

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Северный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Н.А. Воробьева, А.С. Воронцова, А.А. Мурашкина

**ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ
КАК СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ
НАРУШЕНИЙ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА**

Учебное пособие

Архангельск
2025

УДК 613+612.015.3+577.164.1
ББК 51.204.0+28.707.23
В 75

Авторы:

Н.А. Воробьева, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии СГМУ; **А.С. Воронцова**, ассистент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии СГМУ; **А.А. Мурашкина**, врач клинической лабораторной диагностики

Рецензенты:

С.Л. Совершаева, доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии Северного государственного медицинского университета; **О.Н. Попова**, доктор медицинских наук, профессор кафедры гигиены и медицинской экологии Северного государственного медицинского университета

Печатается по решению редакционно-издательского совета
Северного государственного медицинского университета

Воробьева Н.А.

В75 Здоровый образ жизни как способ профилактики нарушений
фолатного обмена: учебное пособие / Н.А. Воробьева, А.С. Воронцова, А.А. Мурашкина. – Архангельск: ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, 2025. – 105 с.
ISBN 978-5-91702-602-2

В учебном пособии представлены ключевые аспекты образа жизни, оказывающие влияние на функционирование фолатного цикла, патогенетические пути этих воздействий, а также вероятные исходы нарушения фолатного обмена.

Пособие предназначено для обучающихся по специальностям 31.05.01 – Лечебное дело, 31.05.02 – Педиатрия, 30.05.01 – Медицинская биохимия.

УДК 613+612.015.3+577.164.1
ББК 51.204.0+28.707.23

ISBN 978-5-91702-602-2

© ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск)
Минздрава России, 2025

Оглавление

Список сокращений	4
Физиологические основы фолатного обмена.....	5
Влияние алиментарного статуса на фолатный цикл.....	11
Влияние табакокурения на фолатный статус	35
Влияние употребления алкоголя на фолатный статус	47
Влияние генетических факторов на процессы фолатного обмена.....	55
Ситуационные задачи	70
Тестовые задания	72
Иллюстрированный обзор.....	81
Библиографический список	91

Список сокращений

ВНМТ – бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансфераза;
СβS – цистатионин-β-синтаза;
CSE – цистатионин-γ-лиаза;
MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза;
MTR – метионин-синтаза;
MTRR – метионин-синтаза-редуктаза;
SAM – S-аденозил-метионин;
АД – артериальное давление;
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения;
ГГц – гипергомоцистеинемия;
ГИ – геморрагический инсульт;
Гц – гомоцистеин;
ДАД – диастолическое артериальное давление;
ДИ – доверительный интервал;
ИМТ – индекс массы тела;
ЛПВП – липопротеины высокой плотности;
ЛПНП – липопротеины низкой плотности;
ОШ – отношение шансов;
САД – систолическое артериальное давление;
ТГ – триглицериды;
ХС – холестерин.

Физиологические основы фолатного обмена

Фолатный цикл представляет собой многостадийный сложный каскадный процесс, катализируемый ферментами, которые в качестве коферментов имеют производные кобаламина и фолиевой кислоты. Выделяют две важные функции фолатного обмена (рис.1). Первая функция связана с синтезом нуклеотидов, вторая – с процессом реметилирования гомоцистеина до метионина [1, 2].

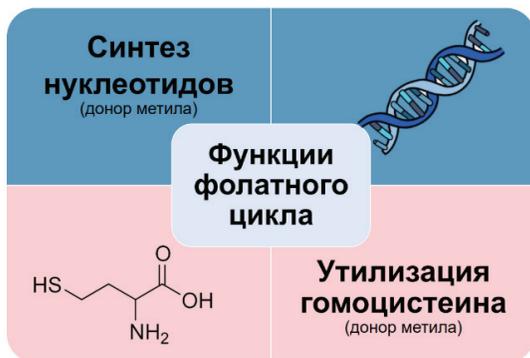


Рис. 1. Функции фолатного обмена [1]

В работе фолатного обмена участвуют следующие ферменты и витамины: метилентетрогидрофолатредуктаза, метионинсинтаза, метионинсинтаза редуктаза, транспортеры фолатов, активные метаболиты фолиевой кислоты и кобаламина [3].

Основным биохимическим маркером, отражающим работу фолатного обмена, является гомоцистеин. Впервые гомоцистеин синтезировал американский ученый биохимик Винсент дю Виньо. Новую аминокислоту удалось получить через воздействие серной кислотой на метионин. Получившееся соединение имело отличие в один углеродный атом от цистеина, поэтому и получило название гомоцистеин. В 1955 году ученый за свои работы в области синтеза и изучения молекулы гомоцистеина был удостоен Нобелевской премии по химии [4,5]. **Гомоцистеин** представляет собой сульфгидрилсодержащую непротеиногенную аминокислоту, которая не используется для синтеза белков.

Гомоцистеин является промежуточным продуктом метаболизма аминокислот метионина и цистеина [6]. В пищевых продуктах гомоцистеин не обнаруживается, поэтому с пищей он не поступает в организм человека. Физиологический процесс биосинтеза аминокислоты гомоцистеина происходит из незаменимой аминокислоты метионина [7]. Метионин поступает в организм человека только с пищей. Источником метионина являются продукты животного происхождения (мясо, сыр, яйца). После приема животной пищи концентрация метионина в крови кратковременно повышается, а между приемами пищи метионин метаболизируется, и его концентрация снижается [8,9]. В первую очередь осуществляется алкилирование метионина аденозилтрифосфатом при участии фермента метионинаденозилтрансфераза (рис. 2).

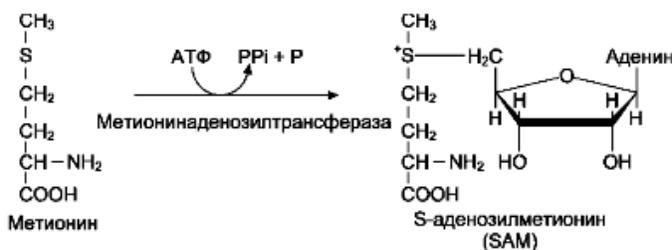


Рис. 2. Схема реакции образования S-аденозилметионина [10]

В результате этого процесса образуется S-аденозилметионин (SAM), который является донором метильных групп (CH_3), необходимых для синтеза нуклеиновых кислот, фосфатидилхолина, сфингомиелина, креатинина, детоксикации ксенобиотиков и других важных реакций. Более двухсот биохимических процессов в организме человека идут с участием SAM. Для участия в этих процессах S-аденозилметионин под действием фермента цитинозил-5-метилтрансферазы отдает свою метильную группу и становится S-аденозилгомоцистеином, который в дальнейшем расщепляется под действием фермента аденозилгомоцистеиназы до гомоцистеина и аденозила [11,12].

В клетке гомоцистеин присутствует преимущественно в восстановленной форме. Из клетки избышек гомоцистеина секретируется в кровь посредством специальных транспортных систем. Внутри клетки работают жесткие регуляторные фолатзависимые пути реметилирова-

ния, которые не допускают повышения концентрации гомоцистеина. Как только внутриклеточная концентрация гомоцистеина начинает повышаться, сразу увеличивается уровень аденозинглицина, который, в свою очередь, блокирует трансметилирование с помощью аденозинметионина. После того, как гомоцистеин покидает клетку и выходит в кровь, он окисляется под воздействием высоких концентраций кислорода. Таким образом, 99% гомоцистеина в плазме приходится на окисленную форму в виде дисульфидов, которая быстро соединяется с другими белками плазмы, например с альбумином, и только около 1% общего количества гомоцистеина находится в плазме в восстановленной форме. Окисленный гомоцистеин подлежит нейтрализации и выводу из организма. Основными органами, где происходит метаболизм гомоцистеина, являются печень, которая поглощает большую часть гомоцистеина, связанного с белками плазмы, и почки, которые, в свою очередь, нейтрализуют дисульфиды гомоцистеина. В этих органах работают фолатнезависимые механизмы утилизации гомоцистеина [13].

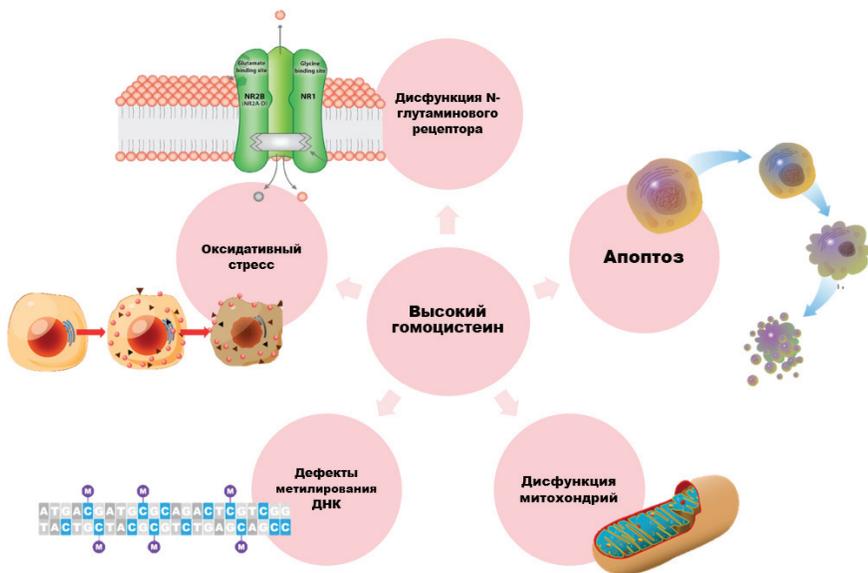


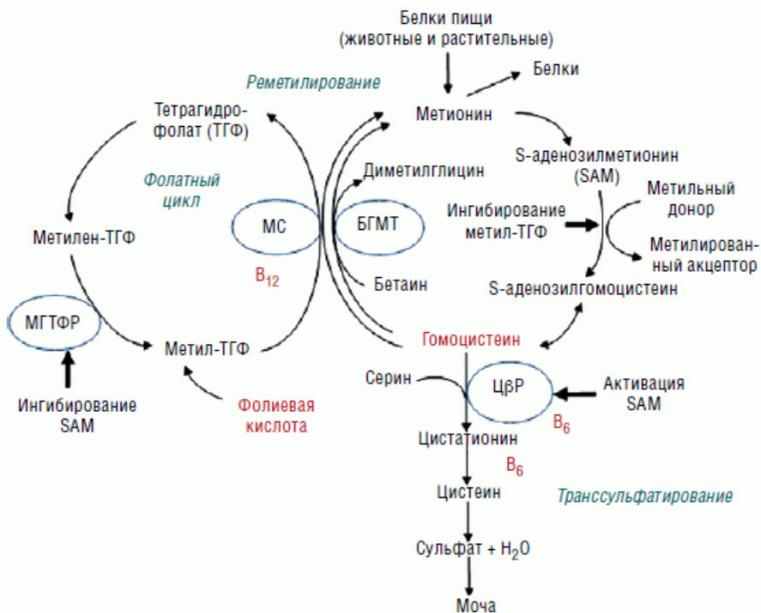
Рис. 3. Патологические процессы, обусловленные гипергомоцистеинемией [14]

Следует отметить, что гомоцистеин необходим организму, так как является метиловым акцептором, однако при его избыточной концентрации может инициироваться ряд патологических процессов: оксидативный стресс, апоптоз клеток, генетические мутации [14].

Вследствие того, что гомоцистеин является токсичным соединением, в организме функционируют динамические процессы его нейтрализации. В настоящее время известны процессы **реметилования** и **трансульфатирования** гомоцистеина, благодаря которым уровень гомоцистеина в плазме крови остается стабильным и поддерживается на низком уровне [15].

Процесс реметилования гомоцистеина важен и сопряжен с нейтрализацией крайне цитотоксичного для организма соединения. В настоящий момент описано три ферментативных пути реметилования гомоцистеина. Основной путь связан с участием ферментов **фолатного цикла**, а альтернативные пути утилизации гомоцистеина происходят посредством ферментов **бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансферазы** и **бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансферазы 2**. Причем реметилование с помощью фолатного обмена идет во всех тканях организма человека, а реметилование посредством бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансфераз проходит только в печени и почках [3]. Еще одним путем метаболизма является трансульфатирование, который катализируется ферментом цистатион-бета-синтазой [15]. На рисунке 4 представлены пути нейтрализации гомоцистеина в организме [9].

Для осуществления фолатного обмена необходимым источником является фолиевая кислота. Фолаты поступают в организм человека с пищей. Источниками фолатов в большей степени являются продукты растительного и в меньшей степени животного происхождения. Это химическое соединение является сложной молекулой, которая состоит из птероидного производного (птероидной кислоты) и одного (моноглутамат) или нескольких (полиглутаматы) остатков глутаминовой кислоты. В щёточной каёмке тощей и подвздошной кишки отщепляются остатки глутаминовой кислоты, превращаются в фолатмоноглутамат, который всасывается в кровь с помощью транспортера фолатов PCFT и FRC1. Далее происходит восстановление фолатмоноглутамата до тетрагидрофолата (ТГФ). Впоследствии на ТГФ переносится одноуглеродный фрагмент серина и синтезируется 5,10-метилентетрагидрофолат [16].



S-AM — *S*-аденозилметионин; *ТГФ* — тетрагидрофолат; *БГМТ* — бетаин-гомоцистеин метилтрансфераза; *ЦβР* — цистатионин-β-синтаза; *МС* — метионин-синтаза; *МТГФР* — метилентетрагидрофолат редуктаза.

Рис. 4. Пути нейтрализации гомоцистеина в организме [9]

Следующим участником процесса выступает фермент метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR). При участии этого фермента происходит образование активного метаболита фолиевой кислоты 5-метилтетрагидрофолата из 5,10-метилентетрагидрофолата. После метилирования активный метаболит фолиевой кислоты поступает в клетку, где служит основным источником метильных групп и тетрагидрофолата. Тетрагидрофолат является акцептором моноуглеродных фрагментов, превращается в разные виды фолатов, которые участвуют в реакциях синтеза пуриновых оснований и пиримидинового основания тимина нуклеиновых кислот [17].

Ключевую роль в реакции реметилирования гомоцистеина в метионин играет активный метаболит фолиевой кислоты 5-метилтетрагидрофолат. Реакцию реметилирования катализирует фермент метионинсинтаза (MTR). Для функционирования фермента необхо-

дима активная форма витамина B_{12} – метилкобаламин [2]. Он является промежуточным переносчиком метильной группы. В ходе передачи метильной группы с 5-метилтетрагидрофолата на гомоцистеин происходит преобразование гомоцистеина в метионин и окисление кобаламина, в результате чего метионинсинтаза переходит в неактивное состояние. Следующим в работу фолатного цикла включается фермент метионинсинтаза-редуктаза (MTRR). С помощью этого фермента осуществляется восстановление функции фермента метионинсинтазы. Восстановление метилкобаламина идет при участии активированной формы метионина – S аденозилметионина [1].

Влияние алиментарного статуса на фолатный цикл

Питание – важнейшая часть образа жизни человека, влияющая на его здоровье и продолжительность жизни. Неполюценное и нерациональное питание в виде избыточности, недоедания и питания с дефицитом нутриентов является глобальной проблемой для населения планеты. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2017 году 11 млн смертей связаны с нарушением питания, тогда как улучшение рациона могло бы предотвратить каждую пятую смерть в мире. Ведущими причинами, повышающими риск смерти, названы высокое потребление соли и низкое потребление растительных продуктов, таких как цельные злаки, овощи, семена, орехи и фрукты [18].

В различных странах мира модели питания существенно отличаются между собой. В большинстве стран распространенность вегетарианских диет не превышает 10%, наибольшее число вегетарианцев традиционно отмечается в странах с более жарким климатом, а лидерство в этом принадлежит Индии, где распространенность вегетарианства составляет порядка 32,8%, но в разных регионах варьирует от 10,1 до 47,5%. Среди приверженцев вегетарианства большинство мужчин (56,5%), что отличается от половой структуры вегетарианства других стран. В странах с более контрастным климатом распространенность вегетарианства значительно ниже. Так, в США вегетарианского типа питания придерживаются 7% взрослого населения: 8,4% женщин и 5,5% мужчин. Однако в последние годы в таких странах как США, Великобритания и Мексика, где мясо и продукты животного происхождения составляют значительную часть рациона, вегетарианство не является редкостью и распространяется все шире. В странах, имеющих климат схожий с российским, распространенность вегетарианства значительно меньше. Примером служит Финляндия, где вегетарианством охвачено 3,3% взрослого населения. В России доля приверженцев вегетарианских рационов пока невысока. По данным «Выборочного наблюдения за рационом россиян» в 2013г только 3% респондентов отнесли себя к вегетарианцам (2% мужчин и 4% женщин) [19].

Культура, обычаи, традиции и религиозное мировоззрение также оказывает неоспоримое влияние на пищевое поведение в различных

популяциях мира. Так, например, отказ от животной пищи является важной частью в некоторых азиатских культурах, таких, где люди, исповедуют индуизм, джайнизм и буддизм. В то время как большинство мусульман и христиан придерживаются мясной диеты с определенными ограничениями. Однако мировые тенденции заключаются не только в росте приверженцев растительных диет, но и в увеличении числа людей, снижающих потребление красного мяса, но при этом не соблюдающих вегетарианский рацион в целом [19,20].

Как известно, Индия располагается на первом месте среди стран мира по приверженности к вегетарианскому стилю питания, однако по результатам различных исследований показано, что потребление многих групп продуктов питания варьировалось в разных регионах страны. Сладости и закуски чаще характеризовали рацион питания на Востоке и Юге Индии, в то время как фрукты, овощи, рис и бобовые с большей вероятностью характеризовали рацион на Севере и Западе. Рацион питания жителей Востока и Юга также в большей степени определялся потреблением мяса или рыбы, чем рацион питания жителей Севера и Запада. Тем не менее в Индии большинство диет являются вегетарианскими с высоким содержанием фруктов, овощей и бобовых, с дополнительным включением большого количества сладостей и закусок. Закуски в Индии обычно представляют собой жареные продукты с высоким содержанием жира и соли, которые также могут содержать большое количество трансжиров, и это может объяснить их связь с рядом различных последствий для здоровья. С другой стороны, разнообразное питание с высоким содержанием фруктов, овощей, бобовых и орехов было связано с более низким уровнем холестерина (ХС), что указывает на то, что традиционные диеты могут иметь более здоровый профиль. Обзор, выполненный Green R и соавт. в 2016 году, включал исследования мужчин, женщин и детей из всех регионов Индии, объединил данные ряда различных исследований по моделированию, в которых использовались схожие группы продуктов питания для изучения моделей питания и связи характера питания со здоровьем. В исследовании показано, что повышенный индекс массы тела (ИМТ) коррелировал с моделями питания, включающими большое потребление продуктов с высоким содержанием жиров и сахара, что было связано с ростом ожирения, а также гипертонией и

диабетом, в то время как более традиционная диета, основанная на фруктах, овощах и бобовых, была связана с положительными последствиями для здоровья и являлась профилактикой неинфекционных заболеваний [21].

В исследовании M.G. Vecchio, выполненном в 2014 году основное внимание уделяется вегетарианству в Индии, где продемонстрирован типичный пищевой и диетический профиль среднего индийского вегетарианца, обычно называемого индуистским вегетарианцем. Индия – страна с более чем 28 разнообразными региональными кухнями, каждая из которых имеет свои собственные местные диетические практики. Большая часть населения употребляет разнообразные рационы питания на основе зерновых. В северных регионах обычно употребляются такие основные продукты, как пшеница, ячмень, просо и кукуруза, в то время как в южных регионах преобладает рис. Эти злаки служат основным источником углеводов. Сушеные бобовые/чечевица, известные как дал, готовятся почти во всех домашних хозяйствах и содержат значительную порцию белка и углеводов. В большинство рецептов также входят зеленые листовые овощи, другие приготовленные или сырые овощи и масла, богатые микроэлементами, минералами, клетчаткой и полезными жирами. Творог и молоко также являются частью обычного рациона. Когда все эти компоненты потребляются вместе, как правило, удовлетворяются потребности организма в витаминах, микро- и макроэлементах.

Важно обратить внимание и на недостатки вегетарианства. Не все вегетарианские практики приводят к дефициту питательных веществ, но некоторые модели питания, которые полностью исключают продукты животного происхождения, такие как яйца и молочные продукты, подвергаются более высокому риску развития дефицита нутриентов. В данном исследовании показано, что 78,7% вегетарианцев столкнулись с дефицитом питательных веществ и нуждались в пищевых добавках, таких как препараты железа (22,86%), витамина В₁₂ (25,71%), кальция (8,57%), биотина (5,71%) и поливитаминные добавки (37,14%). В исследовании подчеркнуты потенциальные пищевые риски, связанные с дефицитом белка и микроэлементов в вегетарианской диете. Дефицит витамина В₁₂ является общей проблемой как среди индийских, так и среди западных вегетарианцев. Кроме

того, в исследовании сообщалось, что вегетарианцы, как правило, имеют менее развитую скелетную мышечную массу, что увеличивало риск остеопороза и переломов, особенно у женщин в постменопаузе. Это может быть связано с более низким уровнем витамина D и общим потреблением белка среди вегетарианцев. В исследовании было показано, что вегетарианство приобрело популярность и связано с различными преимуществами для здоровья, включая нормализацию ИМТ, снижение уровня холестерина, уменьшение риска гипотиреоза. Переход к вегетарианству может привести к положительным результатам для здоровья, при этом люди получают такие преимущества, как потеря веса, улучшение уровня холестерина и снижение риска развития сердечно-сосудистой патологии. Вегетарианские диеты связаны с более низким риском развития диабета по сравнению с невегетарианскими диетами.

Осведомленность о пользе вегетарианских диет варьировалась среди исследуемой популяции: некоторые участники воспринимали вегетарианские диеты как более здоровые, в то время как другие не разделяли данного убеждения. На это восприятие повлияли религиозные практики и демография. Типичный диетический профиль индийских вегетарианцев, характеризующийся разнообразием зерновых, бобовых, овощей и молочных продуктов, обеспечивает сбалансированное сочетание макро- и микроэлементов. Несмотря на то, что вегетарианство имеет много преимуществ, важно устранить потенциальный дефицит питательных веществ, особенно среди сообществ, которые полностью избегают продуктов животного происхождения. Добавки с витаминами и минералами, такими как железо, витамин B₁₂ и кальций, могут быть необходимы для преодоления этого дефицита. Крайне важно признать потенциальные риски дефицита белка и микроэлементов в вегетарианской диете и принять соответствующие меры для обеспечения всестороннего и сбалансированного потребления питательных веществ. В целом, полученные результаты подчеркивают положительное влияние вегетарианства на показатели здоровья, подчеркивая при этом важность удовлетворения потребностей в питании для поддержания оптимального благополучия [20].

