФГБУ «Российский фонд фундаментальных исследований» (номер проекта 12-07-97009/12-р_поволжье_a).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (pp. 11—16 cm. REFERENCES)

1. Хубутия М.Ш., Шевченко О.П. Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата. М.: Реафарм; 2004.
2. Титов В.Н. Биохимические маркеры эндотелия и его роль в единении функционально разных пулов межклеточной среды и пула внутрисосудистой жидкости. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2007; (4): 6—15.
3. Ройтман А.П., Танхилевич Б.М., Долгов В.В., Яковлев В.Н. Динамика лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции при лечении больных с нестабильной стенокардией. *Клиническая медицина*. 2012; 90(9): 43—6.
4. Мирошниченко И.И., Птицына С.Н., Кузнецова Н.Н., Калмыков Ю.М. Гомоцистеин — предиктор патологических изменений в организме человека. *Русский медицинский журнал*. 2009; 17(4): 224—7.
5. Бойцов С.А., Самородская И.В. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации (2002—2011 гг.). *Кардиология*. 2014; 54(4): 4—9.
6. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014; 54(10): 4—12.
7. Сычев Д.А., Кукес А.Г. Отечественный опыт применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина: реальная возможность для российского врача. *Consilium Medicum*. 2013; 15(10): 111—5.
8. Левашова О.А., Золкормяев И.Г., Алешина Н.И., Кулютина Е.Р., Кухтевич И.И. Оценка динамики люминолзависимой хемилуминесценции, С-реактивного белка и уровня гомоцистеина у больных ишемическим инсультом в остром периоде. *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. 2015; 17(4): 344—8.
9. Ройтман Е.В., Лобанов Ю.Ф., Момот А.П., Цывкина Л.П., Федоров А.В., Елыкомов В.А. и др. Протокол ведения Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбoproфилактика тромбозомболических осложнений в онтогенезе». *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2010; (3): 30—78.
10. Tatarchenko I.P., Denisova A.G., Pozdnyakova N.V., Kulyutsina

E.P., Morozova O.I. The possibilities of predicting coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus. In: Приоритеты мировой науки: эксперимент и научная дискуссия: Материалы IX международной научной конференции 10—11 ноября 2015 года. Северный Чарльстон, Южная Каролина, США: CreateSpace; 2015; 219: 67—70. Available at: <http://pps.kaznu.kz/kz/Main/FileShow2/39765/46/3/52/0/>.

REFERENCES

1. Khubutiya M.Sh., Shevchenko O.P. Homocysteine in Coronary Heart Disease and Heart Transplant [Gomotsistein pri koronarnoy bolezni serdtsa i serdechnogo transplantata]. Moscow: Reafarm; 2004. (in Russian)
2. Titov V.N. Biochemical markers an endoteliya and his role in a unification of functionally different pools of the intercellular environment and a pool of intra vascular liquid. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2007; (4): 6—15. (in Russian)
3. Roytman A.P., Tankhilevich B.M., Dolgov V.V., Yakovlev V.N. Dynamics laboratory markers of endothelial dysfunction in patients with unstable angina. *Klinicheskaya meditsina*. 2012; 90(9): 43—6. (in Russian)
4. Miroshnichenko I.I., Ptitsyna S.N., Kuznetsova N.N., Kalmykov Yu.M. Homocysteine — predictor of pathological changes in the human body. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; 17(4): 224—7. (in Russian)
5. Boytsov S.A., Samorodskaya I.V. Dynamics of cardiovascular mortality among men and women in the Russian Federation (2002—2011). *Kardiologiya*. 2014; 54(4): 4—9. (in Russian)
6. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V., Shal'nova S.A., Yarovaya E.B., Konradi A.O. et al. The prevalence of risk factors for cardiovascular disease in the Russian population of patients with hypertension. *Kardiologiya*. 2014; 54(10): 4—12. (in Russian)
7. Cychev D.A., Kukes A.G. Domestic experience of pharmacogenetic testing for warfarin dosing personalization: a real opportunity for the Russian doctor. *Consilium Medicum*. 2013; 15(10): 111—5. (in Russian)
8. Levashova O.A., Zolkornyaev I.G., Aleshina N.I., Kulyutsina E.R., Kukhtevich I.I. Assessing the dynamic luminoldependent chemiluminescence, C-reactive protein and homocysteinein patients with acute ischemic stroke. *Zhurnal nauchnykh statey Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2015; 17(4): 344—8. (in Russian)
9. Roytman E.V., Lobanov Yu.F., Momot A.P., Tsyvkiina L.P., Fedorov A.V., Elykomov V.A. et al. Logging of All-Russian register «Genetic thrombosis risk factors among residents living in the territory of the Russian Federation, the clinical phenotyping and thromboprophy-laxis thromboembolic events in ontogeny». *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2010; (3): 30—78. (in Russian)
10. Tatarchenko I.P., Denisova A.G., Pozdnyakova N.V., Kulyutsina E.P., Morozova O.I. The possibilities of predicting coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus. In: «The priorities of the world science: experiments and scientific debate»: Proceedings of the IX International scientific conference 10—11 November 2015. North Charlestone, SC, USA: CreateSpace; 2015; 219: 67—70.
11. Szegedi S.S., Castro C.C., Koutmos M., Garrow T.A. Betaine-homocysteine s-methyltransferase-2 is an s-methylmethionine-homocysteinemethyltransferase. *J. Biol. Chem*. 2008; 283(14): 8939—45.
12. Vollset S.E., Refsum H., Tverdal A., Nygerd O., Nordrehaug J.E., Tell G.S. et al. Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Hordaland Homocysteine Study. *Am. J. Clin. Nutr*. 2001; 74(1): 130—6.
13. Lentz S.R., Haynes W.G. Homocysteine: is it a clinically important cardiovascular risk factor? *Cleve. Clin. J. Med*. 2004; 71(9): 729—34.
14. Kraus J.P. Biochemistry and molecular genetics of cystathionine beta-synthase deficiency. *Eur. J. Pediatr*. 1998; 157 Suppl 2: 50—3.
15. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. *J. Appl. Genet*. 2008; 49(3): 267—82.
16. Vollset S.E., Refsum H., Ueland P.M. Population determinants of homocysteine. *Am. J. Clin. Nutr*. 2001; 73(3): 499—500.

Поступила 20.02.16

Принята к печати 31.08.16