Н.С. Карамнова и соавт. обобщили в своей работе данные о пользе вегетарианской диеты. В публикации приведены данные о том, что

вегетарианцы имеют наиболее низкие показатели алиментарно-зависимых факторов риска развития таких заболеваний как патология сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, онкологические болезни и другие. Среди вегетарианцев меньше людей с ожирением, артериальной гипертензией, повышенным уровнем триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Метаанализ 40 исследований показал, что веганы имеют более низкие показатели ИМТ (на $-1,72$ кг/м² [$-2,30$; $-1,16$]), окружности талии (на $-2,35$ см [$-3,93$; $-0,76$]), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) (на $-0,49$ ммоль/л [$-0,62$; $-0,36$]), ТГ (на $-0,14$ ммоль/л [$-0,24$; $-0,05$]), уровня глюкозы крови (на $-0,23$ ммоль/л [$-0,35$; $-0,10$]), систолического АД (на $-2,56$ мм рт.ст. [$-4,66$; $-0,45$]) и диастолического АД (на $-1,33$ мм рт.ст. [$-2,67$; $-0,02$]) при $p < 0,0001$ для всех значений. Результаты метаанализа 11 рандомизированных клинических исследований продемонстрировали возможность вегетарианского рациона в коррекции показателей липидного профиля. Объединенное снижение общего ХС составило $0,36$ ммоль/л ($-0,55$; $-0,17$; $p < 0,001$); ХС ЛПНП – $-0,34$ ммоль/л ($-0,57$; $-0,11$; $p < 0,001$); ХС ЛПВП – $-0,10$ ммоль/л ($-0,14$; $-0,06$; $p < 0,001$), ХС неЛПВП – $-0,30$ ммоль/л ($-0,50$; $-0,10$; $p = 0,04$); тогда как снижение ТГ было незначимым. Показано, что у вегетарианцев отмечен более низкий риск кардиоваскулярной патологии, что связывают с оптимальным липидным профилем. Пескетарианцы – приверженцы вегетарианской диеты с добавлением в рацион рыбы также имели более низкий риск ИБС, инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности по сравнению с лицами смешанного рациона [18].

Наиболее рациональной с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является средиземноморская диета, в основе которой лежат пищевые привычки стран, граничащих со Средиземным морем, т.е. Испании, Италии и Южной Греции. Средиземноморская диета характеризуется обильным использованием цельнозерновых продуктов, оливкового масла, высоким уровнем потребления растительных продуктов (фруктов, овощей, трав, бобовых, круп, орехов и семян), умеренным потреблением рыбы, морепродуктов, молочных продуктов, птицы и яиц и низким содержанием красного мяса и сладостей, а также практически полным отсутствием насыщенных

жиров, переработанного рафинированного зерна и сахара. Средиземноморская диета была признана благоприятной в качестве модели питания, а не в качестве добавки с одним питательным веществом, поскольку она по своей природе обеспечивает антиоксиданты, уменьшает воспаление сосудистой стенки, модулирует проатерогенные гены, изменяет микробиом кишечника и улучшает липидные панели за счет снижения уровня ХС ЛПНП и повышения уровня ХС ЛПВП.

Нутритивные геномные исследования показывают, что более строгая приверженность средиземноморской диете предотвращает развитие неблагоприятного кардиометаболического фенотипа у генетически восприимчивых людей с полиморфизмом генов циклооксигеназы-2, интерлейкина-6, аполипопротеина А₂, белка переноса холестерина в плазме.

В период с 2002 по 2005 годы было проведено масштабное межпопуляционное исследование оценки характера питания в Польше, России, Чехии. Всего в исследовании приняло участие 28945 мужчин и женщин среднего возраста. Среди русских участников показано наименьшее потребление фруктов, овощей. Крайне редко россияне употребляли оливковое масло и орехи. Кроме того, в российской когорте показатели общей смертности и смертности от болезней системы кровообращения были значимо выше, чем среди польской и чешской. В исследовании выявлена корреляция между показателями смертности и потреблением достаточного количества растительной пищи, особенно данная взаимосвязь была выражена среди курильщиков. Наиболее сильная связь была выявлена между употреблением растительной пищи и смертностью от инсультов. Однако строгая средиземноморская диета, которая подразумевает потребление небольшого количества молочных продуктов неприемлема для северных стран, с дефицитом солнечного света по причине увеличения распространенности остеопорозов, особенно среди женщин постменопаузального периода. Оливковое масло во многих странах является крайне дорогим, поэтому использование его ограничено. В Индии чаще используют масло горчицы, которое на 50% снижает риск развития ИБС, и масло рисовых отрубей, которое обладает гиполипидемическими свойствами.

Потребление в ежедневном рационе достаточного количества овощей, трав, фруктов является проблемой для многих стран мира. Осо-

бренный дефицит растительной пищи отмечается в северных странах, в связи с высокой стоимостью привозных овощей и фруктов. Известно, что в странах Средиземноморского региона, таких как Греция и Италия, наблюдалась более низкая смертность от болезней системы кровообращения по сравнению с Северными странами, такими как Финляндия и США, вероятно, в результате различных диетических моделей [22,23].

Питание в России среди лиц молодого возраста служит предметом многочисленных исследований. Как показывает исследование, выполненное Покида А.Н. и соав. только 24,2 % мужчин и 27,2 % женщин (в возрасте 15 лет и старше) употребляют достаточное количество фруктов и овощей в день. Среди молодых людей крайне популярны рестораны быстрого питания, до 87% учащихся регулярно употребляют фастфуд. Известно, что такая еда содержит большое количество вредных веществ, например канцерогенов, трансжиров, избыток соли и сахара. Пища быстрого приготовления богата жирами и простыми углеводами, что негативно влияет на физиологические процессы в организме. Приоритетным для молодежи является не польза, а вкус и стоимость еды, поэтому большим спросом пользуется еда быстрого приготовления [24].

Шмандина К. В. и соавт. в своей публикации указывают, что статистика последних лет демонстрирует резкое увеличение употребления среди молодежи высококалорийной пищи, круп, хлебобулочных, макаронных, кондитерских изделий, сахара и снижение потребления продуктов животного происхождения. Подобный дисбаланс пищевого поведения привел к дефициту витаминов, макро- и микроэлементов, а также белков. В исследовании приведены данные о недостаточности в рационе важнейших продуктов. Рекомендуемую норму кисломолочных продуктов, яиц, молока употребляют всего 29% респондентов. У 31% студентов отмечено недостаточное потребление мяса, мясопродуктов, рыбы. Анализ опросников о фактическом питании обнаружил дефицит витаминов, особенно витаминов группы В и витамина А [25].

Как известно необходимыми витаминами для поддержания физиологического процесса метаболизма гомоцистеина в фолатном цикле являются фолиевая кислота и кобаламин.

Фолатом называют фолиевую кислоту, содержащуюся в натуральных продуктах. Фолат берет свое название от латинского слова *folia* – лист. Связано это с тем, что впервые фолаты были выделены из листьев шпината. Фолиевая кислота поступает в организм человека с пищей. Богаты фолиевой кислотой листовые овощи, чечевица, репа, спаржа, брокколи, а также говяжья печень, яичный желток и т.д. Современный стиль питания, включающий в себя большое количество картофеля, мяса и малое содержание растительной пищи – овощей и фруктов, приводит к гиповитаминозам группы В. Проведенные крупные исследования в Америке и Европе показали, что люди всех возрастов потребляют меньше фолатов, чем необходимо для нормального функционирования организма. Однако натуральные фолаты, поступающие из пищевых продуктов, крайне нестабильны. Они теряют свою биологическую активность при хранении и термической обработке продуктов. При приготовлении пищи разрушается до 90% фолиевой кислоты [26]. Следует отметить, что синтетическая фолиевая кислота химически более стабильна, не подвержена окислению, устойчива к термической обработке, не теряет свою активность в течение многих месяцев. Она является моноглутаматом, в клетках кишечника метаболизируется в активную форму. Синтетическая фолиевая кислота уже многие годы успешно применяется для фортификации муки в США и Канаде [27].

Доказано, что фолаты синтезируются *E. coli*, *Bacteroides spp.*, *Lactobacillus ssp.*, *Streptococcus thermophiles*, *Bifidobacterium spp.*, *Fusobacterium spp.* в толстом и в меньшей степени тонком кишечнике, но количество их минимально и недостаточно для закрытия потребности организма. Кишечная флора абсорбирует и утилизирует большую часть витамина В₉ [28].

Суточная потребность в витамине В₉ существенно варьирует в зависимости от возраста. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, суточная потребность в фолиевой кислоте для взрослого человека и детей старше 12 лет должна составлять 400 мкг, для детей в возрасте до 12 лет – 200 мкг, для детей первого года жизни – 40-60 мкг [29]. Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Фолиеводефицитная анемия» профилактическая доза фолиевой кислоты для детей до 3 лет составляет 25-50 мкг/сут., для детей 4-6 лет 75 мкг/сут. и 100

мкг/сут. для детей 7 лет и старше, назначается детям, страдающим хроническими воспалительными заболеваниями и заболеваниями кишечника с синдромом мальабсорбции. Для взрослых профилактическая доза фолиевой кислоты составляет 150-200 мкг/сут. [30]. Методические рекомендации Роспотребнадзора МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» определяют физиологическую потребность для взрослых – 400 мкг/сутки. Физиологическая потребность для детей – от 50 до 400 мкг/сутки [29]. Как мы видим, стабильная идеальная суточная потребность в фолиевой кислоте варьирует. Необходимо помнить о том, что в кишечнике может метаболизироваться не более 200 мкг фолатов в сутки, остальная часть синтетической фолиевой кислоты будет всасываться в кровоток в свободном невосстановленном виде, что может привести к угнетению транспорта эндогенных активных фолатов, в результате чего формируется функциональная недостаточность витамина B₉ [31].

Основная часть фолатов всасывается в тонком кишечнике. За всасывание фолатов ответственны два механизма – специфичный (насыщаемый) и неспецифичный (ненасыщаемый). Как известно, фолиевая кислота из пищевых продуктов поступает в организм человека в виде полиглутаматов, которые в кишечнике подвергаются гидролизу до моноглутаматов. Моноглутаматы в свою очередь могут быть распознаны рецепторами эпителиальных клеток кишечника. В случае поступления фолатов в избыточных дозах количество фолатных рецепторов снижается и транспортные белки переносчики фолатов становятся неактивными. Все это приводит к значительному снижению захвата фолиевой кислоты в кишечнике. Возможности насыщаемого механизма ограничены, с его помощью переносится до 200 мкг витамина B₉ в сутки [27].

Неспецифический (ненасыщаемый) механизм активируется в подвздошной кишке. Данный механизм обладает неограниченными возможностями. Всасываются и переносятся практически все поступившие в организм фолаты, и метаболизированные, и неметаболизированные формы. Работа неспецифического механизма приводит к избыточному поступлению неметаболизированной фолиевой кислоты в организм, которая накапливается в сыворотке крови [32].

Переизбыток фолиевой кислоты в организме имеет ряд негативных последствий. В настоящее время имеются данные о том, что избыток свободной фолиевой кислоты повышает риск развития онкологических заболеваний, влияет на снижение иммунитета в постменопаузе. Неактивные метаболиты фолиевой кислоты негативно воздействуют на плод. Выявлен повышенный риск развития астмы и респираторных инфекций в раннем детстве [33].

Длительное применение больших доз фолиевой кислоты маскирует дефицит витамина B_{12} , в результате чего возникает мегалобластная анемия. Окисленная форма синтетической фолиевой кислоты повышает риск развития нарушений когнитивных функций, депрессии. Многие клинические и эпидемиологические исследования показывают взаимосвязь между поступлением больших доз фолиевой кислоты и злокачественными новообразованиями. Прослеживается дозозависимый эффект, с одной стороны, прием фолиевой кислоты не менее 100 мкг/сут. значительно снижал риск развития такой онкологической патологии как колоректальный рак, рак пищевода, гортани, трахеи, желудка, поджелудочной железы, молочной железы, эндометрия, яичников, почек и предстательной железы. С другой стороны, получение фолиевой кислоты в дозах, превышающих 400 мкг в сутки, связывают с риском развития вышеперечисленных онкологических заболеваний. Европейские ученые из Университетов Англии и Италии провели более 200 исследований по изучению свойств фолатов и пришли к выводу, что применение синтетической фолиевой кислоты в неадекватно высоких дозах во время беременности может повысить вероятность психических нарушений, ожирения и инсулинорезистентности у детей [31].

В литературе описан феномен, получивший название «метильная ловушка» или «ловушка фолиевой кислоты». Возникает это явление при дефиците витамина B_{12} . Как известно, между витамином B_{12} и фолиевой кислотой существует тесная метаболическая связь. Оба вещества являются участниками фолатного цикла, в котором происходит реметилирование гомоцистеина до метионина. Под действием фермента метилентетрагидрофолатредуктазы идет синтез активного метаболита фолиевой кислоты (5-метилтетрагидрофолата), далее метильная группа передается на витамин B_{12} , который потом посред-

ством фермента метионинсинтазы передает ее гомоцистеину для превращения его в метионин. При дефиците кобаламина не происходит передачи метильной группы с 5-метилтетрагидрофолата на гомоцистеин. Возникает ситуация, при которой в клетке накапливается большое количество активных метаболитов фолиевой кислоты, но их невозможно использовать для биосинтеза нуклеотидов и метионина. Тормозится синтез ДНК и деление клеток. Возникает псевдодефицит витамина В₉. При увеличении доз фолиевой кислоты ситуация не исправляется, а еще более усугубляется и патологические процессы прогрессируют. Высокие дозы фолиевой кислоты (более 1000 мкг/сут.) могут привести к попаданию в клетки ее неметаболизируемой формы и затруднять диагностику дефицита В₁₂ [33].

Роль фолатов трудно переоценить. Фолиевая кислота, в частности ее активный метаболит, участвует в реализации жизненно важных функций. К таким функциям относятся метилирование, репликация, репарация ДНК. Витамин В₉ необходим в процессе гемопоэза, фолатного обмена, участвует в синтезе некоторых аминокислот (серин, триптофан, метионин, глицин и т.д.), пуринов и пиримидинов, нейромедиаторов (дофамин, адреналин, серотонин). Без фолатов невозможно полноценное формирование быстро делящихся клеток, (эпителии кожных покровов, слизистых желудочно-кишечного тракта, клеток костного мозга). Огромную ценность представляют фолаты во время беременности, они играют важную роль в формировании плаценты, протекании беременности и развитии плода. Дефицит фолиевой кислоты не менее опасен, чем ее переизбыток [34].

Дефицит фолатов приводит к состоянию гипергомоцистеинемии и, как следствие, возникновению риска сердечно-сосудистых заболеваний. Недостаток фолатов неизбежно влечет за собой нарушение фолатного обмена, следствием чего является нарушение реметилирования гомоцистеина. При повышении концентрации гомоцистеина в плазме возрастает риск развития неблагоприятных сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, инсульт, венозная тромбоэмболия, артериальная гипертензия [35].

Фолатная недостаточность ведет к нарушению репликации, репарации и метилирования ДНК, что негативно отражается на пролиферации быстро делящихся клеток. В результате повреждения их генома

возрастает риск возникновения злокачественных новообразований. Накоплены данные о связи дефицита фолатов с риском развития рака молочной железы, колоректального рака, рака легкого [36]. Результаты исследования, проведенного в США, показывают, что риск развития рака шейки матки у пациенток, носителей ВПЧ высокого канцерогенного риска, с низким содержанием фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в плазме крови на 70% выше, чем у женщин с нормальной концентрацией фолатов и кобаламина. Многочисленные популяционные исследования показывают значительное снижение риска развития онкологических заболеваний различной локализации при употреблении не менее 100 мкг фолатов в сутки [37].

Недостаток фолиевой кислоты связывают с развитием неврологических и психических заболеваний, таких как невропатии, депрессивные расстройства, болезнь Альцгеймера. Причиной этому является нарушение проводимости нервных импульсов, связанное со сбоем метилирования миелина, который возникает при дефиците фолатов. Кроме того, фолиевая кислота связана с синтезом моноаминов, таких как серотонин, адреналин и норадреналин. Низкий фолатный статус связывают с риском развития шизофрении и аутизма [38].

Дефицит витамина В₉ приводит к нарушению гемопоэза. В результате торможения эритроцитарного роста кроветворения развивается мегалобластная анемия, а торможение лейкоцитарного роста приводит к нарушению функций иммунной системы. Доказано негативное действие дефицита фолатов в эмбриогенезе, что приводит к формированию пороков развития плода. В первую очередь выявлена взаимосвязь фолатдефицита и дефектов зарощения нервной трубки (*spina bifida*, анэнцефалия, мозговая грыжа). Отмечены также другие пороки развития: различные аномалии конечностей, мочеполовой системы, органов слуха и зрения, челюстно-лицевой системы, нервной и сердечно-сосудистой систем. Последствиями недостаточности фолатов может стать спонтанный аборт, преждевременные роды, преэклампсия, плацентарная недостаточность [26].

Фолиевая кислота является незаменимым питательным веществом из группы витаминов группы В. Фолат, как кофактор, участвует в многочисленных внутриклеточных реакциях, и это отражается в различных производных, которые были выделены из биологиче-

ских источников. Фолиевая кислота участвует в реакциях переноса одиночного углерода и служит источником одиночных углеродных единиц в различных окислительных степенях. Процессы, участвующие в абсорбции, транспорте и внутриклеточном метаболизме этого кофактора, сложны. Большая часть фолиевой кислоты тесно связана с ферментами, что указывает на отсутствие избытка этого кофактора и на то, что его доступность в клетках защищена, а также строго регулируется. У животных печень контролирует поступление фолиевой кислоты за счет метаболизма первого прохождения, желчевыводящей секреции, энтерогепатической рециркуляции, а также за счет рециркуляции стареющих эритроцитов. Дефицит фолиевой кислоты может возникать по многим причинам, включая снижение потребления, ускорение метаболизма и/или повышенные потребности, а также из-за генетических дефектов. Последствия дефицита фолиевой кислоты включают гипергомоцистеинемию, мегалобластную анемию и расстройства настроения. Дефицит фолиевой кислоты также связан с расстройствами, связанными с дефектами нервной трубки. Добавки зерновых продуктов, таких как зерновые, были предприняты в нескольких странах в качестве экономически эффективного средства снижения распространенности дефектов нервной трубки. В последнее время были обнаружены общие полиморфизмы в нескольких генах, связанных с фолатными путями, которые могут играть роль в заболеваниях, связанных с дефицитом фолатов, особенно в легком дефиците фолатов.

Последние эпидемиологические и клинические данные свидетельствуют о том, что люди с низким уровнем фолиевой кислоты и повышенным уровнем гомоцистеина подвергаются повышенному риску болезни Альцгеймера, но основной механизм неизвестен. Была проверена гипотеза о том, что нарушение одноуглеродного метаболизма в результате дефицита фолиевой кислоты и высокого уровня гомоцистеина способствует накоплению повреждений ДНК и сенсibiliзирует нейроны к токсичности амилоидных β -пептидов ($A\beta$). Инкубация культур гиппокампа в среде с дефицитом фолиевой кислоты или в присутствии метотрексата (ингибитора метаболизма фолиевой кислоты) или гомоцистеина вызывала гибель клеток и делала нейроны уязвимыми к гибели, вызванной $A\beta$. Дефицит донора метила вызывал

неправильную инкорпорацию урацила и повреждение ДНК, а также значительно потенцировал токсичность Аβ в результате снижения репарации Аβ-индуцированной окислительной модификации оснований ДНК. При содержании на диете с дефицитом фолиевой кислоты у мутантных трансгенных мышей амилоидного предшественника белка (APP), но не у мышей дикого типа, наблюдалось повышенное повреждение клеточной ДНК и нейродегенерация гиппокампа. Уровни Аβ не изменились в мозге мышей с дефицитом фолиевой кислоты APP. Полученные данные свидетельствовали о том, что дефицит фолиевой кислоты и гомоцистеин нарушали репарацию ДНК в нейронах, что повышало их чувствительность к окислительному повреждению, вызванному Аβ.

Дефицит фолиевой кислоты может способствовать развитию нескольких различных возрастных заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, инсульт и рак. Способствуя неправильному включению урацила и гипометилированию ДНК, а также нарушая репарацию ДНК, дефицит фолиевой кислоты может вызвать повреждение ДНК в митотических клетках. Гипергомоцистеинемия является следствием дефицита фолиевой кислоты, который способствует патогенезу сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта и, возможно, болезни Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Гомоцистеин является метаболитом метионина, аминокислоты, которая играет ключевую роль в образовании метильных групп, необходимых для многочисленных биохимических реакций. Гомоцистеин может быть либо реметилирован до метионина ферментами, требующими фолиевой кислоты, либо катаболизирован цистатионином β-синтазой, витамином В6-зависимым ферментом, с образованием цистеина. У пациентов с тяжелой гипергомоцистеинемией проявляется широкий спектр клинических проявлений, включая глубокие неврологические отклонения, такие как умственная отсталость, церебральная атрофия и судороги. Недавние исследования показали, что гомоцистеин может быть непосредственно токсичным для культивируемых нейронов; механизм может включать активацию NMDA-рецепторов или апоптоз, вызванный повреждением ДНК.

Считается, что при болезни Альцгеймера гибель нейронов в областях мозга, критически важных для обучения и памяти, происходит

в результате увеличения производства и накопления нерастворимых форм амилоидного β -пептида ($A\beta$), которые могут подвергать опасности и убивать нейроны, вызывая окислительный стресс и нарушая гомеостаз клеточных ионов. Анализ тканей мозга пациентов с болезнью Альцгеймера, а также экспериментальных клеточных культур и животных моделей болезни Альцгеймера предоставил доказательства участия $A\beta$ и апоптотических биохимических каскадов в нейродегенеративном процессе. Повреждение ДНК, которое является мощным триггером апоптоза нейронов, было задокументировано в исследованиях пациентов с болезнью Альцгеймера, а также в клеточных культурах и животных моделях болезни Альцгеймера. Кроме того, ненейрональные клетки пациентов с болезнью Альцгеймера демонстрируют дефект в своей способности восстанавливать повреждения ДНК, предполагая широко распространенную аномалию в механизмах репарации ДНК. Клетки пациентов с синдромом Дауна проявляют гиперчувствительность к повреждению ДНК, вызванному ионизирующим излучением, а индуцированное окружающей средой повреждение ДНК может способствовать нейрофибриллярной дегенерации в комплексе БАС-Паркинсон-деменция на Гуаме. В свете данных, свидетельствующих об увеличении повреждения ДНК в нейронах, которые дегенерируют при болезни Альцгеймера, и доказательств того, что дефицит фолиевой кислоты и гомоцистеин могут нарушать репарацию ДНК в ненейрональных клетках, были использованы клеточные культуры и мышинные модели болезни Альцгеймера для проверки гипотезы о том, что дефицит фолиевой кислоты и гомоцистеин сенсibiliзируют нейроны к $A\beta$ -индуцированной смерти. Дефицит фолиевой кислоты повышает уровень гомоцистеина и сенсibiliзирует нейроны гиппокампа к смерти у APP-мутантных трансгенных мышей. Трансгенные мыши, гиперэкспрессирующие шведскую мутацию в APP под контролем промотора прионов, демонстрируют повышенные уровни растворимого $A\beta_{1-42}$ и прогрессирующие возрастные отложения $A\beta$ в гиппокампе и коре головного мозга. В трансгенной линии, используемой в настоящем исследовании, отложения амилоида впервые обнаруживаются в мозге в возрасте 10 месяцев. В эксперименте поместили 7-месячных мышей-мутантов APP и мышей того же возраста дикого типа на обычную диету или диету с дефицитом фолиевой кислоты и избытком го-

моцистеина. После 3 месяцев приема на диете уровни гомоцистеина в сыворотке крови были повышены в 10 раз как у мышей с мутантным APP, так и у мышей дикого типа, находившихся на экспериментальной диете, по сравнению с мышами на контрольной диете. Исследование срезов, окрашенных кризил-фиолетовым, показало, что у мутантных мышей APP, которые находились на диете с дефицитом фолиевой кислоты, было повреждение нейронов СА3 гиппокампа по сравнению с мутантными мышами, которые находились на диете с дефицитом фолиевой кислоты, и что было повреждение мышей дикого типа, которые находились на диете с дефицитом фолиевой кислоты. Были проведены стереологические подсчеты для определения численной плотности нейронов в областях СА3 и СА1 у мышей с мутантным APP и мышами дикого типа, которые поддерживались на контрольной диете и диете с дефицитом фолиевой кислоты. Анализ СА3 гиппокампа показал весьма значимую потерю нейронов в 20% у мутантных мышей APP на диете с дефицитом фолиевой кислоты по сравнению с мышами-мутантами на контрольной диете и мышами дикого типа, которые находились на диете с дефицитом фолиевой кислоты. Общее количество нейронов в пределах референсного объема СА3, которое было измерено, составило 888 ± 61 для нетрансгенных мышей на обычной диете, 880 ± 52 мм³ для нетрансгенных мышей на экспериментальной диете – 896 ± 66 мм³ для мышей-мутантов APP на обычном рационе, и 712 ± 32 мм³ для мышей-мутантов APP на экспериментальной диете ($p < 0,01$ по сравнению с каждым из остальных значений; ANOVA с апостериорными тестами Шеффа). Не было различий в объемной плотности нейронов в области СА1 среди четырех различных групп мышей. Анализируемые референсные объемы по конкретным областям гиппокампа среди четырех групп животных достоверно не различались ($p > 0,1$); для региона СА3 значения составили $0,0028 \pm 0,0007$ мм³ для нетрансгенных мышей на обычном рационе питания $0,0028 \pm 0,0008$ мм³ для нетрансгенных мышей на экспериментальной диете $0,0026 \pm 0,0006$ мм³ для мышей-мутантов APP, находящихся на обычном рационе, и $0,0032 \pm 0,0009$ мм³ для мышей-мутантов APP на экспериментальной диете. Таким образом, снижение плотности нейронов СА3 связано с потерей клеток и не было результатом изменения объема этой структуры.

Способность дефицита фолиевой кислоты и повышенного уровня гомоцистеина повышать уязвимость культивируемых нейронов гиппокампа к Аβ-индуцированной смерти и способствовать дегенерации нейронов у трансгенных мышей с мутантным APP-штаммом позволяет предположить механизм, при котором индивидуумы с низким потреблением фолиевой кислоты и, как следствие, повышением уровня гомоцистеина могут подвергаться повышенному риску развития болезни Альцгеймера. Аβ может вызывать окислительный стресс и повреждение ДНК в культивируемых нейронах, а также окислительный стресс и повреждение ДНК были задокументированы в нейронах, связанных с Аβ-содержащими бляшками в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера. Анализ повреждений и репарации ДНК показывает, что дефицит фолиевой кислоты и гомоцистеин способствуют накоплению повреждений ДНК в нейронах, нарушая репарацию ДНК. Таким образом, гибель нейронов, вызванная дефицитом донора метила, была ослаблена добавками пурина и тимидина, что позволяет предположить, что ограничение доступности пуринов и тимидина для репарации ДНК играет ключевую роль в угрожающих действиях дефицита донора метила. Разница в динамике повреждения ДНК, вызванного сочетанием дефицита фолиевой кислоты и Аβ, по сравнению с комбинацией гомоцистеина и Аβ, может быть результатом более быстрого прямого действия гомоцистеина и более отсроченного эффекта дефицита фолиевой кислоты, требующего продукции эндогенного гомоцистеина. Поскольку клеточная РНК также может содержать окисляемые основания, она может быть мишенью для Аβ-индуцированной окислительной модификации. Тем не менее, рекомбинантный фермент ГПП, который был использован, специфичен для 8-оксодезоксигуанозина, и условия анализа щелочной кометы не приведут к деградации РНК. Используемый нами протокол иммуноокрашивания также специфичен для модификаций оснований ДНК, а экстрануклеарная локализация иммунореактивности может отражать окислительные модификации митохондриальной ДНК.

Апоптоз культивируемых нейронов наблюдался в ответ на различные повреждающие ДНК агенты, включая ультрафиолетовое излучение, цитозин арабинозид и ингибитор топоизомеразы I камптотекин. Было показано, что постмитотические клетки более уязвимы к по-

вреждению ДНК, чем митотические, вероятно, из-за недостаточной эффективности репарации ДНК. Было показано, что нейроны и клетки нейробластомы становятся чрезвычайно чувствительными к ультрафиолетовому излучению после терминальной дифференцировки. Пациенты с наследственными заболеваниями, такими как синдром Коккейна и пигментная ксеродерма, дефицит репарации ДНК наравне с повышенной предрасположенностью к раку, имеют тяжелые неврологические аномалии. В настоящее время мало что известно о восстановительных возможностях нейронов. Тем не менее, хотя способность к восстановлению ДНК может снижаться во время созревания мозга, нейроны в мозге взрослого человека могут эффективно восстанавливать поврежденную ДНК. Это означает, что нарушение способности к репарации ДНК в нейронах может быть важным фактором в накоплении повреждений ДНК и гибели нейронов при нейродегенеративных расстройствах. Способность дефицита фолиевой кислоты потенцировать токсичность А β была связана с окислительной модификацией ДНК, вызванной снижением репарации ДНК, что согласуется с предыдущими исследованиями на ненеурональных клетках, показывающими, что дефицит фолиевой кислоты увеличивает генетические повреждения, вызванные алкилирующими агентами и облучением γ . Было обнаружено, что постмитотические нейроны более уязвимы к гибели от дефицита гомоцистеина и фолиевой кислоты, чем митотические астроциты. В делящихся клетках повреждение ДНК может подавлять пролиферацию и репарацию ДНК и приводить к мутагенезу и злокачественной трансформации. Таким образом, дефицит фолиевой кислоты и повышенный уровень гомоцистеина также могут оказывать неблагоприятное воздействие на митотические клетки нервной системы, включая глию и нервные клетки-предшественники.

В то время как у APP-мутантных трансгенных мышей, использованных в настоящем исследовании, не было обнаружено никаких признаков дегенерации нейронов при поддержании на обычной диете грызунов, значительная потеря нейронов произошла у этих мышей, когда они в течение 3 месяцев находились на диете с дефицитом фолиевой кислоты, что привело к >10-кратному повышению уровня гомоцистеина. Напротив, у мышей дикого типа, которых кормили на диете с дефицитом фолиевой кислоты, не произошло существен-

ной потери нейронов, несмотря на аналогичное повышение уровня циркулирующего гомоцистеина. Основным последствием гиперэкспрессии мутантного APP у мышей является увеличение продукции A β 1-42, который затем образует бляшечные отложения в гиппокампе и коре головного мозга. Было обнаружено, что уровни растворимых A β 1-42/A β 1-40 были повышены в мозге мышей-мутантов с APP, как и уровни внутриклеточной иммунореактивности A β в нейронах гиппокампа мутантных мышей. Тем не менее, уровни A β не изменились у мышей с мутантным APP, которых кормили на диете с дефицитом фолиевой кислоты. В сочетании с данными о клеточных культурах, показывающими, что дефицит донора метила и гомоцистеин сенсibiliзируют нейроны гиппокампа к токсичности A β , наши результаты на мышах-мутантах APP позволяют предположить, что повышенная продукция A β 1-42 в мозге этих мышей делает их нейроны уязвимыми к гомоцистеину. В этом сценарии гибель нейронов будет вызвана, когда степень повреждения ДНК достигнет критического порогового уровня, который снижается из-за диеты с дефицитом фолиевой кислоты и возрастного увеличения накопления A β . Селективная потеря CA3, в отличие от CA1, нейронов в мозге мышей-мутантов с APP после диеты с дефицитом фолиевой кислоты может быть результатом избирательной уязвимости пирамидных нейронов CA3 гиппокампа к повреждению ДНК и/или эксайтотоксичности. Предыдущие исследования показали, что нейроны CA3 уязвимы к эксайтотоксичности и что A β увеличивает уязвимость нейронов к эксайтотоксичности. С этой возможностью согласуются данные, свидетельствующие о том, что окислительный стресс, повреждение ДНК и активация p53 опосредуют цитотоксичность.

Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что связанные с клеточным циклом белки, такие как циклины или циклин-зависимые киназы, реэкспрессируются в нейронах, обреченных на смерть в ответ на различные повреждения, включая A β . Сообщалось, что репликация ДНК может быть инициирована в постмитотических нейронах. В пролиферирующих клетках специфические белки обнаруживают повреждение ДНК (например, PARP и p53) и могут вызывать остановку клеточного цикла и способствовать репарации ДНК. Если повреждение слишком обширно, чтобы его можно было восстановить, те же

факторы вызывают апоптоз. Такой механизм, по-видимому, имеет место в дифференцированных постмитотических клетках, таких как нейроны. А β -индуцированная гибель клеток может быть опосредована p53, который реагирует на повреждение ДНК и активирует программу транскрипционных генов, индуцирующих экспрессию проапоптотических генов. Было показано, что гомоцистеин вызывает повреждение ДНК, активацию p53 и гибель нейрональных клеток. Дефицит фолиевой кислоты также вызывает повреждение ДНК с последующей гибелью клеток. Способность постмитотических нейронов реплицировать свою ДНК в условиях дефицита предшественника ДНК, вызванного дефицитом гомоцистеина или фолиевой кислоты, объясняет наше наблюдение относительно быстрого влияния этих методов лечения на неправильное включение урацила и гибель клеток.

Появляется все больше доказательств, подтверждающих роль повреждения ДНК и апоптоза в патогенезе нескольких нейродегенеративных расстройств, включая болезнь Альцгеймера. Нейроны в уязвимых областях мозга пациентов с болезнью Альцгеймера демонстрируют несколько изменений, указывающих на апоптоз, включая активацию каспаз, повышенный уровень проапоптотического белка Par-4 и повышенная экспрессия Вах. Воздействие А β на культивируемые нейроны индуцирует активацию каспаз и увеличение продукции Par-4 и Вах, каждый из которых, по-видимому, играет важную роль в процессе клеточной смерти. Апоптоз, вызванный повреждением ДНК, обычно включает в себя активацию PARP и индукцию, и активацию белка-супрессора опухоли p53. Повышенная активность PARP и уровни p53 были зарегистрированы в связи с дегенерацией нейронов у пациентов с болезнью Альцгеймера и в культивируемых нейронах, подвергшихся воздействию А β . Кроме того, химический ингибитор p53 может защитить нейроны от токсичности А β , что указывает на ключевую роль этого пути клеточной смерти, реагирующего на повреждение ДНК, в патогенезе болезни Альцгеймера. Полученные в исследовании данные свидетельствуют о том, что, нарушая способность к восстановлению ДНК в нейронах, дефицит фолиевой кислоты и повышенный уровень гомоцистеина могут снизить пороговый уровень повреждения ДНК, который необходим для запуска гибели нейронов. С этой точки зрения, дефицит фолиевой кислоты и повышен-

ный уровень гомоцистеина ускоряют накопление повреждений ДНК, чему способствует возрастное увеличение окислительного стресса и накопление Аβ. Нейроны более уязвимы к повреждению ДНК, чем ненейрональные клетки, предполагая, что мозг может быть особенно чувствителен к диетам с дефицитом фолиевой кислоты и других питательных и генетических факторов, связанных с метаболизмом одного углерода.

У человека нормальный диапазон концентраций гомоцистеина в плазме составляет 5–15 мкмоль/л, а уровни гомоцистеина в спинномозговой жидкости и тканях мозга колеблются от 0,5 до 10 мкмоль/л. Уровни гомоцистеина в крови мышей дикого типа и мышей-мутантов АРР в настоящем исследовании не отличались, составляя от 1 до 3 мкмоль/л при обычном питании. Тем не менее, уровень гомоцистеина увеличился до 20–30 мкмоль/л у мышей дикого типа и АРР-мутантов, содержащихся на диете с дефицитом метила. Гомоцистеин может быстро поглощаться нейронами через специфический мембранный транспортер и вызывать разрывы нитей ДНК, вызывая недостаточность тимидина и способствуя неправильному включению урацила. С возрастом уровень фолиевой кислоты в плазме крови снижается, а уровень гомоцистеина увеличивается и в еще большей степени у пациентов с болезнью Альцгеймера, что согласуется с возможным вкладом нарушенного *de novo* синтеза пуринов и тимидина и повышенного накопления поврежденной ДНК в патогенез нескольких различных возрастных нейродегенеративных заболеваний. Результаты исследований культивируемых нейронов, подвергшихся воздействию Аβ и АРР мутантных мышей, отражают патогенный процесс у человека, то можно ожидать, что пищевые добавки с фолиевой кислотой снижают риск спорадических форм болезни Альцгеймера, а также могут подавлять нейродегенеративный процесс в семейных случаях болезни Альцгеймера [39,40].

Вторым значимым витамином, играющим роль кофактора в фолатном цикле, является витамин В₁₂ или кобаламин. Термин витамин В₁₂ используется для обозначения группы сходных по химическому строению биологически активных соединений. Все эти соединения получили название кобаламины, в связи с тем, что в структуре присутствует атом кобальта и корриноидное кольцо. Известен еще один синоним

витамина В₁₂ – внешний фактор Касла. Витамин В₁₂ человек получает исключительно из продуктов животного происхождения. Суточная потребность в витамине В₁₂ составляет 5 мкг [28]. Содержащиеся в растениях близкие по составу соединения (псевдокобаламины) не могут усваиваться в организме человека. Известным фактом является продукция кобаламина микрофлорой толстого кишечника. Наибольшее количество витамина В₁₂ синтезируют *Propionibacterium* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Citrobacter freundii*. Однако также известно, что всасывание витамина В₁₂ у человека, в отличие от животных, происходит в терминальном отделе подвздошной кишки. В толстом кишечнике абсорбция кобаламина минимальна, поэтому рассматривать микрофлору в качестве эндогенного источника витамина В₁₂ не представляется возможным [41]. Тем не менее, в 1980 году американскими учеными было показано, что у популяции здоровых индийцев, приверженцев вегетарианского стиля питания, дефицит кобаламина встречался реже, чем у вегетарианцев Великобритании. Это было связано с тем, что тонкая кишка Индийцев была больше заселена *Klebsiella* spp. и *Pseudomonas* spp. [42].

Поступивший с пищей кобаламин высвобождается в желудке под действием пепсина и связывается с гаптокоррином. Гаптокоррин – это белок желудочного сока, который защищает внешний фактор Касла от гидролиза в кислой среде желудка, образуя комплекс «кобаламин-гаптокоррин». Затем в дистальном отделе двенадцатиперстной кишки под действием панкреатических ферментов образовавшийся в желудке комплекс расщепляется. Свободный кобаламин вступает в реакцию с внутренним фактором Касла. Внутренний фактор Касла секретируют париетальные клетки желудка. Образуется комплекс «внешний фактор Касла – внутренний фактор Касла». Комплекс движется к терминальному отделу подвздошной кишки и там всасывается в энтероциты. В лизосомах эпителиальных клеток кишечника кобаламин отделяется от внутреннего фактора Касла и секретируется в кровь. В крови кобаламин связывается с белком транскобаламином и в комплексе с ним переносится к клеткам тканей и органов. Попадая в клетки, витамин В₁₂ преобразуется в активные формы метилкобаламин и 5-аденозилкобаламин. Метилкобаламин служит кофактором для фермента метионинсинтазы, участвующей в фолатном обмене.

5-аденозилкобаламин поступает в митохондрии и участвует в превращении метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА [43].

Важной особенностью витамина B_{12} является его способность депонироваться в печени. Содержание кобаламина в печени колеблется от 1,0 до 1,5 мг, что дает возможность поддержания адекватного уровня витамина в течение 3-4 лет. В общей популяции дефицит витамина B_{12} встречается с частотой от 5,0 до 30,0%. Выделяют несколько причин дефицита кобаламина. В экономически развитых странах набирает популярность вегетарианский и веганский стили питания, что неизбежно приводит к недостатку кобаламина в организме. Значимой причиной возникновения гиповитаминоза B_{12} являются некоторые заболевания желудочно-кишечного тракта, такие как атрофический гастрит, синдром Золингера-Эллисона, состояние после резекций желудка или гастроэктомии, болезнь Крона. При инвазии ленточными гельминтами, в частности широким лентецом, происходит конкуренция с организмом «хозяина» за поглощение кобаламина, в связи с чем возникает состояние гиповитаминоза B_{12} . Также применение некоторых лекарственных средств может лежать в основе дефицита кобаламина. К таким препаратам относится метформин, ингибиторы протонной помпы, блокаторы гистаминовых рецепторов 2 типа. Причиной дефицита витамина B_{12} могут стать мутации в генах рецепторов и переносчиков кобаламина [44].

С точки зрения диагностики дефицита B_{12} классическим признаком является мегалобластная анемия. В общем анализе крови будет регистрироваться повышение среднего корпускулярного объема эритроцитов (MCV). Однако далеко не всегда при B_{12} – дефиците будут отмечаться гематологические нарушения. Поэтому на показатель MCV не стоит полагаться при диагностике гиповитаминоза B_{12} . Наиболее распространенным и экономически доступным считается метод измерения общей концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови. Основная сложность в интерпретации результатов лабораторного исследования концентрации витамина B_{12} в связи с тем, что не разработаны общепринятые референтные интервалы. В многочисленных источниках разнятся пороговые значения от 90 до 300 пмоль/л. В некоторых случаях предлагается повысить пороговый уровень до 340 пмоль/л. С целью проведения комплексной оценки дефицита кобаламина наряду

с определением концентрации витамина B_{12} рекомендуется определение концентрации гомоцистеина и фолиевой кислоты. Более точным для диагностики истинного дефицита кобаламина в настоящее время признан тест, определяющий концентрацию активной формы витамина B_{12} – голотранскобаламина. Уровень менее 35 пмоль/л достоверно указывает на гиповитаминоз [41].

Дефицит витамина B_{12} может привести к различным патологическим состояниям организма, в том числе к гипометилированию, которое приводит к нарушению баланса в клетке SAM и SAN, что в конечном итоге, ведет к развитию состояния гипергомоцистеинемии. Недостаточность кобаламина также связана с неврологической патологией. Поражается как центральная, так и периферическая нервная система. В исследовании, проведенном в Индии, показано, что низкий уровень витамина B_{12} у матери связан с неблагоприятными последствиями для здоровья матери и ребенка. У матерей отмечается повышение уровня гомоцистеина, привычное невынашивание беременности, гестационный диабет, преэклампсия, у детей – недостаточная масса тела при рождении, а в последствии когнитивные нарушения, ожирение и инсулинорезистентность. Уровень фактических данных подтверждает включение витамина B_{12} в существующие программы питания в Индии для улучшения исходов беременности и здоровья потомства, помимо контроля анемии. Кроме того, дефицит B_{12} ассоциирован с когнитивными расстройствами. Доказано, что с возрастом отмечено снижение всасывания витамина B_{12} , поэтому лицам старше 65 лет для контроля гиповитаминоза рекомендовано ежегодное определение концентрации кобаламина в сыворотке крови [45].

Таким образом, дефицит фолиевой кислоты и кобаламина, участвующих в процессе фолатного обмена, может привести к замедлению реметилирования гомоцистеина, накоплению его в плазме крови и развитию состояния гипергомоцистеинемии, которое, в свою очередь, является предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний. Избыточное потребление синтетической фолиевой кислоты также небезопасно и ассоциировано с рядом патологических состояний.

Влияние табакокурения на фолатный статус

Табакокурение – один из наиболее значимых модифицируемых факторов риска для многих заболеваний, включая сердечно-сосудистые, онкологические и респираторные. Оно оказывает негативное влияние на сосудистую систему, способствуя развитию атеросклероза, воспаления и окислительного стресса. Кроме того, курение может влиять на уровень гомоцистеина в крови.

Курение табака – это процесс вдыхания дыма, образующегося при сгорании различных веществ. Основные способы доставки никотина в организм: курение табака при помощи сигарет, сигар, трубок, кальяна, электронных сигарет. Наиболее распространённый вид курения – курение сигарет. Курение сигарет остается одной из основных причин предотвратимых заболеваний и смертей во всем мире. По данным официальной статистики около 1,3 миллиарда человек в мире курят табак, что составляет примерно 17% мирового населения. В мире курит 34% мужчин и 6% женщин. Ежегодно от болезней, связанных с курением, умирает более 8 миллионов человек, из них 7 миллионов смертей связаны с прямым курением и 1,2 миллиона смертей вызваны пассивным курением. Китай и Индия лидируют по числу курильщиков. В Китае курит около 300 миллионов человек, в Юго-Восточной Азии распространённость курения среди мужчин достигает 45%. Табачная эпидемия – одна из самых серьёзных угроз общественному здравоохранению, с которой когда-либо сталкивался мир. По приблизительным оценкам, к концу 2030 года число смертей, вызванных курением, превысит 10 миллионов, из которых 70% придётся на развивающиеся страны. Согласно недавнему отчёту о глобальном исследовании табачной зависимости среди взрослых, в Индии около 19% мужчин и 2% женщин в настоящее время курят табак. Активное и пассивное курение является основной причиной предотвратимых заболеваний и смертей во всём мире и представляет собой серьёзную проблему для здоровья как взрослых, так и детей. Отказ от курения благоприятен для здоровья преимущественно тех курильщиков, которые бросили курить до 35 лет, поскольку уровень их смертности сопоставим с уровнем смертности тех, кто никогда не курил. Всемирная организация здравоохранения предприняла важные шаги на

микро- и макроуровнях для борьбы с табачной эпидемией. Попытка убедить курильщиков бросить курить должна быть частью более широкой национальной стратегии по борьбе с табакокурением, в которой основное внимание уделяется профилактике. Очевидно, что наибольшие успехи в снижении заболеваемости и смертности, связанных с табакокурением, достигаются именно таким образом. Существует множество эффективных методов отказа от курения, в том числе фармакотерапия, например никотинзаместительная терапия, а также поведенческие подходы, такие как групповое или индивидуальное консультирование, материалы для самопомощи [46, 47].

Санитарно-просветительская работа по укреплению здоровья является эффективным методом борьбы с табачной эпидемией как на национальном, так и на международном уровне. В основном она направлена на поведенческие, культурные, социальные и экономические факторы, которые являются решающими в возникновении заболеваний. Эффективный подход к поведенческим вмешательствам должен быть теоретически обоснован, направлен на специфическое поведение и сосредоточен на группах риска и уязвимых группах. Исследования показывают, что модели здорового образа жизни оценивают более обоснованные подходы к развитию личных навыков и повышению медицинской грамотности среди людей в рамках санитарного просвещения [48].

Известно, что в Индии проживает 10% курильщиков в мире, и она является вторым крупнейшим производителем и потребителем табака в мире, где используется наибольшее разнообразие форм табака (для курения и без него). Биди и сигареты являются двумя наиболее распространёнными формами табачных изделий для курения в Индии, при этом на биди приходится 85% от общего объёма табачных изделий для курения. Во всем мире табак является причиной 71% случаев рака легких, 42% случаев респираторных заболеваний и примерно 10% случаев сердечно-сосудистых заболеваний, что составляет почти 12% и 6% от общего числа смертей от заболеваний среди мужчин и женщин.

В Индии уровень смертности от неинфекционных заболеваний, связанных с употреблением табака, среди мужчин составляет 190 человек на 100 000 населения, а среди женщин – 12 человек на 100

000 населения. Употребление табака стало причиной 5,9% (2081/100 000 населения) от общего числа лет жизни с поправкой на инвалидность (DALY), причем у мужчин этот показатель был выше, чем у женщин. Доступность табачных изделий в Индии является одним из основных факторов их чрезмерного употребления. Показано, что повышение цен на табак за счет повышения налогов является единственным наиболее эффективным способом побудить потребителей табака отказаться от употребления табака и не допустить приобщения к нему молодежи. Также было подчеркнuto, что налоги необходимо регулярно повышать, чтобы компенсировать инфляцию и снижение покупательной способности потребителей. Во всем мире было доказано, что повышение налогов на сигареты очень эффективно снижает их потребление. Таким образом, потребление сигарет и биди в Индии можно сократить, повысив налог и, в конечном счёте, цены на эти продукты [49].

Во всем мире среди курильщиков набирают популярность электронные сигареты (вейпы, электронные испарители) – это устройства, которые распыляют «жидкость для электронных сигарет» для вдыхания. Устройства варьируются от старых маломощных «сигароподобных» устройств до многоразовых ручек и устройств с резервуарами большего размера, а также более современных небольших капсул с высокой концентрацией никотиновой соли и одноразовых изделий. Электронные сигареты используют миллионы людей по всему миру, особенно молодёжь. Современные данные об электронных сигаретах, в том числе информация об их прямом воздействии на здоровье и косвенном воздействии (например, влиянии на поведение курильщиков), должны быть интегрированы для разработки научно обоснованной политики и практики. Было опубликовано несколько крупных обзоров о влиянии электронных сигарет на здоровье. В мета-анализ было включено в общей сложности 400 публикаций. Данные о влиянии электронных сигарет на здоровье очень ограничены. У пользователей электронных сигарет выше риск возникновения ряда неблагоприятных последствий для здоровья.

Существуют убедительные доказательства того, что никотиновые электронные сигареты могут вызывать отравление и немедленную интоксикацию при вдыхании (в том числе судороги), особенно у де-

тей и подростков, а неисправные устройства могут стать причиной травм и ожогов; имеются убедительные доказательства того, что никотиновые электронные сигареты могут вызывать зависимость или привыкание у некурящих. Существуют убедительные доказательства того, что электронные сигареты вызывают повреждение лёгких, связанное с использованием электронных сигарет или вейпов (EVALI), в основном из-за жидкостей для электронных сигарет, содержащих ТГК (и добавку в виде ацетата витамина Е, которая содержится во многих, но не во всех продуктах, содержащих ТГК). Однако 14% случаев EVALI в крупнейшем соответствующем исследовании были связаны с никотиносодержащими жидкостями для электронных сигарет без этих компонентов. Существуют умеренные доказательства того, что никотиновые электронные сигареты могут вызывать менее серьёзные побочные эффекты, такие как головная боль, кашель, раздражение горла, головокружение и тошнота. Выявленные последствия для окружающей среды включают образование отходов, пожары и выделение твёрдых частиц в воздух помещений (от существенных до убедительных доказательств).

Существует недостаточно данных об изменениях респираторных симптомов, обострении респираторных заболеваний, функции лёгких и других респираторных показателях у курильщиков, которые переходят исключительно на никотиновые электронные сигареты. Существует ограниченное количество или недостаточное количество данных о том, что использование никотиновых электронных сигарет некурящими (в основном людьми, которые никогда не курили) приводит к резкому ухудшению функции лёгких или других респираторных показателей. Существуют умеренные доказательства того, что никотиновые электронные сигареты сразу после использования повышают частоту сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление и жёсткость артерий у курильщиков. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что использование никотиновых электронных сигарет повышает риск неблагоприятных последствий для здоровья, включая зависимость, отравление, токсическое воздействие при вдыхании (в том числе судороги) и повреждение лёгких (в основном, но не исключительно, из-за продуктов, содержащих ТГК/ацетат витамина Е). Устройства могут вызывать травмы и ожоги,

в основном из-за взрывающихся литиевых аккумуляторов. Есть данные о неблагоприятном воздействии на сердечно-сосудистую систему (в том числе на артериальное давление и частоту сердечных сокращений) и функцию лёгких. У некурящих молодых людей, использующих электронные сигареты, вероятность начать курить табак и стать заядлыми курильщиками примерно в три раза выше, чем у тех, кто не пользуется электронными сигаретами. Учитывая предостережения, касающиеся выводов, основанных на данных наблюдений, и возможность остаточного смешения факторов, эта взаимосвязь была признана вероятностной. Некурящие и молодые люди наиболее уязвимы перед побочными эффектами электронных сигарет, поскольку они в непропорционально большей степени подвержены таким рискам, как зависимость, отравление, токсичность при вдыхании и увеличение количества выкуриваемых сигарет, при этом потенциальная польза от отказа от курения практически отсутствует. Влияние электронных сигарет на окружающую среду включает загрязнение воздуха в помещениях, образование отходов и пожары.

Доказательства эффективности электронных сигарет с никотином в качестве средства для отказа от курения были получены в основном в ходе исследований с клинической поддержкой и были ограничены. Этот вывод согласуется с выводами других крупных независимых обзоров (2018–2021 гг.) о том, что доказательства эффективности электронных сигарет в качестве средства для отказа от курения ограничены, недоступны, аналогичны доказательствам эффективности других методов отказа от курения, недостаточны, усиливаются, слабы, или недостаточны. Кокрейновский обзор электронных сигарет как средств для отказа от курения, опубликованный в 2022 году, где были обнаружены доказательства высокой степени достоверности того, что никотиновые электронные сигареты более эффективны в качестве средств для отказа от курения, чем стандартная никотинзаместительная терапия (шесть исследований), доказательства средней степени достоверности того, что они более эффективны, чем электронные сигареты без никотина, и доказательства очень низкой степени достоверности того, что они более эффективны, чем обычное лечение или поведенческая поддержка. Однако в целом существует недостаточное количество доказательств влияния никотиновых и безникотиновых

электронных сигарет на многие основные клинические показатели, включая рак, сердечно-сосудистые заболевания, нарушения обмена веществ, психическое здоровье, развитие, репродуктивную функцию и неврологические нарушения. Доказательства в основном касаются электронных сигарет с никотином и последствий, которые могут проявиться в течение нескольких месяцев или лет после начала использования (включая влияние на поведение курильщиков), а также острых последствий, связь которых с использованием электронных сигарет может быть очевидна на индивидуальном или групповом уровне, таких как зависимость, отравление, ожоги, токсическое воздействие никотина и синдром отмены. Авторы сосредоточились на сравнении воздействия электронных сигарет с воздействием табачных сигарет на биомаркеры и в целом обнаружили более благоприятные результаты для электронных сигарет, чем для табачных.

Пользователи электронных сигарет вдыхают сложную смесь химических веществ, включая никотин, носители растворителей, ароматизаторы, специфические для табака нитрозамины, летучие органические соединения, фенольные соединения, алкалоиды табака, альдегиды, свободные радикалы, активные формы кислорода, фураны и металлы; многие из них связаны с неблагоприятными последствиями для здоровья. Исследования на людях и животных показывают, что никотин оказывает неблагоприятное воздействие на показатели сердечно-сосудистой системы, функцию легких и развитие и функцию мозга у подростков. Определенный вред, указанный здесь, в том числе связанный с устройствами, вероятно, также применим к электронным сигаретам, не содержащим никотина, равно как и неопределенность относительно других эффектов [50].

Был выявлен ряд вредных для здоровья последствий от использования электронных сигарет. Никотиновая зависимость и агрессивный маркетинг лежат в основе широкого распространения и роста популярности электронных сигарет среди молодежи. Прямые риски для здоровья, связь между употреблением электронных сигарет и началом курения табака, а также неопределенность в отношении их влияния на основные показатели здоровья означают, что употребление электронных сигарет некурящими, особенно детьми и подростками, является важной проблемой общественного здравоохранения. Влия-

ние электронных сигарет на здоровье бывших курильщиков снижается, если они используют другие способы отказа от курения или если использование электронных сигарет носит краткосрочный характер; есть ограниченные доказательства того, что у пользователей электронных сигарет вероятность возвращения к курению выше. Большинство курильщиков, которым удалось бросить курить, сделали это без вспомогательных средств, и существует множество одобренных вспомогательных средств для отказа от курения, безопасность, качество и эффективность которых подтверждены. Во многих странах наиболее распространенной моделью использования электронных сигарет является одновременное курение табака и электронных сигарет. Непосредственное влияние одновременного использования на здоровье неизвестно, и электронные сигареты могут способствовать продолжению курения, повышая риски. Курильщики подвержены негативному воздействию электронных сигарет на здоровье, в то время как другие последствия (отравление, воздействие на окружающую среду, использование некурящими) могут затрагивать членов семьи и общества. Электронные сигареты могут быть полезны для курильщиков, которые используют их для полного и быстрого отказа от курения, но из-за ограниченных данных в этой области, рисков, связанных с ними, неопределённости в отношении их влияния на основные клинические показатели и продолжения курения большинством пользователей их общая безопасность и эффективность остаются неясными.

Риски, связанные с электронными сигаретами, вероятно, увеличиваются из-за определенных характеристик продукта, а также факторов, которые приводят к более широкому использованию их людьми, не использующими их для отказа от курения, включая более высокую концентрацию никотина в жидкости для электронных сигарет; большой объем жидкости для электронных сигарет; разбавление жидкости «в домашних условиях» и другие способы приготовления жидкости для электронных сигарет; фальсификация жидкостей для электронных сигарет; плохая маркировка и упаковка, не предназначенная для детей; продукты с высокой концентрацией никотиновой соли; ароматизаторы и другие характеристики, привлекательные для детей, подростков и некурящих; доступность, реклама и низкая стоимость; неадекватное соблюдение законодательных ограничений на

использование электронных сигарет; влияние табачной и никотиновой промышленности; и дезинформация об их воздействии на здоровье [51].

Курение кальяна было названо представителями органов здравоохранения глобальной табачной эпидемией. Было проведено исследование по изучению характеристик поведения и восприятия, связанных с курением кальяна среди молодых курильщиков, в котором приняли участие 280 постоянных курильщиков кальяна. Данные были собраны с помощью анкеты из 29 пунктов, составленной по трём основным направлениям: характеристики (социально-демографические и личные), поведение и восприятие (о вреде по сравнению с курением сигарет). Результаты исследования показали, что средний возраст начала курения кальяна составил 17,3 года; 75% участников не получили одобрения от родителей; наиболее распространёнными последствиями курения кальяна, связанными с никотином, были головокружение, головная боль и тошнота. Так, 24,6% участников сообщили, что курят кальян ежедневно. Среднее время курения кальяна составило 1 час 19 минут. 68,2% участников сообщили, что курят кальян в кальянных, а 35,7% участников сообщили, что курят кальян вместе с другими людьми. Около 66,7% участников не собирались бросать курить. Большинство из них (71–80%) ошибочно полагали, что курение кальяна безопаснее курения сигарет, а 54–82% участников не знали о вреде для здоровья. В результате проведенного исследования можно сделать вывод о том, что необходимо проводить образовательные мероприятия, чтобы повысить осведомлённость молодёжи о вреде курения кальяна [52].

Распространённое заблуждение состоит в том, что курение кальяна менее вредно и вызывает меньшее привыкание, чем другие виды табакокурения. Однако исследования показывают, что за один сеанс курения кальяна человек потребляет такое же количество никотина, смол и угарного газа, как при выкуривании 100 сигарет. Другие исследования также показывают, что курение кальяна повышает риск развития рака полости рта, сердечно-сосудистых заболеваний, рака пищевода, хронической обструктивной болезни лёгких и тромбообразования. Исследование, проведённое в 2017 году, показало, что 32% молодых людей и подростков в их выборке считают, что кальян мно-

го или чуть менее вреден, чем сигареты. Табак для кальяна содержит никотин и вызывает привыкание, поэтому убеждения пользователей кальяна в том, что они могут бросить курить, кажутся ошибочными.

Перекрестное исследование, проведенное в 2013–2015 годах в Вашингтоне, округ Колумбия, показало, что у молодёжи, которая считала кальян в некоторой степени (AOR: 5,70; 95% ДИ: 1,37–23,77) или в очень значительной степени (AOR: 12,36; 95% ДИ: 2,61–58,50) социально приемлемой, вероятность употребления кальяна была выше, чем у молодёжи, которая считала кальян социально неприемлемым. Исследования, проведенные с 2013 по 2014 год, показали, что молодежь, которая считала, что кальян не наносит «никакого или небольшого вреда», в 2,7 раза чаще начинала употреблять кальян через год по сравнению с молодежью, которая считала, что кальян наносит «большой вред», и что молодежь, относящаяся к категории «низкая» воспринимаемая вредность кальяна, и молодежь, относящаяся к категориям «низкая» и «средняя» воспринимаемая зависимость от кальяна, имели более высокую вероятность начать употреблять кальян годом позже по сравнению с молодежью из категорий «высокая». Хотя связь между употреблением кальяна и ощущением вреда и зависимости очевидна, неизвестно, как воспринимаемый вред и зависимость от кальяна влияют на возраст начала употребления кальяна среди молодёжи. Более раннее начало употребления кальяна может нанести вред развивающемуся мозгу, влияя на обучаемость, память и внимание. Многие исследования демонстрируют доказательства того, что молодые люди с ошибочным представлением о вреде и зависимости от кальяна подвержены более высокому риску начать курить кальян в более раннем возрасте по сравнению с молодыми людьми с более точным представлением о вреде и зависимости от кальяна. Эти результаты указывают на необходимость проведения профилактических и образовательных кампаний, которые помогут молодым людям и проинформируют их о вреде и зависимости от кальяна, чтобы отсрочить начало его употребления [53].

Общепризнанным фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии является табакокурение. Причем и активное, и пассивное курение негативно влияют на живой организм. Табачный дым содержит свободные радикалы и альдегиды, которые являются стиму-

ляторами оксидативного стресса. В исследовании, проведенном В.И. Подзолковым с соавторами, показана положительная корреляционная связь между уровнем общего гомоцистеина и курением, стажем курения и индексом курильщика. В исследовании показано, что более высокие концентрации гомоцистеина были обнаружены и в группе курильщиков, страдающих гипертонической болезнью, и в группе «здоровых курильщиков», по сравнению с группой некурящих [54].

Известно, что цианиды, содержащиеся в табачном дыме, воздействуют на пиридоксин и кобаламин, снижая концентрацию витаминов группы В в плазме крови, тем самым замедляют транссульфатирование и фолат-зависимое реметилирование гомоцистеина в организме. Избыток гомоцистеина вызывает окислительный стресс, нарушает биосинтез холестерина, инициирует апоптоз эндотелиоцитов и приводит к эндотелиальной дисфункции. В исследовании, проведенном Е.В. Фефеловой и соавторами также продемонстрировано, что концентрация гомоцистеина в плазме крови у курящих выше (12,22 мкмоль/л), чем у некурящих (7,83 мкмоль/л), концентрация гомоцистеина в слюне у курящих в 4,4 раза выше, чем у некурящих (2,13 мкмоль/л против 0,48 мкмоль/л). Имеются данные о том, что уровень гомоцистеина зависит от количества выкуренных сигарет в день. Каждая выкуренная сигарета повышает уровень гомоцистеина на 0,5% у мужчин и на 1% у женщин [55, 56].

Н.Р. Абдувахопова при проведении корреляционного анализа показала связь уровня гомоцистеина с курением и потреблением кофе. При этом уровень гомоцистеина существенно не отличался в группе некурящих и бросивших курить участников, что является важным с точки зрения профилактики гипергомоцистеинемии и значимым мотивационным фактором для отказа от курения [57].

В исследовании, выполненном индийскими учеными, показано, что у курильщиков было обнаружено значительное повышение уровня гомоцистеина и снижение уровня фолиевой кислоты и витамина В₁₂ по сравнению с некурящими. Гомоцистеин сильно коррелировал с продолжительностью использования и количеством потребляемых сигарет. Фолиевая кислота и витамин В₁₂ были значительно снижены у пациентов, курящих более 20 лет, по сравнению с теми, кто курил менее 5 лет. Среди курильщиков отмечена положительная корреляция

между гомоцистеином и тиоцианами плазмы крови и котиннурией, а также отрицательная корреляция между котиннурией и фолиевой кислотой плазмы. Были сделаны выводы, что курение сигарет повышает уровень гомоцистеина, который сильно коррелирует с котиннурией и тиоцианатами плазмы. Кроме того, у курильщиков была склонность к развитию гипофолиемии и гиповитамина В₁₂, особенно когда продолжительность потребления превышала 20 лет [58].

Пассивное курение также неблагоприятно влияет на фолатный обмен. Исследования демонстрируют более высокий уровень гомоцистеина, а также сниженный уровень фолиевой кислоты у людей систематически, находящихся в зоне действия табачного дыма [59]. Другие исследования показывают, что вдыхание табачного дыма при пассивном курении приводило к повышенному уровню фибриногена и гомоцистеина, которые являются важными биомаркерами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Пассивное курение оказывает столь же токсичное воздействие, как и активное курение, что, в частности, проявляется повышением концентрации атерогенного гомоцистеина в плазме крови как у пассивных, так и у активных курильщиков [60]. Изучалось влияние пассивного курения матери на развитие врожденных пороков развития у плода. Продемонстрированы следующие результаты. Было объединено 4 популяционных исследований (Норвежское исследование лицевых расщелин, 1996–2001 гг.; Исследование здоровья ребенка и семьи в штате Юта, 1995–2004 гг.; Норвежское когортное исследование матери и ребенка, 1999–2009 гг.; Национальное исследование по профилактике врожденных дефектов (США, 1999–2007 гг.), чтобы получить 4508 случаев расщелины и 9626 контрольных случаев. Все участники были разделены по воздействию табачного дыма на пассивное и активное воздействие дыма в первом триместре. Были применены многомерные логистические модели с поправкой на возможные искажающие факторы (потребление алкоголя матерью, использование добавок фолиевой кислоты, возраст, размер тела, образование и занятость, а также фиксированные эффекты исследования). Дети, чьи матери активно курили, имели повышенный риск развития расщелины полости рта (отношение шансов (ОШ) = 1,27, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,11, 1,46). Дети пассивно некурящих матерей также имели повышенный риск (ОШ = 1,14, 95%

ДИ: 1,02, 1,27). Риск развития расщелины был еще более повышен среди детей курящих матерей, которые подвергались воздействию пассивного курения (ОШ = 1,51, 95% ДИ: 1,35, 1,70). Используя большой объединенный набор данных, была обнаружена умеренная связь между пассивным курением в первом триместре и расщелиной полости рта, которая была согласована в разных популяциях, различных дизайнах исследований и подтипах расщелины. Выявлено, что пассивное воздействие курения во время беременности является тератогенным [61].

Влияние употребления алкоголя на фолатный статус

Алкоголь или алкогольные напитки содержат **этанол** – психоактивное и токсичное вещество, способное вызвать зависимость. Хотя алкоголь широко используется во многих культурах на протяжении столетий, его употребление связано с серьезными рисками и вредом для здоровья. В 2019 году во всем мире 2,6 миллиона случаев смерти были связаны с употреблением алкоголя, в том числе 2 миллиона среди мужчин и 0,6 миллиона – среди женщин. Самые высокие показатели смертности в связи с алкоголем на 100 000 населения наблюдаются в Европейском и Африканском регионах ВОЗ и составляют соответственно 52,9 и 52,2 случая смерти на 100 000 человек.

В непропорционально большей степени от употребления алкоголя страдают лица молодого возраста (20–39 лет): в 2019 году в этой возрастной группе была отмечена самая высокая доля случаев смерти, связанных с алкоголем (13%).

Данные о глобальном употреблении алкоголя за 2019 год показывают, что 400 миллионов человек в возрасте 15 лет и старше страдают расстройствами, вызванными употреблением алкоголя, и примерно 209 миллионов человек имеют алкогольную зависимость [62].

Алкоголь – один из наиболее широко потребляемых психоактивных веществ во всем мире. Злоупотребление алкоголем, определяемое количеством и частотой употребления, связано с острыми и хроническими заболеваниями. Расстройства, связанные с употреблением алкоголя – это психические синдромы, характеризующиеся нарушением контроля над употреблением алкоголя и другими симптомами. Современные этиологические взгляды основаны на биопсихосоциальной модели, которая подчеркивает взаимосвязь генетики, нейробиологии, психологии и социального и общественного контекста. Существуют убедительные доказательства того, что на расстройства, связанные с употреблением алкоголя, влияют генетические факторы, но с комплексной полигенной структурой. Кроме того, существуют убедительные доказательства влияния окружающей среды, например неблагоприятного воздействия в детстве и дезадаптивных траекторий развития. Хорошо известные биологические и психологические детерминанты расстройств, связанных с употреблением алкоголя, включают нейрорадаптивные измене-

ния, возникающие при длительном употреблении, различия в структуре и функциях мозга, а также мотивационные детерминанты, в том числе переоценку подкрепления алкоголем, острые эффекты внешних факторов и стресса, повышение уровня импульсивности и отсутствие альтернативных подкреплений. Социальные факторы включают в себя двустороннюю роль социальных сетей и социокультурное влияние, такое как стратегии общественного здравоохранения и социальные детерминанты здоровья [63].

Алкоголь может проникать практически во все ткани организма, что приводит к изменениям, влекущим за собой серьезные патофизиологические последствия для многих систем. Примерно 3,4% глобального бремени неинфекционных заболеваний, связанных со смертностью, 5% потерянных лет жизни и 2,4% потерянных лет жизни с поправкой на инвалидность могут быть связаны со злоупотреблением алкоголем, при этом более высокий уровень бремени приходится на рак и цирроз печени [64]. Бремя заболеваний, связанных с алкоголем, тесно связано со средним объемом потребления алкоголя, при этом существует дозозависимая взаимосвязь между количеством и продолжительностью употребления алкоголя и частотой развития сахарного диабета, гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и пневмонии [65].

Средняя скорость выведения алкоголя из организма составляет ~ 7 г/ч, что соответствует ~ 1 напитку в час. Алкоголь подвергается метаболизму при первом прохождении через желудок под действием фермента алкогольдегидрогеназы. Большинство тканей экспрессируют алкогольдегидрогеназу и способны к метаболизму алкоголя. Однако большая часть окисления алкоголя происходит в печени. Алкоголь метаболизируется до ацетальдегида преимущественно алкогольдегидрогеназой и цитохромом P450 2E1 (CYP2E1). Этот последний путь особенно актуален после хронического злоупотребления алкоголем. Ацетальдегид превращается в ацетат в митохондриях под действием фермента ацетальдегиддегидрогеназы типа 2 (рис. 5). Большая часть образующегося ацетата попадает в системный кровоток и активируется до ацетилкоэнзима А, ключевого промежуточного метаболита в периферических тканях. Ацетальдегид может образовывать аддукты, которые могут вызвать повреждение путем активации иммунных реакций [65].

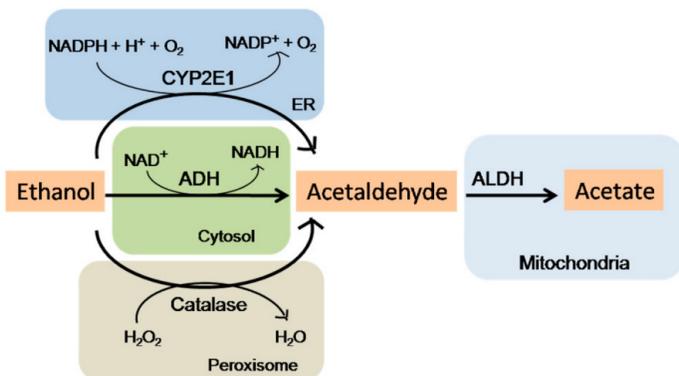


Рис. 5. Пути метаболизма этанола в организме человека [66]

Чрезмерное хроническое употребление алкоголя обычно сопровождается недоеданием, нарушением всасывательной функции кишечника, поражением печени (основной синтетической фабрики организма) и токсическим действием алкоголя и продуктов его метаболизма [67]. Перечисленные факторы влияют на фолатный обмен и соответственно на метаболизм аминокислоты гомоцистеина на разных его этапах: на этапе усвоения кофакторов ферментов, участвующих в утилизации гомоцистеина, а также на саму работу данных ферментов; что может привести к гипергомоцистеинемии.

Влияние алкоголя на доступность витаминов группы В

1. Пиридоксин (витамин В₆)

Транссульфирование является основным путем утилизации гомоцистеина, посредством которого атом серы интегрируется в молекулу цистеина. Транссульфирование происходит в основном в печени и почках. Для работы ферментов цистатионин-β-синтазы и цистатионин-γ-лиазы необходим кофактор **пиридоксальфосфат** [68]. Снижение концентрации данного витамина или нарушение его биодоступности может привести к состоянию гипергомоцистеинемии.

L. Lumeng с соавт. (1974) при сравнении уровня пиридоксальфосфата в плазме крови у алкоголиков с его уровнем у непьющих людей обнаружили разницу в частоте нарушений метаболизма витамина В₆.

66 алкоголиков были отобраны на основании того, что у них не было отклонений в результатах анализов функции печени и гематологических показателей. Авторы обнаружили, что продукты метаболизма этанола, а именно ацетальдегид, нарушали образование пиридоксальфосфата (активной формы витамина B_6) из пиридоксаля, пиридоксина в эритроцитах. В исследовании было показано, что эффект ацетальдегида опосредуется фосфатазой, которая приводит к ускорению расщепления фосфорилированных соединений витамина B_6 в эритроцитах [68].

В исследовании команды V. Medici оценивались уровни биохимических маркеров функции печени, витамина B_6 , фолиевой кислоты, витамина B_{12} , гомоцистеина, метионина, S-аденозилметионина, S-аденозилгомоцистеина, цистатионина, цистеина у 40 пациентов с алкогольным циррозом печени, из которых у 24 была проведена биопсия печени, у 26 активных потребителей алкоголя без заболеваний печени и у 28 здоровых людей. Результаты показали, что уровень витамина B_6 во всех группах был в пределах нормы, однако, в группе пациентов с алкогольной болезнью печени концентрация витамина была значимо ниже, чем в оставшихся группах ($p < 0,02$). Уровень гомоцистеина в сыворотке крови был повышен у всех алкоголиков, в то время как у пациентов с алкогольной болезнью печени был низкий уровень витамина B_6 с повышенным уровнем цистатионина и пониженным соотношением альфа-аминобутирата/цистатионина, что соответствует снижению активности зависимой от витамина B_6 цистатионазы [69].

2. Фолиевая кислота (витамин B_9)

Одним из путей утилизации гомоцистеина является реметилирование, для протекания которого необходимы доноры метильной группы. Таким донором может быть **5-метилтетрагидрофолат (5-MTHF)** [70].

В исследованиях многих авторов было доказано, что длительный прием алкогольных напитков приводит к снижению уровня фолиевой кислоты в крови [71, 72]. А исследование N.A. Wani и соавт. на людях, обезьянах и свиньях показывает, что хроническое воздействие чрезмерного количества алкоголя снижает всасывание в кишечнике как полиглутамилированных фолатов, так и моноглутамил производных фолиевой кислоты. Кормление этанолом крыс этанолом в течение 3

месяцев в дозе 1 г/кг массы тела в день снизило общий уровень фолиевой кислоты, а также уровень полиглутамированной фолиевой кислоты [73]. Этанол снижает экспрессию глутамат-карбоксипептидазы II (GCP II), необходимой для гидролиза полиглутамилфолатов, а также напрямую влияет на всасывание витамина B₉ в кишечнике, воздействуя на активность переносчиков фолатов в кишечнике (SLC46A1; SLC19A1) и рецепторов [73,74]. Кроме того, в работе M. Butts и др. было показано, что влияние алкоголя на всасывание витамина B₉ происходит и на геномном уровне при помощи эпигенетических механизмов. После хронического приёма этанола гиперметилирование присутствовало как в гене, связанном с фолилполиглутаматгидролазой, так и в генах переносчиков витамина B₉ [74].

В анализе C.H. Halsted и соавт. было определено, что у минипигов, употреблявших алкоголь в течение 1 года, наблюдались признаки алкогольной зависимости в сочетании со снижением трансляции и активности кишечного переносчика восстановленной фолиевой кислоты. Данные другого исследования, также проведённого на минипигах, которых кормили этанолом, продемонстрировали нарушение баланса метионина и нуклеотидов ДНК в печени, а также повышенный уровень апоптоза гепатоцитов. При сочетании кормления этанолом с дефицитом фолиевой кислоты у минипигов через 14 недель развились типичные гистологические признаки алкогольной болезни печени, а также повысился уровень гомоцистеина в плазме, снизился уровень S-аденозилметионина и глутатиона в печени и повысились маркеры окисления ДНК и липидов. Таким образом, хроническое употребление алкоголя ухудшает всасывание фолиевой кислоты, подавляя экспрессию восстановленного переносчика фолиевой кислоты и снижая поглощение фолиевой кислоты печенью и сохранение циркулирующей фолиевой кислоты почками. В то же время дефицит фолиевой кислоты ускоряет вызванные алкоголем изменения в метаболизме метионина в печени, способствуя усилению окислительного повреждения печени и гистопатологическим изменениям при алкогольной болезни печени [72].

3. Цианокобаламин (витамин B₁₂)

Важным ферментом реметилирования является метионин-синтаза (MTR), для работы которой необходимо присутствие метилкобаламина [75].

D. Rajdl и соавт. показали, что две недели умеренного употребления алкоголя, вне зависимости от крепости напитка, снижают уровень витамина B_{12} . Добровольцы-мужчины в данном исследовании ($n = 117$) были случайным образом разделены на пять групп: группа, употреблявшая только вино (контроль, 375 мл белого вина ежедневно в течение месяца), и четыре группы, сочетавшие употребление вина с приёмом одного из дополнительных веществ (фолиевой кислоты, бетаина и витаминов B_{12} или B_6). Значительное снижение концентрации гомоцистеина после периода употребления вина было обнаружено у участников, принимавших одновременно фолиевую кислоту и бетаин. Приём добавок с витамином B_{12} и витамином B_6 не привёл к статистически значимому изменению уровня гомоцистеина [76]. В работе Butts M и др. также отмечалась тенденция к снижению усвоения витамина B_{12} при длительном употреблении спиртных напитков, однако механизмы влияния алкоголя на всасывание и доступность цианокобаламина на данный момент не известны [74].

J. Zibold и соавт. при исследовании пациентов с наследственной оптической нейропатией Лебера обнаружили, что среди подгруппы с нейропатией с дефицитом витамина B_{12} значительно больше курильщиков и людей, злоупотребляющих алкоголем, по сравнению с теми, у кого его не было ($p < 0,05$, соответственно). Злоупотреблением алкоголем страдали значительно больше пациентов с наследственной оптической нейропатией Лебера, чем бессимптомных носителей мутации ($p = 0,007$). В подгруппе с нейропатией с дефицитом витамина B_{12} у 38% были гематологические нарушения, такие как макроцитоз, а у 16% – полинейропатия [77].

Влияние алкоголя на работу ферментов фолатного цикла

Длительное воздействие различных доз алкоголя по данным многих исследователей приводит к состоянию гипергомоцистеинемии [71,76,78], а также повышению концентрации гомоцистеина в различных типах клеток [79,80].

C. Ji и соавт. после внутрижелудочного введения этанола мышам в течение месяца обнаружили, что уровень гомоцистеина в плазме у мышей опытной группы был в семь раз выше по сравнению с мышами контрольной группы [75].

В исследовании V. Vatsalya и др. было показано, что у 27% пациентов с алкогольной зависимостью была клинически значимая гипергомоцистеинемия. Также авторы отметили, что хроническое воздействие алкоголя на крыс приводило к избыточному накоплению гомоцистеина в адипоцитах, что вызывало изменения в выработке адипонектина [78].

В исследование корейских ученых были включены пациенты, перенёвшие инсульт и поступившие в медицинский центр. Через десять месяцев после инсульта было проведено анкетирование и взяты образцы крови для определения биохимических показателей. Состояние питания было определено с помощью мини-оценки питания (MNA), а потребление питательных веществ – с помощью 24-часового метода. Из 203 пациентов 84% страдали от недоедания или находились в группе риска недоедания, а у 26% через 10 месяцев после инсульта был повышен уровень гомоцистеина. С помощью логистической регрессии были выявлены факторы, связанные с высоким уровнем гомоцистеина через 10 месяцев после инсульта: злоупотребление алкоголем ($p = 0,02$), низкие баллы по шкале MNA ($p = 0,026$), низкий уровень витамина B₁₂ в сыворотке ($p = 0,021$) и низкий уровень фолиевой кислоты в сыворотке ($p = 0,003$). Из 156 пациентов, у которых при поступлении уровень гомоцистеина был в норме, у 36 пациентов через 10 месяцев после инсульта развилась гипергомоцистеинемия, которая была связана с чрезмерным употреблением алкоголя ($p = 0,013$). Стойкая гипергомоцистеинемия, наблюдавшаяся у 22 пациентов (11%), была связана с мужским полом ($p = 0,031$), пожилым возрастом ($p = 0,042$), низким потреблением витамина B₆ ($p = 0,029$) и чрезмерным употреблением алкоголя ($p = 0,013$) [80].

Влияние алкоголя на работу ферментов, участвующих в утилизации гомоцистеина, опосредуется эпигенетическими воздействиями.

Этанол ингибирует метионинсинтазу (MS), активирует бетаин-гомоцистеинметилтрансферазу (BHMT) и, возможно, ингибирует метионаденозилтрансферазу (MAT) (рис. 6). Все это оказывает эффект, повышающий уровень гомоцистеина и истощающий S-аденозилметионин (SAM) печени, вызывает жировую болезнь печени. Из-за ингибирования метионинсинтазы путь BHMT становится более важным как источник SAM и фактор, определяющий уровень гомоцистеина у лиц, употребляющих алкоголь [76].

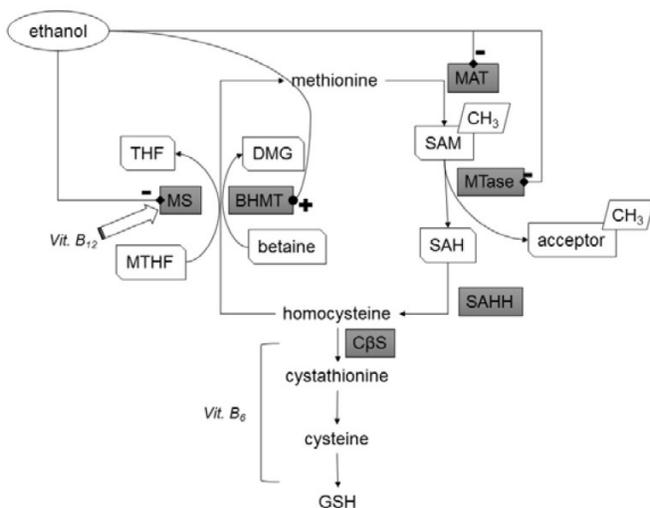


Рис. 6. Влияние этанола на работу ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина [76]

Однако в другой работе, где проводилось сравнение влияния алкоголя на клетки печени и мозжечка, были получены отличные выводы. В клетках мозжечка под действием алкоголя наблюдалось снижение экспрессии MS на 45%, увеличение экспрессии S-аденозилгомоцистеиногидролазы (SAHH) на 70% и почти двукратное увеличение экспрессии MAT, в то время как уровни экспрессии метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и BHMT существенно не изменились. При отказе от алкоголя наблюдалось возвращение к нормальному уровню экспрессии MS и SAHH, однако экспрессия MAT оставалась значительно повышенной [79]. А в клетках печени эффекты алкоголя несколько отличались. Хроническое воздействие этанола также приводило к значительному снижению экспрессии MS, MTHFR на 30% и BHMT на 20%, но не влияло на экспрессию SAHH. При отказе от алкоголя все эти изменения возвращались к норме за исключением экспрессии BHMT в печени [79].

Таким образом, алкоголь помимо уже всем известных негативных воздействий оказывает влияние на работу фолатного цикла за счет снижения доступности кофакторов ферментов данного цикла и изменения их активности.

Влияние генетических факторов на процессы фолатного обмена

В генах, кодирующих ферменты фолатного цикла, могут происходить **однонуклеотидные замены (SNP)** – замены одного нуклеотида (А, G, T, С) на другой. Данные замещения приводят к изменению первичной структуры белка (аминокислотной последовательности), что вызывает пространственные модификации молекулы и чаще всего нарушение ферментативной активности. Данные мутации могут стать причиной изменения профиля метилирования других генов [81], что влечет за собой нарушение эпигенетических механизмов и увеличение риска развития заболеваний. Также, исходя из биохимических реакций метаболизма гомоцистеина, вытекает, что полиморфизм генов ферментов фолатного цикла влияет на уровень данной аминокислоты в сыворотке крови и может приводить к гипергомоцистеинемии [82, 83, 84]. В данном разделе нами будут рассмотрены следующие полиморфизмы:

- полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) C677T (Ala222Val, rs1801133) и A1298C (Glu429Ala, rs1801131);
- полиморфизм гена метионинсинтазы (*MTR*) A2756G (Asp919Gly, rs1805087);
- полиморфизм гена метионинсинтазоредуктазы (*MTRR*) A66G (Ple22Met, rs1801394);
- полиморфизм гена транспортера фолатов (*SLC19A1*) A80G (His27Arg, rs1051266).

Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T (Ala222Val, rs1801133)

В гене метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR*, расположенном в коротком плече 1 хромосомы, обнаружено более 40 полиморфизмов [85]. Замена цитозина (С) на тимин (Т) в положении 677 гена *MTHFR* является достаточно распространенной и хорошо изученной мутацией и приводит к изменению активности фермента за счет модификации области связывания флавинадениндинуклеотида (ФАД). Это становится причиной снижения концентрации продукта реакции: 5-метилтетрагидрофолата – донора метила для гомоцистеина; и

гипергомоцистеинемии [86]. Эта миссенс-мутация обуславливает у носителей генотипов ТТ и СТ снижение ферментативной активности MTHFR примерно на 70% и 35% соответственно, что нарушает работу фолатного обмена [85,87,88]. Распространенность патологического аллеля Т в мире составляет 33,68%, в европейской популяции – 34,84%, а в азиатской – 33,86% [89].

Полиморфизм гена *MTHFR* C677T ассоциирован с рядом патологических состояний: гипертония, инсульт, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, врожденные пороки сердца, парадонтит, сахарный диабет, онкологические заболевания и нарушение протекания беременности.

Гипертензия. В исследовании М.Н. Chiu и соавт. на тайваньской популяции (n = 1238) было изучено влияние полиморфизма гена *MTHFR* rs1801133 на предрасположенность к гипертонии. Показано, что распределение генотипов *MTHFR* rs1801133 (СС, СТ и ТТ) значительно различалось в зависимости от наличия гипертонии (p < 0,0001): в группе лиц, страдающих гипертонией 19,75% имеют генотип ТТ, а у людей без гипертонии лишь 8,42%. Неблагоприятный генотип ТТ был связан с повышенным риском развития гипертонии (ОШ: 2,718; 95% ДИ: 1,503–4,914), в то время как гетерозиготный генотип СТ – нет [90]. Схожие результаты были получены Ни ХJ и др. при изучении китайской популяции (n = 985) центрального региона Гуанси. Пациенты с гипертензией были разделены на группы с гипертензией Н-типа (гомоцистеин > 10 мкмоль/л, n = 528) и без гипертензии Н-типа (гомоцистеина ≤ 10 мкмоль/л, n = 78). Частоты генотипа ТТ (22,73%) и аллеля Т (46,21%) у пациентов с артериальной гипертензией Н-типа были достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы (11,35% и 30,47% соответственно; p < 0,001) и группы гипертонии без Н-типа (10,26% и 28,85% соответственно; p < 0,001) [88].

Атеросклероз. Нарушение фолатного обмена, обусловленное полиморфизмом генов, связано с метаболизмом гомоцистеина, липидным обменом и может стать фактором, провоцирующим прогрессирование атеросклероза. Это было подтверждено в исследовании Cai N и др. в Китае. По результатам анализа выявлено, что частота аллеля Т

MTHFR rs1801133 у пациентов с атеросклерозом нескольких артерий была значительно выше (32,6% против 27,1%, $p = 0,012$), чем при атеросклерозе одной артерии. Результаты логистического регрессионного анализа показали, что генотип *MTHFR* rs1801133 ТТ (ТТ по сравнению с СС: ОШ: 1,943, 95% ДИ: 1,179–3,203, $p = 0,009$) может быть независимым фактором риска атеросклероза множественных артерий (с поправкой на возраст, пол, курение, употребление алкоголя, гипертония и диабет) [86].

Ишемическая болезнь сердца. Нарушение метаболических процессов вследствие носительства неблагоприятных аллелей полиморфизма гена *MTHFR* rs1801133 также отметили Luo Z и др. в исследовании 2024 года. Объектом их исследования стали люди с ишемической болезнью сердца. Группа пациентов ($n = 430$) имела более пожилой возраст ($p < 0,001$) и более высокие уровни систолического АД ($p < 0,001$), диастолического АД ($p < 0,001$), ТГ ($p = 0,05$), ХС ЛПНП ($p = 0,01$), АРОВ ($p = 0,01$), липопротеин (а) (ЛП (а)) ($p < 0,001$), гомоцистеина ($p < 0,001$) и hs-CRP ($p < 0,001$), чем в контрольной группе. Среди пациентов с ишемической болезнью сердца значимо ($p = 0,01$) чаще встречался неблагоприятный аллель Т (40%) по сравнению с контрольной группой (32%). У носителей генотипа ТТ уровень гомоцистеина был выше, чем у носителей генотипа СС, как у пациентов с ишемической болезнью сердца (ТТ против СС = $16,40 \pm 7,63$ против $13,06 \pm 4,46$, $p = 0,02$), так и у пациентов без нее (ТТ против СС = $16,78 \pm 9,61$ против $13,52 \pm 4,51$, $p = 0,03$). Кроме того, носители генотипа СТ имели более высокий уровень гомоцистеина (СТ по сравнению с СС = $14,95 \pm 4,98$ против $13,52 \pm 5,12$, $p = 0,02$), систолического АД (СТ по сравнению с СС = $148,29 \pm 28,22$ против $139,34 \pm 24,65$, $p = 0,02$), ХС ЛПНП (СТ по сравнению с СС = $2,59 \pm 0,99$ против $2,32 \pm 0,77$, $p = 0,04$) и hs-CRP (СТ по сравнению с СС = $15,14 \pm 27,54$ против $9,34 \pm 17,84$, $p = 0,05$) и более низкие уровни АРОА1 (СТ по сравнению с СС = $0,98 \pm 0,20$ по сравнению с $1,04 \pm 0,15$, $p = 0,05$), чем у пациентов с генотипом СС с ишемической болезнью сердца. Кривая ROC и кривая PR показали, что гипергомоцистеинемия является чувствительным показателем для прогнозирования тяжести ишемической болезни сердца или множественных поражений сосу-

дов. Многофакторная логистическая регрессия показала, что гомоцистеин, rs1801133, возраст, курение, вес, индекс массы тела, ЛП (а) и высокочувствительный С-реактивный белок являются независимыми факторами риска ишемической болезни сердца [91].

Инсульт. Связь полиморфизма гена *MTHFR* rs1801133 с развитием инсульта давно изучается по всему миру. При обследовании молодых пациентов Индии с криптогенным ишемическим инсультом было выявлено, что полиморфизм *MTHFR* rs1801133 статистически значимо связан с криптогенным ювенильным ишемическим инсультом ($p = 0,0261$) в индийской популяции. Также было установлено, что аллель Т гена *MTHFR* rs1801133 статистически связана с криптогенным ювенильным ишемическим инсультом (ОШ: 1,8725; 95% ДИ: 1,1858–2,9570; $p = 0,0071$) [92]. Cernera G и соавт., изучая популяцию Италии: пациентов с ишемическим инсультом ($n = 282$), транзиторной ишемической атакой ($n = 87$) и здоровых людей ($n = 430$); пришли к выводу о том, что полиморфизм *MTHFR* rs1801133 связан с инсультом, поскольку мутантный вариант Т гена значимо ($p = 0,003$) чаще встречался у пациентов с инсультом (52,1%), чем у участников контрольной группы (43,8%). Помимо этого, значимо отличалось распределение генотипов в указанных группах: среди пациентов с ишемическим инсультом гетерозиготы СТ встречались на 2% чаще в здоровой исследуемой выборке, а гомозиготы ТТ на 7,3% чаще ($p = 0,01$) [93].

Сахарный диабет 2 типа. Помимо сердечно-сосудистых заболеваний ассоциацию полиморфизма гена *MTHFR* C677T обнаружили и с эндокринными заболеваниями: с сахарным диабетом 2 типа. Pathak D и др. наблюдали значительную разницу в распределении генотипов между основной и контрольной группами ($p = 0,0002$): в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа аллель Т имела более высокую частоту (0,33) по сравнению с контрольной группой (0,16) [94]. Также влияние фолатного обмена на риск сахарного диабета опосредовано воздействием на уровень гомоцистеина. Гипергомоцистеинемия часто наблюдается у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. I.A. Larić и др. было обнаружено, что уровень гомоцистеина в плазме крови значительно коррелирует с возрастом, полом, продолжительностью диабета и артериальным

давлением пациентов. Повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови оказывает повреждающее воздействие на сосудистую стенку, вызванное окислительным стрессом. При этом состоянии увеличивается интенсивность перекисного окисления липидов. Считается, что при сахарном диабете 2 типа гипергомоцистеинемия может усугублять эндотелиальную дисфункцию, ускорять развитие атеросклеротических процессов и повышать агрегацию тромбоцитов и их адгезивные свойства. В результате высокая концентрация гомоцистеина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа способствует развитию микро- и макроангиопатий и гипертонии. У носителей генотипов СТ и ТТ гена *MTHFR* был более высокий уровень холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов и более низкий уровень витамина В₆ и фолиевой кислоты ($p < 0,05$) [95].

Онкологические заболевания. Ранее упоминалось, что полиморфизм гена *MTHFR* rs1801133 может приводить к изменению эпигенетической регуляции других генов, что может быть связано с онкологическими заболеваниями, однако в данном случае мутация по ряду исследований оказывает положительное влияние. Huang Y и соавт. при изучении колоректального рака заметили, что частота генотипа *MTHFR* CC и аллеля С у пациентов с колоректальным раком была значительно выше, чем у здоровых людей ($p = 0,006$ и $p = 0,001$ соответственно): частоты аллелей *MTHFR* rs1801133 CC, СТ и ТТ у пациентов составили 50%, 38,57% и 11,43% соответственно, а у здоровых людей – 37,8%, 44,86% и 17,84% соответственно. Таким образом, у людей с генотипом *MTHFR* rs1801133 CC был более высокий риск развития колоректального рака, а носители *MTHFR* rs1801133 ТТ были более подвержены метилированию гена Septin 9 – маркера риска развития колоректального рака [81]. В отношении рака желудка также получены данные о протективном действии полиморфизма гена *MTHFR* rs1801133. В исследовании Z. Nan и др. были получены следующие результаты: наблюдаемая частота аллеля Т rs1801133 в контрольной группе составила 43,9%, что соответствует частоте аллеля Т в популяции ханьцев в Пекине (44,4%). По сравнению с контрольной группой частота аллеля Т у пациентов с раком желудка была значительно ниже (35,83%). Частота генотипов rs1801133 составила

29,3% (СС), 52,7% (СТ) и 18% (ТТ) в контрольной группе и 41,4% (СС), 45,6% (СТ) и 13% (ТТ) в основной группе соответственно [96]. Однако, влияние полиморфизма на предрасположенность к онкологическим заболеваниям неоднозначна, при обследовании генетического профиля пациенток с раком молочной железы было обнаружено, что аллель T rs1801133 ассоциирована с повышенным риском развития рака молочной железы [97].

Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) A1298C (Glu429Ala, rs1801131)

В гене метилентетрагидрофолатредуктазы есть еще один изученный полиморфизм. Вариант A1298C приводит к замещению глутамата на аланин в кодоне 429 в SAM регуляторном домене белка MTHFR [85,86]. Данный вариант однонуклеотидной замены также приводит к снижению активности фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, однако не столь сильному. У носителей гомозиготного генотипа СС активность снижается примерно на 40% [98,99]. Распространенность мутантного аллеля С в мире составляет 30,24%, в европейской популяции – 31,41%, а в Азии – 24,7% [100].

Влияние полиморфизма гена *MTHFR* A1298C на развитие патологических состояний также изучалось, однако результатов меньше, и они более спорные в сравнении с другим полиморфизмом данного гена.

Гипертензия. MTHFR играет важную роль в метаболизме фолиевой кислоты и поддержании уровня гомоцистеина. Полиморфизм *MTHFR* rs1801131 может приводит к устойчивому повышению уровня гомоцистеина, который участвует во многих патофизиологических процессах, таких как повреждение эндотелия сосудов, окислительный стресс и воспалительная реакция, и в конечном итоге может привести к гипертонии. В исследовании команды Y. Liu, проводившемся на народе бай из провинции Юньнань Китая, оценивалось влияние rs1801131 на развитие артериальной гипертензии. Среди пациентов с гипертонией неблагоприятный генотип СС был распространен с частотой 3,22%, а в контрольной группе – с 0,42%. Оценка рисков показала, что генотип СС *MTHFR* A1298C связан с повышенной пред-

расположенностью к гипертонии и повышал ее риск в 8,442 раза ($p = 0,015$) [101].

Ишемическая болезнь сердца. Также ассоциация *MTHFR* A1298C наблюдается и с ишемической болезнью сердца. В исследовании Shivkar RR и соавт. на выборке молодых пациентов с ишемической болезнью сердца были обнаружены статистически значимы различия в распределении аллельных вариантов полиморфизма в группе пациентов и в контрольной группе ($p = 0,05$). Для варианта *MTHFR* 1298 A/C (rs1801133) частота AA, AC и CC составила 8,9% против 13,3%, 62,2% против 77,8% и 28,9% против 8,9% в группе молодых пациентов с ишемической болезнью сердца по сравнению с контрольной группой соответственно. Наиболее распространённым генотипом в обеих группах был гетерозиготный вариант AC. Однако, при генотипировании *MTHFR* 1298 A/C в контрольной группе была отмечена значимая связь между уровнем гомоцистеина в сыворотке крови и тремя генотипами ($p = 0,003$), а в группе пациентов эта связь не была статистически значимой ($p = 0,82$), хотя концентрация гомоцистеина в сыворотке крови у пациентов была выше, чем у контрольной группы [102].

Сахарный диабет 2 типа. Полиморфизм гена *MTHFR* rs1801131 также, как и rs1801133, влияет на работу фолатного цикла и метаболизм гомоцистеина, а это опосредованно может оказывать воздействие на все виды обмена веществ. Так, в исследовании Y. Liu и соавт. на жителях Дали провинции Юньнань Китая, было выявлено, что генотип CC (ОШ = 3,132, $p = 0,032$) в локусе *MTHFR* A1298C значительно повышал вероятность развития сахарного диабета 2 типа. Уровень фибриногена и гомоцистеина был значительно выше у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих генотип CC или AC *MTHFR* A1298C, чем у пациентов с генотипом AA. Но не было обнаружено значимой связи между полиморфизмом *MTHFR* и риском сердечно-сосудистых заболеваний при диабете 2 типа [103].

Онкологические заболевания. При изучении влияния полиморфизма rs1801131 на предрасположенность к опухолям мочевыводя-

щих путей были получены разнородные результаты: у одних национальностей мутация приводила к снижению риска онкологического заболевания, а у других, наоборот, к повышению. С одной стороны, S. Xu и соавт. обнаружили, что полиморфизм *MTHFR* rs1801131 A/C был связан с повышенным риском развития рака мочевыводящих путей (АС по сравнению с АА: ОШ = 1,12, 95% ДИ = 1,01–1,24). С другой стороны, авторы обнаружили, что полиморфизм *MTHFR* rs1801131 A/C может повышать риск развития рака мочевого пузыря как у азиатов (аллель С по сравнению с аллелью А: ОШ = 1,35, 95% ДИ = 1,15–1,60), так и в африканских популяциях (АС против АА: ОШ = 1,63, 95% ДИ = 1,17–2,25). Однако не было выявлено значимой связи между носительством *MTHFR* rs1801131 A/C и риском развития рака предстательной железы и почечно-клеточной карциномой [98].

Метаанализ, оценивающий связи между полиморфизмом *MTHFR* rs1801131 и риском развития рака печени, в общей сложности семи исследований показал, что гомозиготный генотип СС полиморфизма rs1801131 *MTHFR* был достоверно связан со снижением риска рака печени (для СС по сравнению с АА: отношение шансов (ОШ) = 0,65, 95% ДИ 0,47–0,89, $p = 0,007$; для СС по сравнению с АА + АС: ОШ = 0,65, 95% ДИ 0,48–0,89, $p = 0,006$) [104].

Влияние полиморфизма *MTHFR* rs1801131 на предрасположенность к раку молочной железы оказывает негативный эффект. Вариант дикого типа АА был идентифицирован у 21% в контрольной группе по сравнению с 7,8% среди женщин с раком молочной железы. Кроме того, гетерозиготный генотип АС наблюдался у 65% здоровых людей из контрольной группы по сравнению с 57% пациентов с раком ($p = 0,033$). В контрольной группе здоровых людей гомозиготный генотип СС встречался реже (14% случаев) по сравнению с 35,2% случаев у женщин с раком ($p < 0,001$). Если рассматривать распределение аллелей, то аллель А был выявлен у 43,4 % всех участников, причём в контрольной группе здоровых людей он встречался чаще – в 53,5 % случаев, чем у женщин с раком – в 36,3 %. Однако аллель С был доминирующим аллелем, наблюдаемым у 56,6 % участников всего исследования, 46,5 % среди здоровой контрольной группы и 63,7 % среди онкологической когорты ($p < 0,001$). У женщин с генотипом СС rs1801131 скорректированное отношение шансов составило 6,65 с

95%-ным доверительным интервалом 2,59–17,1 и р-значением менее 0,001 при сравнении гомозигот, что указывает на значительную разницу в повышенном риске развития рака молочной железы по сравнению с женщинами с генотипом AA [97].

Таким образом, влияние полиморфизма *MTHFR* rs1801131 на предрасположенность к онкологическим заболеваниям спорно, поскольку в зависимости от локализации опухолевого процесса, расовой принадлежности участников исследования данные разнятся: полиморфизм у кого-то оказывает протективное действие, а у других – провоспалительное.

Резюмируя результаты исследований по полиморфизму гена *MTHFR* rs1801131 и rs1801133, можно сделать вывод о том, что мутантные аллели С и Т ассоциированы с предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям, сахарному диабету 2 типа, а вот влияние на предрасположенность к онкологическим заболеваниям вариабельно.

Полиморфизм гена метионинсинтазы (MTR) A2756G (Asp919Gly, rs1805087)

В гене метионинсинтазы, расположенном в длинном плече 1 хромосомы, обнаружена точковая мутация: замена аденина на гуанин в 2756 положении [105]. Данная мутация приводит к снижению активности фермента в следствие замены аспарагиновой кислоты на глицин в 919 положении [106] (в белково-связывающей области метионинсинтазы [107]) и накоплению гомоцистеина в крови [108]. Представительство мутантного аллеля G в мире составляет 19,19%, в Европе – 18,84% и в Азии – 11,98% [107].

Внутриутробное развитие плода. Изучается влияние полиморфизма на внутриутробное развитие плода. В исследовании «случай-контроль» О. Ефремовой и соавт. приняли участие 122 беременные женщины с задержкой внутриутробного развития плода и 243 беременные женщины с нормальным весом новорождённых. По результатам показано, что существует связь аллеля G rs1805087 гена *MTR* с формированием задержки внутриутробного развития плода в соответствии с рецессивной моделью (ОШ = 3,01, 95% ДИ 1,05-8,68, р

= 0,04) [109]. Таким образом, можно предложить включение данного генетического теста при планировании беременности. А в исследовании «случай-контроль» Y. Liu и соавт. с участием 620 пациентов с врожденными пороками сердца и 620 здоровых людей было выявлено и проанализировано 18 однонуклеотидных полиморфизмов, в том числе и *MTR* A2756G. Проведенный анализ показал, что генетический полиморфизм гена *MTR* в rs1805087 (GG против AA: ОШ = 6,85, 95% ДИ 2,94-15,96; доминантная модель: ОШ = 1,77, 95% ДИ 1,35-2,32; рецессивная модель: ОШ = 6,26, 95% ДИ 2,69-14,54; аддитивная модель: ОШ = 1,81, 95% ДИ 1,44-2,29) был достоверно связан с более высоким риском врожденного порока сердца [110].

Аутизм. Связь полиморфизма гена метионинсинтазы также прослеживается и с психическими заболеваниями. Так, в исследовании R. Naghiri и др. была оценена распространённость полиморфизма *MTR* A2756G у 108 детей с аутизмом и 130 детей из контрольной группы в северном Иране. Частота встречаемости генотипов AA, AG и GG у детей с аутизмом составила 57,41%, 22,22% и 20,37% соответственно, в то время как в контрольной группе – 61,54%, 32,31% и 6,15% соответственно. Была выявлена значительная разница в распределении полиморфизма гена *MTR* в контрольной группе и группе пациентов. Частота аллелей А и G у детей с аутизмом составила 0,69 и 0,31, а в контрольной группе – 0,78 и 0,22 соответственно ($p = 0,03$). Носительство аллеля G *MTR* в 1,6 раза повышало риск развития аутизма по сравнению с аллелем А (95% ДИ = 1,06–2,41, $p = 0,02$). Настоящее исследование показывает, что аллель G полиморфизма *MTR* A2756G связан с повышенным риском развития аутизма [111].

Кариес. Также вызывают интерес исследования в области стоматологии, в которых производится оценка взаимосвязи между риском развития кариеса и полиморфизмом гена *MTR*. В исследовании китайских ученых проводилось генотипирование с использованием клеток слизистой оболочки щеки 150 здоровых детей и 150 детей с кариесом в раннем детском возрасте. Распределение генотипа AG гена *MTR* rs1805087 в группе с кариесом значимо отличалось от контрольной группы ($p = 0,029$), а риск кариеса у пациентов с генотипом AG

был в 0,525 раза ниже, чем у пациентов с генотипом AA (95% ДИ = 0,292–0,942). Анализ методом логистической регрессии с учётом других клинических показателей показал, что генотип rs1805087 AG гена *MTR* по-прежнему тесно связан с предрасположенностью к кариесу (ОШ = 0,499, 95% ДИ = 0,273–0,913, $p = 0,024$) [112].

Онкологические заболевания. Поскольку метионинсинтаза связана с профилем метилирования, то и ее полиморфизмы рассматриваются в качестве протективных/провоцирующих факторов для онкологических заболеваний. В исследовании T. Zaga-Lopes и соавт. оценивалась связь полиморфизма *MTR* rs1805087 с риском развития рака щитовидной железы. По результатам статистического анализа не было обнаружено связи SNP с риском развития заболевания, но что касается клинических и гистопатологических параметров, то полиморфизм *MTR* A2756G связан с размером опухоли (Т) (ОШ = 2,69; 95% ДИ: 1,27–5,71; $p < 0,01$) и агрессивностью (ОШ = 4,51; 95% ДИ: 1,67–12,1; $p < 0,01$). Существенных различий в поражении регионарных лимфатических узлов (N) и экстратиреоидном распространении в зависимости от наличия определенного аллеля *MTR* выявлено не было [113]. Функциональное влияние перехода A>G в позиции 2756 гена *MTR* исследовалось командой Galbiatti AL в качестве фактора риска развития плоскоклеточного рака головы и шеи. Частота встречаемости полиморфизма *MTR* A2756G (rs1805087) была сравнена у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи и у людей без онкологических заболеваний в анамнезе. При использовании однофакторного анализа результаты не показали существенных различий в распределении аллелей или генотипов. А многофакторный анализ показал, что потребление табака и алкоголя ($p < 0,05$), генотип AG ($p = 0,019$) и аллель G ($p = 0,028$) могут быть предикторами заболевания, и более высокая частота полиморфного аллеля G была выявлена у мужчин с плоскоклеточным раком головы и шеи по сравнению с мужчинами из контрольной группы ($p = 0,008$). Анализ полиморфизма в отношении клинических гистопатологических параметров не выявил какой-либо связи с первичным локализацией, агрессивностью, поражением лимфатических узлов или распространением опухоли [114].

Полиморфизм гена метионинсинтазоредуктазы (*MTRR*) A66G (C622Met, rs1801394)

Полиморфизм гена метионинсинтазоредуктазы, расположенного на коротком плече 5 хромосомы, приводит к посттрансляционным модификациям фермента: замене изолейцина на метионин в 22 кодоне [107]. Наличие мутантной аллели G обуславливает снижение активности данного фермента в 4 раза, что приводит к гипергомоцистеинемии [115,116]. Аллель G *MTRR* rs1801394 снижает доступность S-аденозилметионина за счет уменьшения уровня активной метионинсинтазы. Распространенность мутантного варианта G довольно высока и составляет в мировой популяции 51,51% и 54,4% в европейской, однако в азиатской всего – 26,94% [117].

Онкологические заболевания. Аллель G *MTRR* rs1801394 за счет снижения уровня восстановленной метионинсинтазы индуцирует гипометилирование ДНК, тем самым модулируя риск онкологических заболеваний. Исследуя пациентов с колоректальным раком, M. Gunathilake и команда выявили, что более высокое потребление витамина B₂ было связано со значительно более низким риском развития колоректального рака (ОШ: 0,65; 95% ДИ: 0,51 – 0,82; p < 0,001). Носители по крайней мере 1 минорного аллеля *MTRR* rs1801394 показали значительно более высокий риск колоректального рака (ОШ: 1,43; 95% ДИ: 1,12 – 1,83, p = 0,02). У мужчин, гомозиготных по основному аллелю А *MTRR* rs1801394 и потребляющих больше витамина B₂, риск колоректального рака был значительно ниже (ОШ: 0,31; 95% ДИ: 0,18 – 0,54; p = 0,02) [107]. R. Kumawat и соавт. при изучении связи однонуклеотидных полиморфизмов в генах, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме фолиевой кислоты, с глиомой и менингиомой у представителей индийской популяции выявили значимое влияния полиморфизма *MTRR* rs1801394 на развитие вышеперечисленных состояний. Для *MTRR* A66G SNP основным генотипом в контрольной группе был AG (47,08%), за ним следовали AA (44,46%) и GG (12,46%). Однако у пациентов основным генотипом был AA (при глиоме 58,3%, при менингиоме 57,9%), за ним следовал генотип AG (при глиоме 40,7% и при менингиоме 42,1%) и генотип GG (при глиоме 0,9% и при менингиоме ни одного случая). У пациентов с гли-

омой наблюдалась значительная разница в распределении генотипов и аллельных частот по сравнению с контрольной группой по *MTRR* A66G (95% ДИ: 0,32–0,97, $p=0,039$). Вероятность развития глиомы при генотипе AG была на 44% ниже по сравнению с генотипом AA, а вероятность развития глиомы при аллеле G была на 37% ниже по сравнению с аллелем A (95% ДИ: 0,41–0,99, $p=0,045$) [118].

Внутриутробное развитие плода. Повышенный уровень гомоцистеина, вызванный нарушением работы фолатного цикла, в крови матери или в околоплодных водах по данным исследований коррелирует с развитием врождённого порока сердца у эмбриона. В исследовании Q.N. Guo и соавт. родители, у которых во время беременности были выявлены врожденные пороки сердца у плода, были разделены на две подгруппы: с дефектом межжелудочковой перегородки ($n = 21$) и без него ($n = 78$). Частота аллеля *MTRR* 66G была достоверно выше у родителей с дефектом межжелудочковой перегородки у плода, чем у родителей из контрольной группы (матери: 40,5% по сравнению с контрольными 21,9%, $p < 0,05$; отцы: 38,1% по сравнению с контрольными 21,1%, $p < 0,05$). Таким образом, аллель *MTRR* 66 G как у матери, так и у отца был независимым фактором риска врожденного порока сердца у плода (мать: ОШ = 2,421, 95% ДИ: 1,213–4,833; отец: ОШ = 2,308, 95% ДИ: 1,147–4,645; $p < 0,05$). Частота генотипа *MTRR* 66 GG была значительно выше у матерей с врожденным пороком сердца у плода (14,3% против 7,7% в контрольной группе, $p < 0,05$), а генотип GG в 9,571 раза повышает риск (ОШ = 9,571, 95% ДИ: 1,615–56,736, $p < 0,05$) развития врожденного порока сердца у плода по сравнению с генотипом CC [119].

Ишемическая болезнь сердца. Согласно результатам команды К.В. Timizheva гетерозиготы AG полиморфизма *MTRR* rs1801394 чаще встречались среди пациентов с ишемической болезнью сердца младше 65 лет ($p = 0,003$), а гомозиготы GG чаще встречались в группе пациентов с поздним рестенозом (12 месяцев после баллонной ангиопластики и установки стента). Молодые люди предрасположены к рестенозу, если они являются носителями генотипов DNMT3B rs1569686 TT или *MTRR* rs1801394 AG. Ранний рестеноз связан с го-

мозиготным генотипом MTHFR rs1801131 CC; поздний рестеноз чаще встречается у гомозигот MTR rs1805087 GG и DNMT3B rs1569686 TT. Результаты этого исследования могут быть использованы для комплексной оценки риска развития ишемического инсульта, определения оптимальной тактики и индивидуального подхода к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца до или после чрескожных коронарных вмешательств, включая лечение, снижающее уровень гомоцистеина у пациентов с гипергомоцистеинемией и высоким риском развития ишемического инсульта [108].

Полиморфизм гена транспортера фолатов (SLC19A1) A80G (His27Arg, rs1051266)

Ген *SLC19A1* (*RFC1*, *IFC1*) кодирует белок, который является транспортером фолата и регулирует внутриклеточную концентрацию фолиевой кислоты. Ген *SLC19A1* находится на 21-й хромосоме в положении 21q22.3 и содержит шесть экзонов. Белок, кодируемый геном *SLC19A1*, носит название фолатный транспортер 1 и содержит 591 аминокислоту, в норме регулирует поглощение и распределение фолиевой кислоты, захватывая ее с помощью мембранных везикул (механизм рецептор – опосредованного эндоцитоза). Данный механизм функционально связывает три компонента: рецептор фолата, фолатный транспортер 1 и протонный насос V-типа [120]. Транспортер *SLC19A1* в основном локализуется на апикальной мембране щеточной каёмки тощей кишки и толстой кишки и считается основным путём поглощения фолиевой кислоты в клетках млекопитающих [121]. *RFC1* rs1051266 содержит замену основания А в 80 положении на G, приводящую к замене аминокислоты гистидина на аргинин в 27 положении, что может влиять на регуляцию сплайсинга, регуляцию транскрипции и посттрансляционную модификацию [122].

Полиморфизм переносчика фолатов снижает концентрацию фолиевой кислоты внутри клетки, что, в целом, носит негативных характер, однако в определенных случаях может нести пользу. Так, например, *SLC19A1* rs1051266 способствует более быстрому ответу на химиотерапию антиметаболитами (метотрексат, фторурацил). Низкий уровень фолиевой кислоты может повысить способность образования комплекса, ингибирующего тимидилатсинтазу и деление клеток.

Исследование L. Huang и др. показало, что у людей с генотипом GG rs1051266 уровень фолиевой кислоты в плазме ниже, что способствует лучшей работе препаратов. В группе rs1051266 GG частота рецидивов составила 45,8% (11 из 24 пациентов) по сравнению с 19,4% (12 из 62 пациентов) в группе rs1051266 (GA/AA), $p = 0,013$. Также авторы обнаружили, что распространённый однонуклеотидный полиморфизм *SLC19A1* rs1051266 GG, который присутствовал у 29,9 % участников выборки, был связан с более высокой частотой быстрого ответа на схему FOLFIRI/mCapelIRI ($p = 0,019$) [121].

В исследовании M. Chatterjee и соавт. исследовалось влияние варианта гена rs1051266 80A>G в развитии синдрома Дауна у населения Восточной Индии. Было отмечено, что у пациентов с синдромом Дауна наблюдалась более частая встречаемость мутантного аллеля rs1051266 G ($p = 0,05$) [122].

Подводя итог данного раздела, важно сказать, что наличие неблагоприятных вариантов генов не означает 100% развитие патологических состояний. При отсутствии других провоцирующих факторов риска, таких как гиподинамия, несбалансированное питание, табакокурение, злоупотребление алкоголем и прочие, данные полиморфизмы могут себя не проявить, поскольку зачастую природа заболеваний многофакторна.

Ситуационные задачи

Задача 1. Пациентка А, 35 лет с диагнозом привычное невынашивание беременности обратилась к гинекологу по поводу прегравидарной подготовки. Ранее пациентке было выполнено молекулярно-генетическое исследование на выявление полиморфизма генов фолатного обмена.

Результаты генетического исследования: MTHFR-677TT, MTHFR-1298AA, MTR-2756AG, MTRR-66GG.

1. Какие дополнительные исследования необходимо назначить?
2. Какие рекомендации по коррекции фолатного обмена необходимо дать пациентке?

Задача 2. Пациент Ж. 72 лет, обратился в поликлинику к врачу терапевту с жалобами на общую слабость, повышенную утомляемость, головокружение, одышку, учащенное сердцебиение при физической нагрузке, снижение аппетита, тошноту, боли в животе. При осмотре отмечена иктеричность кожных покровов и склер, при пальпации нижний край печени выходит из-под реберной дуги на 2см. температура тела до 37,2С.

Клинический анализ крови: Hgb 78 г/л, RBC 2,8 млн/мкл, MCV 180 фл. при просмотре эритроцитов в мазке крови выявлена базофильная пунктация, тельца Жолли и кольца Кебота.

Биохимический анализ крови: билирубин общий 45,8 мкмоль/л, билирубин прямой 22,8 мкмоль/л, ЛДГ 650 Ед/л, АСТ 80 Ед/л, АЛТ 75 Ед/л. Гомоцистеин 38,4 мкмоль/л, витамин В12 600 пг/мл, фолиевая кислота 1,2 нг/мл

1. Необходимо поставить диагноз и назначить лечение пациенту.

Задача 3. Пациент С, 30 лет. Поступил в отделение нейрореанимации с диагнозом ОНМК. В анамнезе табакокурение, стаж курения 15 лет, 20 сигарет в день. В анамнезе ТГВ нижних конечностей.

Коагулограмма: АЧТВ 26 сек., фибриноген 6,2 г/л, МНО 0,9.

Биохимический анализ крови: АЛТ 40 Ед/л, АСТ 38 Ед/л, билирубин 19 мкмоль/л, холестерин общий 7,38 ммоль/л, холестерин ЛПВП 1,0ммоль/л, холестерин ЛПНП 4,7 ммоль/л, триглицериды 2,0 ммоль/л, гомоцистеин 69,7 мкмоль/л, фолиевая кислота 3,0 нг/мл.

1. Какие исследования в рамках персонифицированной медицины необходимо назначить пациенту?

Задача 4. В ходе профилактического обследования у пациента в общем анализе крови выявлен макроцитоз эритроцитов.

1. Какие дополнительные исследования можно рекомендовать для постановки диагноза?

Задача 5. Назовите аналит, вызывающий наибольший повреждающий эффект по сравнению с гомоцистеином. Процесс, приводящий к каспаз-независимой гибели клеток эндотелия, формированию неоангиогенов.

Задача 6. Опишите возможный вариант экзайтотоксического влияния гомоцистеина на лейкоциты и нейроны.

Тестовые задания

1. Для мегалобластных анемий характерны следующие изменения в общем анализе крови

- a) макроцитоз, анизоцитоз, пойкилоцитоз, гиперхромия, базофильная пунктация эритроцитов, тельца Жолли и кольца Кебота
- b) микроцитоз, гипохромия, сниженная концентрация феррина, сывороточного железа
- c) микроцитоз, нормохромия, ретикулоцитоз

2. Причины нарушения фолатного обмена

- a) алиментарная недостаточность
- b) полиморфизм генов фолатного обмена
- c) нарушение всасывания витаминов группы В
- d) прием препаратов, влияющих на метаболизм витаминов группы В
- e) все перечисленное

3. Полиморфизм каких генов влияет на фолатный обмен?

- a) ацетальдегиддегидрогеназа
- b) метилентетрагидрофолатредуктаза
- c) N-ацетилтрансфераза
- d) алкогольдегидрогеназа

4. Частым проявлением гипергомоцистеинемии является

- a) привычное невынашивание беременности
- b) мегалобластная анемия
- c) сосудистые нарушения
- d) все перечисленное

5. Гомоцистеин обезвреживается в ходе реакции

- a) реметилирования
- b) окисления
- c) восстановления
- d) конъюгации

6. Нарушения фолатного обмена могут возникать при

- a) недостатке витаминов
- b) полиморфизме ферментов
- c) нарушении работы белков-переносчиков
- d) все перечисленное

7. К чему приводит полиморфизм генов фолатного обмена?

- a) алкоголизм
- b) снижение активности ферментов фолатного цикла
- c) почечная недостаточность
- d) деменция

8. Гипергомоцистеинемия – это

- a) увеличение концентрации общего гомоцистеина в плазме крови выше допустимых пределов
- b) увеличение концентрации мутантного гомоцистеина в плазме крови выше допустимых пределов
- c) увеличение отношения свободного гомоцистеина к связанному
- d) увеличение отношения связанного гомоцистеина к свободному

9. Допустимые значения гомоцистеина у детей

- a) менее 5 мкмоль/л
- b) менее 10 мкмоль/л
- c) менее 15 мкмоль/л
- d) менее 20 мкмоль/л

10. Допустимые значения гомоцистеина у взрослых

- a) менее 5 мкмоль/л
- b) менее 10 мкмоль/л
- c) менее 15 мкмоль/л
- d) менее 20 мкмоль/л

11. У мужчин уровень гомоцистеина в плазме в среднем на ... мкмоль/л выше, чем у женщин репродуктивного возраста

- a) 1
- b) 2
- c) 5
- d) 10

12. Гипергомоцистеинемия легкой степени тяжести характеризуется уровнем гомоцистеина

- a) до 10 мкмоль/л
- b) от 11 до 30 мкмоль/л
- c) 31-100 мкмоль/л
- d) более 100 мкмоль/л

13. Гипергомоцистеинемия средней степени тяжести характеризуется уровнем гомоцистеина

- a) до 10 мкмоль/л
- b) от 11 до 30 мкмоль/л
- c) 31-100 мкмоль/л
- d) более 100 мкмоль/л

14. Гипергомоцистеинемия тяжелой степени характеризуется уровнем гомоцистеина

- a) до 10 мкмоль/л
- b) от 11 до 30 мкмоль/л
- c) 31-100 мкмоль/л
- d) более 100 мкмоль/л

15. Нормальным считается уровень гомоцистеина

- a) до 10 мкмоль/л
- b) от 11 до 30 мкмоль/л
- c) 31-100 мкмоль/л
- d) более 100 мкмоль/л

16. Причины гипергомоцистеинемии

- a) наследственный дефект цистатион-синтазы
- b) дефицит витамина К
- c) дефицит железа
- d) наследственный дефект гомоген-трансферазы

17. Выберите верное утверждение

- a) гомоцистеин поступает в организм человека с термически необработанной пищей

- b) гомоцистеин биосинтезируется из метионина в многостадийном процессе
- c) в течении жизни уровень гомоцистеина постепенно снижается
- d) у мужчин уровень гомоцистеина обычно ниже, чем у женщин

18. Какой фермент принимает участие в синтезе гомоцистеина из метионина?

- a) Аденозилгомоцистеиназа
- b) Аденозиндезаминаза
- c) Нуклеотидаза
- d) Тимидинсинтаза

19. Какой фермент принимает участие в реметилировании гомоцистеина в метионин?

- a) Метионинсинтаза
- b) Убиквитиназа
- c) Гомоцистеинтрансфераза
- d) Редуктаза

20. Причиной каких нарушений течения беременности является гипергомоцистеинемия?

- a) Преэклампсия
- b) Синдром Эдвардса
- c) Синдром Патау
- d) Болезнь Паркинсона

21. Для профилактики пороков развития нервной трубки плода применяют

- a) назначение фолиевой кислоты
- b) солнечные ванны
- c) назначение гепаринов
- d) рутинная профилактика не показана

22. Метилирование ДНК в зоне промотора гена приводит к

- a) подавлению экспрессии гена
- b) увеличению экспрессии гена
- c) не влияет на уровень экспрессии гена

23. К эпигенетической регуляции геном относят

- a) нонсенс-мутации
- b) метилирование ДНК
- c) абберации
- d) frame shift мутации

24. «Пенистая клетка» – это

- a) макрофаг, переполненный жировыми включениями.
- b) эпителиальная клетка с прикрепленными к их поверхности бактериями
- c) зрелый нейтрофил

25. Признаки мегалобластной анемии

- a) микроцитоз
- b) снижение RBC
- c) увеличение сывороточного уровня B_{12}

26. Признаки железодефицитной анемии

- a) макроооциты
- b) увеличение RBC
- c) увеличение сывороточного уровня фолиевой кислоты
- d) микроцитоз

27. Маркером анемии хронических заболеваний является

- a) гепсидин
- b) гомоцистеин
- c) метионин
- d) цистеин

28. Уровень гомоцистеина в сыворотке крови можно определить

- a) методом ИФА
- b) методом ПЦР в режиме реального времени
- c) бактериологическим методом
- d) методом кашлевых пластинок

29. В каких случаях предпочтительнее назначить активный метаболит фолата, а не монопрепарат фолиевой кислоты?

- a) Полиморфизм гена FGB: 455 G>A (A/A гомозиготный вариант)
- b) Полиморфизм гена MTHFR 677 C>T (T/T гомозиготный вариант)
- c) Полиморфизм гена ITGB3: 1565 T>C (C/C гомозиготный вариант)

30. Состояние гипергомоцистемии вызывает

- a) гипокоагуляцию
- b) гиперкоагуляцию
- c) не влияет на свертывающую способность крови

31. Основная форма гомоцистеина, присутствующая в кровотоке

- a) свободный
- b) связанный с альбумином
- c) дисульфида цистеинил гомоцистеин
- d) окисленная форма

32. Какие клетки являются наиболее активными «поставщиками» гомоцистеина в плазму крови?

- a) Нейроны
- b) Эпителиоциты
- c) Энтероциты
- d) Активно пролиферирующие клетки

33. Транссульфурация гомоцистеина происходит в

- a) поджелудочной железе и тонком кишечнике
- b) почках
- c) печени
- d) легких

34. При участии какого фермента образуется гомоцистеин?

- a) Метионаденозилтрансфераза
- b) Аденозилгомоцистииназа
- c) Цитинозил-5-метил трансфераза
- d) Метионин-синтаза

35. В клетках каких органов может происходить фолатнезависимое реметилирование и транссульфурация гомоцистеина?

- a) Эндотелиоциты
- b) Тироциты
- c) Энтероциты
- d) Гепатоциты и клетки почек

36. Окислительный стресс не вызывает развитие

- a) эндотелиальной дисфункции
- b) увеличение синтеза адгезивных молекул и факторов роста
- c) инактивацию апоптоза
- d) усиление агрегации тромбоцитов и тромбообразование

37. Гомоцистеинилирование по остаткам лизина осуществляется

- a) цистатионом
- b) диметиларгинином
- c) цистеинил гомоцистеином
- d) гомоцистеин тиолактоном

38. Наличие аутоантител к N-гомоцистеин-альбумину является независимым предиктором

- a) раннего развития ИБС
- b) тиреоидита
- c) опухолевого процесса
- d) язвенного колита

39. При гипергомоцистеинемии происходит увеличение прокоагулянтной активности плазмы крови за счет

- a) повышения активности антитромбина III
- b) подавления активации V фактора
- c) повышения числа рецепторов для активатора тканевого плазминогена
- d) подавления экспрессии поверхностного тромбомодулина и активации протеина C

40. Эндотелиальная дисфункция связана с

- a) нарушением процесса транссульфулирования

- b) снижением продукции и/или биодоступности NO
- c) снижением синтеза эндотелина-1
- d) депрессией NMDA-рецепторов

41. Механизм пагубного действия гомоцистеина на функции мозга

- a) гипометилирование ДНК
- b) депрессия NMDA-рецепторов
- c) гипофосфорилирование
- d) блокирование апоптоза

42. Основные симптомы дефицита витамина B₆ не включают

- a) иммунодефицитное состояние
- b) снижение когнитивной функции
- c) деменцию
- d) вегетативную дисфункцию

43. Для активности фермента метионинсинтазы необходим

- a) тетрагидрофолат
- b) 5-метилтетрагидрофолат
- c) метенилтетрагидрофолат
- d) фолацин

44. Какую роль играет витамин B₁₂ в обмене гомоцистеина?

- a) Является донором метильной группы
- b) Является донором сульфидной группы
- c) Является кофактором фермента метионинсинтазы
- d) Является переносчиком одноуглеродного фрагмента

45. Какие формы витамина B₁₂ используются в фармацевтических препаратах?

- a) Диметилбензимидазол
- b) Коррин
- c) Аденозилкобаламин
- d) Цианокобаламин

46. Причиной макроцитоза служит

- a) блокирование NMDA-рецепторов
- b) свободно-радикальное окисление
- c) активация прокаспазы 8
- d) нарушение синтеза ДНК

47. Наиболее эффективным тестом оценки дефицита витамина В₁₂ является

- a) общее содержание витамина в сыворотке крови
- b) уровень гомоцистеина в плазме крови
- c) общий анализ крови
- d) уровень транскобаламина

48. Основными пищевыми источниками метионина являются

- a) мясо, рыба, яйца, молочные продукты
- b) бобовые, сухофрукты, арахис
- c) шпинат, листовой салат, листовая горчица
- d) бананы, изюм, манго

49. По какой причине дефицит холина приводит к гипергомоцистеинемии?

- a) Нарушается процесс транссульфурирования
- b) Холин является метильным донором
- c) Холин является кофактором фермента цистатионин-синтазы
- d) Блокируется фермент метилентетрагидрофолатредуктаза

50. В качестве кофермента цистатионинсинтаза содержит

- a) холин
- b) бетаин
- c) витамин В₆
- d) ниацин

Иллюстрированный обзор

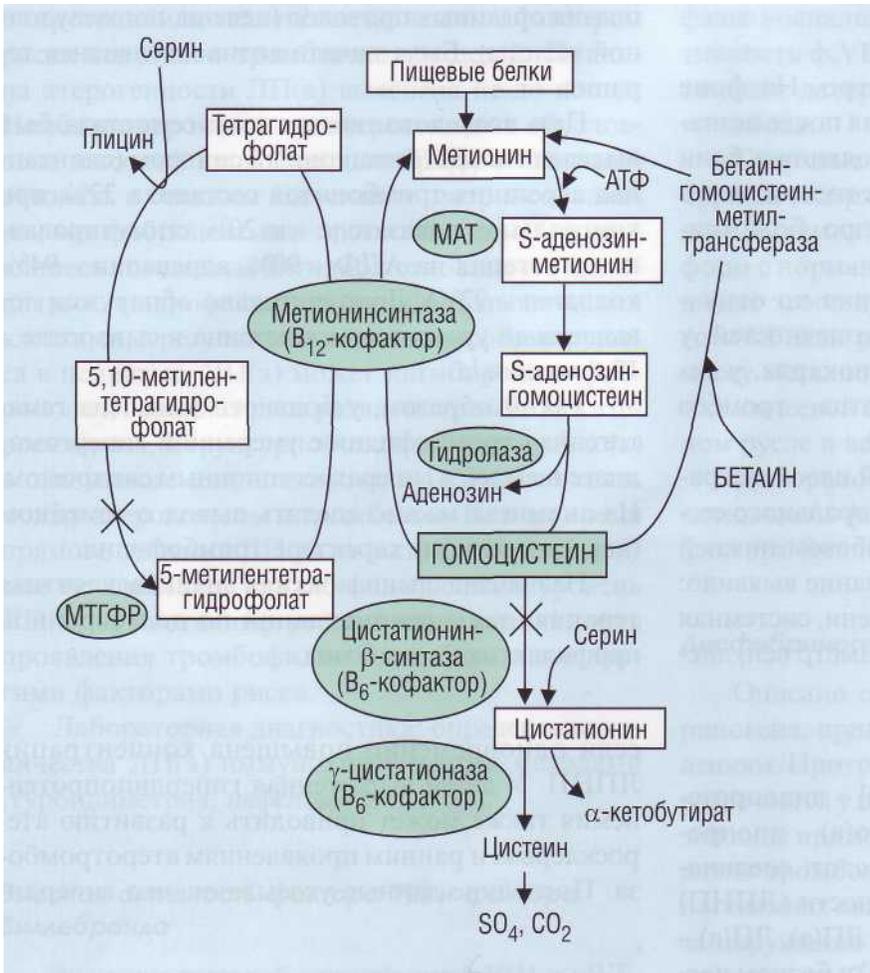


Рис. 7. Метаболизм гомоцистеина в организме
(<https://studfile.net/preview/9879410/page:75/>)



Рис. 8. Фолатный цикл и обмен гомоцистеина (<https://autosprite.ru/foto/gomotsistein-folievaya>)



Рис. 9. Тарелка и пирамида оптимального соотношения продуктов дневного рациона (рекомендации ВОЗ) (Методические рекомендации «Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» (утв. Министерством Здравоохранения 22 октября 2019 г.)

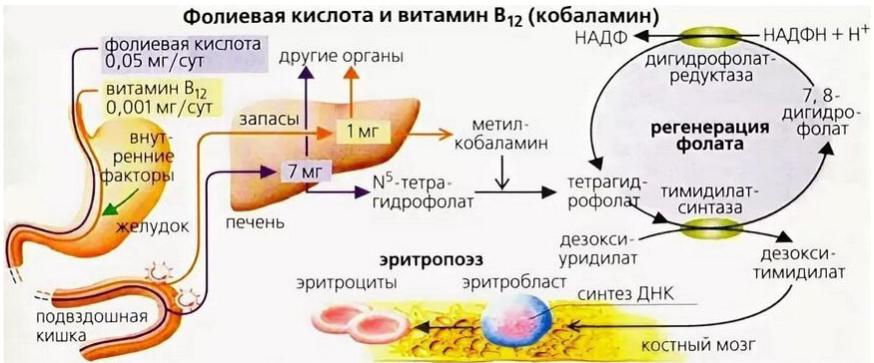


Рис. 10. Значение фолиевой кислоты и кобаламина в организме (<https://dzen.ru/a/XFGEzsRzuACtInhC>)



Рис. 11. Продукты, показанные при повышенном уровне гомоцистеина (<https://mymammy.info/planirovanie/16-gomotsistein-pri-planirovanii-beremennosti.html>)



Рис. 12. Средиземноморская диета, богатая фолиевой кислотой (<https://br.pinterest.com/pin/316377942545851662/>)



Рис. 13. Токсичные вещества, входящие в состав сигареты
 (<https://forumsamogon.ru/kurenie-tabak-nikotin-sigarety-interesnye-fakty/>)



Рис. 14. Способы доставки никотина в организм (варианты табакокурения)
 (https://vk.com/wall-117728204_1969)

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА



Рис. 15. Влияние курения на организм человека
(<https://minzdrav.sakha.gov.ru/news/front/view/id/3343312>)

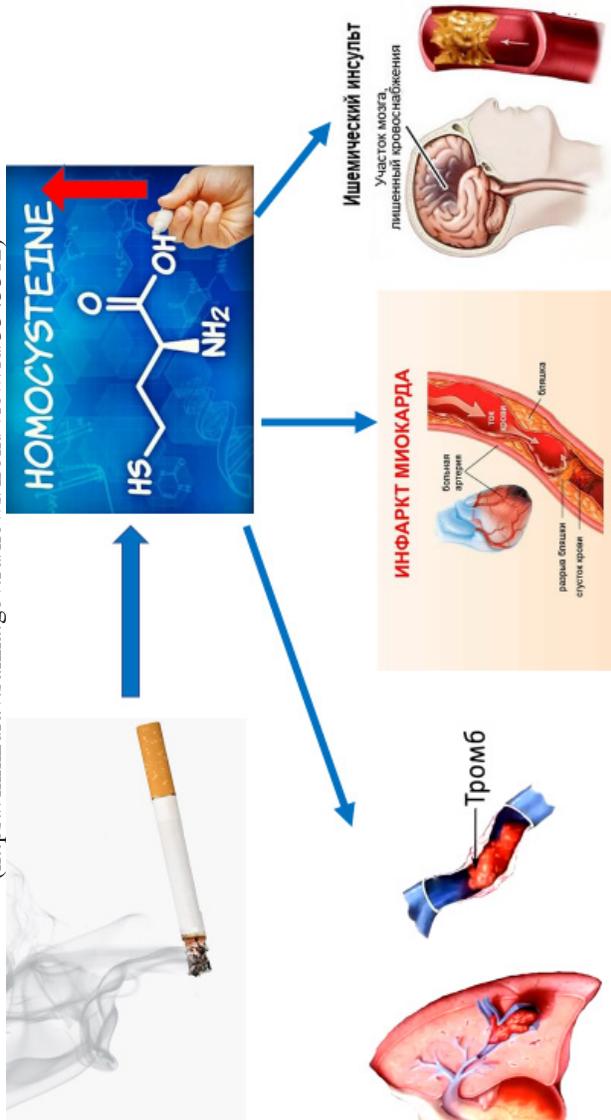


Рис. 16. Влияние табакокурения на уровень гомоцистеина
(<https://all-ab-health10.livjournal.com/4864.html>)

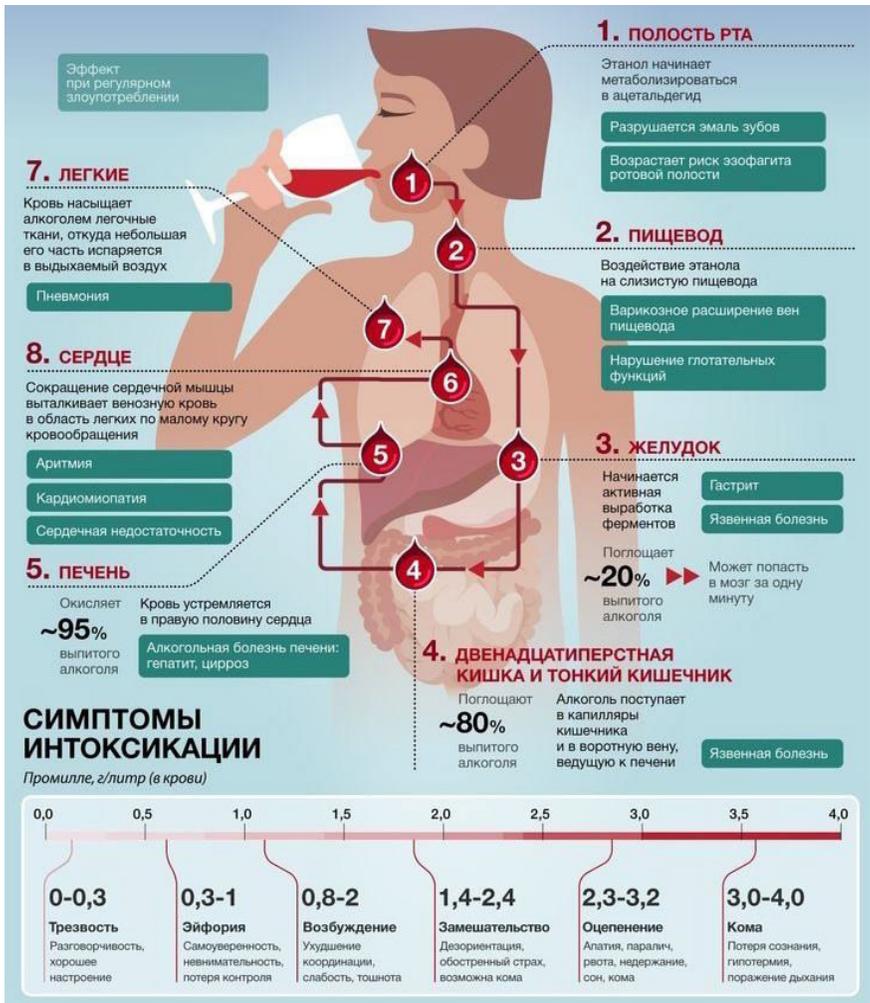


Рис. 17. Влияние алкоголя на организм человека
 (<https://vk.com/wall-20845118028010>)



Рис. 18. Влияние алкоголя на биодоступность витаминов (<https://playbookpro.ru/photo/pyut-li-vitaminij-s-antibiotikami>)



Рис. 19. Влияние полиморфизма гена MTHFR на беременность (<https://womanhall.ru/polimorfizm/gena/mthfr/>)

Рак молочной железы (РМЖ)

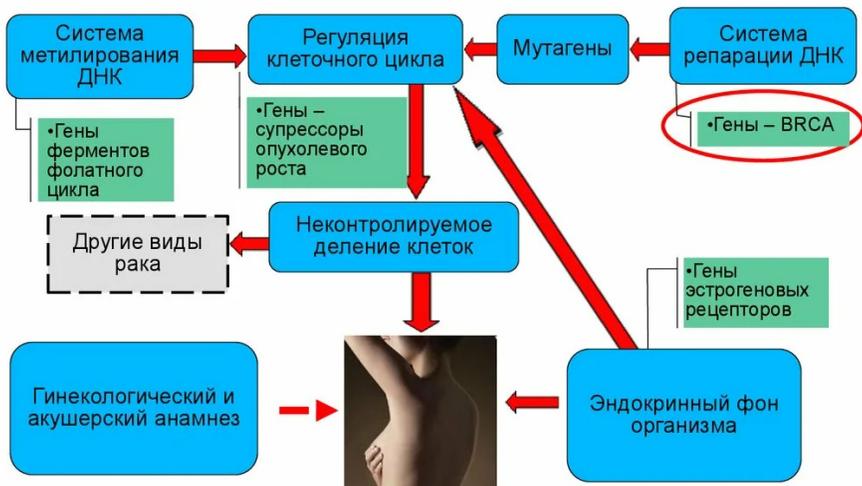


Рис. 20. Влияние полиморфизма генов ферментов фолатного цикла на онкологические заболевания (<https://mutatsii-folatnogo-tsikla.rukamisami.ru/>)

Библиографический список

1. Ларина Т.Н., Супрун С.В. Фолатный цикл: патогенетические механизмы осложнений беременности (литературный обзор) // Бюл. физ. и пат. дых.. 2018. №70. С. 113-120
2. Вайнер А.С., Жечев Д.А., Кечин А.А. и др. Метаболизм фолатов и врожденные аномалии развития // МиД. 2011. №2. С 3-10
3. Иванов А.М., Гильманов А.Ж., Малютина Н.Н. и др. Полиморфизм генов фолатного цикла как фактор риска формирования гипергомоцистеинемии // Анализ риска здоровью. 2020. №4. С. 137-146
4. Пристром А.М. Роль фолатов в сердечно-сосудистой профилактике: современное состояние проблемы // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2020 №1 –С.62-77
5. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. и др. Гомоцистеин и риск нефроцереброваскулярных заболеваний// The scientific heritage 2020; 50: 29-35
6. Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Фолатный цикл: обзор и практические рекомендации по интерпретации генетических тестов// Медицинская генетика, Научные обзоры 2015 том 14, №11. – С. 3-8.
7. Васильев А. Г., Морозова К. В., Брус Т.В. и др. Роль нарушений обмена гомоцистеина в патологических процессах // Российские биомедицинские исследования. 2022. №1. С 44-59
8. Пазиненко К.А., Чучкова Н.Н., Сметанина М.В. и др. Динамика биохимических и цитологических показателей крови крыс при моделировании хронической алиментарной метионин-обусловленной гомоцистеинемии // Биомедицина. 2021. №2. С46-57
9. Нечаева Г. И., Друк И.В., Лялюкова А.С. и др. Современное понимание клинического значения гипергомоцистеинемии: акцент на сахарный диабет // Лечащий врач 2017 №9 С58-67
10. Северин, Е. С. Биохимия: учебник / под ред. Е. С. Северина. – 5-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР- Медиа, 2019. – 768 с. – ISBN 978-5-9704-4881-6.
11. Новогородская Я.И., Дорошенко Е.М., Курбат М.Н. Эффекты гипергомоцистеинемии на показатели пула низкомолекулярных серосодержащих соединений в печени крыс // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2020. №2. С 11-16

12. Захарова И.Н., Бережная И.В., Сгибнева А.И. Дефицит холина в организме, клинические проявления и отдаленные последствия // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2022. №1. С 66-71

13. Каражанова Л.К., Жунуспекова А.С. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы) // Наука и здравоохранение. 2016. №4. С129-144

14. Сабирова А.В., Волосников Д.К., Долинина А.Ф. и др. Гомоцистеинемия – маркер мультифакториальных заболеваний детского возраста // Педиатрический вестник Южного Урала. 2021. №1. С 57-67

15. Давыдкин И. Л., Мордвинова Е. В., Кузьмина Т. П. и др. Роль метаболизма гомоцистеина в развитии эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у больных множественной миеломой // РКЖ. 2021. №S4. С 65-71

16. Камилова И.К., Миклин О.П., Гудзь О.В. и др. Коррекция фолатного статуса – проблемы и перспективы в Российской Федерации // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2019. №3 (25). С 120-128

17. Азизова Р.Б., Охунова Д.Г. Эффективность метилкобаламина в метаболической терапии диабетической полинейропатии // Междунар. неврол. журн.; МНЖ. 2018. №4 (98). С 59-63

18. Карамнова Н.С., Измайлова О.В., Швабская О.Б. и др. Растительные диеты: здоровье человека и планеты. Профилактическая медицина. 2022;25(11):113-123. <https://doi.org/10.17116/profmed202225111113>

19. Драпкина О. М., Карамнова Н. С., Максимов С. А. и др. Вегетарианские рационы: распространенность в российской популяции, региональные акценты и ассоциации с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты эпидемиологических исследований ЭССЕ-РФ, ЭССЕ-РФ2 и ЭССЕ-РФ3. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3794. doi:10.15829/1728-8800-2023-3794. EDN PRDHTE

20. Vecchio MG, Paramesh EC, Paramesh H et al. Types of food and nutrient intake in India: a literature review. Indian J Pediatr. 2014 Sep;81 Suppl 1:17-22. doi: 10.1007/s12098-014-1465-9. Epub 2014 Jun 15. PMID: 24928105.

21. Green R, Milner J, Joy EJ et al. Dietary patterns in India: a systematic review. Br J Nutr. 2016 Jul;116(1):142-8. doi: 10.1017/

S0007114516001598. Epub 2016 May 5. PMID: 27146890; PMCID: PMC4890343.

22. Рождественская Л. Н., Романенко С. П., Чугунова О. В. Перспективы нутриентного профилирования для профилактики заболеваний и укрепления здоровья // Индустрия питания / Food Industry. 2023. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivy-nutrientnogo-profilirovaniya-dlya-profilaktiki-zabolevaniy-i-ukrepleniya-zdorovya> (дата обращения: 07.12.2024).

23. Diab A, Dastmalchi LN, Gulati M et al. A Heart-Healthy Diet for Cardiovascular Disease Prevention: Where Are We Now? *Vasc Health Risk Manag.* 2023 Apr 21;19:237-253. doi: 10.2147/VHRM.S379874. PMID: 37113563; PMCID: PMC10128075.

24. Покида А.Н., Зыбуновская Н.В. Культура питания российского населения (по результатам социологического исследования). *Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО.* 2022;(2):13-22. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-2-13-22>

25. Шмандина К.В., Бритова А.А. Гигиеническая оценка состояния питания студентов младших курсов Института медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого // *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования.* 2023. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gigienicheskaya-otsenka-sostoyaniya-pitaniya-studentov-mladshih-kursov-instituta-meditsinskogo-obrazovaniya-novgorodskogo> (дата обращения: 07.12.2024).118-121

26. Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Фолиевая кислота и ее роль в женской репродукции // *Гинекология.* 2014. №4. С 17-23

27. Шалджян А.Л., Варданян Г.С., Саарян А.В. и др. Возможные биохимические механизмы, вовлеченные в благотворные и побочные эффекты фолатов // *Ожирение и метаболизм.* 2016. №3. С 9-14

28. Морозов А. М., Минакова Ю. Е., Протченко И. Г. Влияние микрофлоры на синтез витаминов (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий.* 2019. № 6. С. 167–172. DOI:10.24411/2075-4094-2019-16575.

29. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253 -21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» от 22 июля 2021 г.

30. Фолиеводефицитная анемия. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения России. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/540_2

31. Михайлюкова В.А. Идеальный фолат: миф или реальность? // Доктор.Ру. 2020. №8. С 55-60

32. Dolin C.D., Deierlein A.L., Evans M.I. Folic Acid Supplementation to Prevent Recurrent Neural Tube Defects: 4 Milligrams Is Too Much. *Fetal Diagn Ther.* 2018;44(3):161–165. DOI: 10.1159/000491786

33. Кононова И.Н., Карева Е.Н., Доброхотова Ю.Э. Активный метаболит 4-го поколения фолиевой кислоты quatrefolic® и микронизированное микроинкапсулированное железо lipofer®: инновационные подходы в восполнении дефицита фолиевой кислоты и железа у женщин // РМЖ. Мать и дитя. 2022. №1. С 18-27

34. Салимова З.Д., Додхоева М.Ф. Обмен фолатов у беременных женщин // Вестник Авиценны. 2022. №4. С 502-513

35. Александрова Л. А., Субботина Т. Ф., Жлоба А. А. Взаимосвязь дефицита фолатов, гипергомоцистеинемии и метаболизма глутатиона у больных артериальной гипертензией // АГ. 2020. №6. С 656-664

36. Шилова А.Н., Шкода О.С., Ломиворотов В.В. и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов метаболизма фолиевой кислоты с риском развития рака лёгкого, рака предстательной железы, рака молочной железы и рака матки // Российский онкологический журнал. 2017. №4. С 203-208

37. Пустотина О.А. Достижения и риски применения фолатов вне и во время беременности // МС. 2015. №9. С 92-99

38. Altaf R, Gonzalez I, Rubino K et al. Folate as adjunct therapy to SSRI/SNRI for major depressive disorder: Systematic review & meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2021 Sep;61:102770. doi: 10.1016/j.ctim.2021.102770. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34450256.

39. Kruman II, Kumaravel TS, Lohani A et al. Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2002 Mar 1;22(5):1752-62. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-05-01752.2002. PMID: 11880504; PMCID: PMC6758871.

40. Zwart NRK, Franken MD, Tissing WJE et al. Folate, folic acid, and chemotherapy-induced toxicities: A systematic literature review.

Crit Rev Oncol Hematol. 2023 Aug;188:104061. doi: 10.1016/j.critrevonc.2023.104061. Epub 2023 Jun 21. PMID: 37353179.

41. Шульпекова Н.В., Белая Ж.Е., Галстян Г.Р. Роль витамина В в физиологии и при эндокринопатиях // Клиническая медицина. 2021. №9-10 С 509-520

42. Albert M.J., Mathan V.I., Baker S.J. Vitamin B12 synthesis by human small intestinal bacteria. Nature. 1980;283(5749):781–782. DOI: 0.1038/283781A0

43. Перешеин А. В., Кузнецова С. В., Потемина Т. Е. Дефицит кобаламина и патогенез неврологических нарушений // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2021. №6 (54). С 21-32

44. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Шульпекова Ю.О., Андреев Е.А. Неврологические расстройства при дефиците витамина в12 // Медицинские новости. 2020. №2 (305). С 39-44

45. Воробьева О.В. Окислительный стресс – целевая мишень для профилактики и лечения спорадической церебральной микроангиопатии, ассоциированной с возрастом и/или артериальной гипертензией // Нервные болезни. 2020. №2. С 80-84

46. Серёгин В.И., Артемьева Г.Б., Якушин С.С. Региональная медико-просветительская антитабачная акция как элемент популяционной стратегии отказа от курения // Социальные аспекты здоровья населения. 2022. №6. С 2-35

47. Халтаев Н. Г., Аксельрод С. В. Как достичь целей устойчивого развития оон в области неинфекционных заболеваний к 2030 году, по данным исследований в 49 странах // ОЗ. 2021. №3. С 13-24

48. Ravi K, Indrapriyadharshini K, Madankumar PD. Application of Health Behavioral Models in Smoking Cessation – A Systematic Review. Indian J Public Health. 2021 Apr-Jun;65(2):103-109. doi: 10.4103/ijph.IJPH_1351_20. PMID: 34135176.

49. Rana K, Goel S, Prinja S. Effect of tobacco taxation on smoking prevalence and smoking-attributable deaths in India. Indian J Public Health. 2023 Apr-Jun;67(2):278-283. doi: 10.4103/ijph.ijph_93_22. PMID: 37459025.

50. Чурсина Е. М., Послед Т. Е., Лобанов М. Е. Влияние курения электронных сигарет и вейпов на состояние здоровья подростков // Российский педиатрический журнал. 2024. №S2. С 73-74.

51. Banks E, Yazidjoglou A, Brown S, Nguyen M, Martin M, Beckwith K, Daluwatta A, Campbell S, Joshy G. Electronic cigarettes and health outcomes: umbrella and systematic review of the global evidence. *Med J Aust.* 2023 Apr 3;218(6):267-275. doi: 10.5694/mja2.51890. Epub 2023 Mar 20. PMID: 36939271; PMCID: PMC10952413.

52. Kakodkar PV, Bansal SS. Hookah smoking: characteristics, behavior and perceptions of youth smokers in pune, India. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(7):4319-23. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.7.4319. PMID: 23991996.

53. Kuk AE, Bluestein MA, Chen B, Harrell M, Spells CE, Atem F, Pérez A. The Effect of Perceptions of Hookah Harmfulness and Addictiveness on the Age of Initiation of Hookah Use among Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Youth. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Apr 21;19(9):5034. doi: 10.3390/ijerph19095034. PMID: 35564430; PMCID: PMC9105245.

54. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А. Взаимосвязь курения и уровня маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью // КВТиП. 2018. №5. С 11-16

55. Фефелова Е. В., Измestьев С. В., Терешков П. П., Цыбиков Н. Н., Дутова А. А., Бямбаагийн Ариунсана, Бородулина И. И. К патогенезу формирования гомоцистеином дисфункции эндотелия у никотинозависимых лиц // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. №5 С 184-188

56. Лебедева А.Ю., Михайлова К.В. Гипергомоцистеинемия: современный взгляд на проблему // РКЖ. 2006. №S. С 149-157

57. Абдувахопова Н.Р. Нарушения в системе гемостаза при гипергомоцистеинемии // Экономика и социум. 2022. №1-1 (92). С 266-269

58. Haj Mouhamed D, Ezzaher A, Neffati F, Douki W, Najjar MF. Effect of cigarette smoking on plasma homocysteine concentrations. *Clin Chem Lab Med.* 2011 Mar;49(3):479-83. doi: 10.1515/CCLM.2011.062. Epub 2010 Dec 14. PMID: 21143017.

59. Kim DB, Oh YS, Yoo KD, Lee JM, Park CS, Ihm SH, Jang SW, Shim BJ, Kim HY, Seung KB, Rho TH, Kim JH. Passive smoking in never-smokers is associated with increased plasma homocysteine levels. *Int Heart J.* 2010 May;51(3):183-7. doi: 10.1536/ihj.51.183. PMID: 20558908.

60. Venn A, Britton J. Exposure to secondhand smoke and biomarkers of cardiovascular disease risk in never-smoking adults. *Circulation.* 2007

Feb 27;115(8):990-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.648469. Epub 2007 Feb 12. PMID: 17296856.

61. Kummer CM, Moreno LM, Wilcox AJ, Romitti PA, DeRoo LA, Munger RG, Lie RT, Wehby GL. Passive Smoke Exposure as a Risk Factor for Oral Clefts-A Large International Population-Based Study. *Am J Epidemiol.* 2016 May 1;183(9):834-41. doi: 10.1093/aje/kwv279. Epub 2016 Apr 3. PMID: 27045073; PMCID: PMC4851990.

62. «Алкоголь. ВОЗ» – [Электронный ресурс] – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/alcohol> (дата обращения: 19.04.2055)

63. MacKillop J, Agabio R, Feldstein Ewing SW et al. Hazardous drinking and alcohol use disorders. *Nat Rev Dis Primers.* 2022 Dec 22;8(1):80. doi: 10.1038/s41572-022-00406-1. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers.* 2024 Sep 20;10(1):69. doi: 10.1038/s41572-024-00561-7. PMID: 36550121; PMCID: PMC10284465.

64. Parry CD, Patra J, Rehm J. Alcohol consumption and non-communicable diseases: epidemiology and policy implications. *Addiction.* 2011 Oct;106(10):1718-24. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03605.x. PMID: 21819471; PMCID: PMC3174337.

65. Molina PE, Gardner JD, Souza-Smith FM et al. Alcohol abuse: critical pathophysiological processes and contribution to disease burden. *Physiology (Bethesda).* 2014 May;29(3):203-15. doi: 10.1152/physiol.00055.2013. PMID: 24789985; PMCID: PMC4046814.

66. Ratna A, Mandrekar P. Alcohol and Cancer: Mechanisms and Therapies. *Biomolecules.* 2017; 7(3):61. <https://doi.org/10.3390/biom7030061>

67. van den Berg H, van der Gaag M, Hendriks H. Influence of lifestyle on vitamin bioavailability. *Int J Vitam Nutr Res.* 2002 Jan;72(1):53-9. doi: 10.1024/0300-9831.72.1.53. PMID: 11887754.

68. Lumeng L, Li TK. Vitamin B6 metabolism in chronic alcohol abuse. Pyridoxal phosphate levels in plasma and the effects of acetaldehyde on pyridoxal phosphate synthesis and degradation in human erythrocytes. *J Clin Invest.* 1974 Mar;53(3):693-704. doi: 10.1172/JCI107607. PMID: 4359937; PMCID: PMC333049

69. Medici V, Peerson JM, Stabler SP et al. Impaired homocysteine transsulfuration is an indicator of alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2010

Sep;53(3):551-7. doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.029. Epub 2010 May 31. PMID: 20561703; PMCID: PMC2923260.

70. Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I et al. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 17;20(4):867. doi: 10.3390/ijms20040867. PMID: 30781581; PMCID: PMC6412520.

71. Gibson A, Woodside JV, Young IS et al. Alcohol increases homocysteine and reduces B vitamin concentration in healthy male volunteers--a randomized, crossover intervention study. *QJM.* 2008 Nov;101(11):881-7. doi: 10.1093/qjmed/hcn112. Epub 2008 Sep 12. PMID: 18790817; PMCID: PMC2572692

72. Halsted CH, Villanueva JA, Devlin AM et al. Metabolic interactions of alcohol and folate. *J Nutr.* 2002 Aug;132(8 Suppl):2367S-2372S. doi: 10.1093/jn/132.8.2367S. PMID: 12163694.

73. Wani NA, Hamid A, Kaur J. Alcohol-associated folate disturbances result in altered methylation of folate-regulating genes. *Mol Cell Biochem.* 2012 Apr;363(1-2):157-66. doi: 10.1007/s11010-011-1168-8. Epub 2011 Dec 7. PMID: 22147198.

74. Butts M, Sundaram VL, Murughiyan U et al. The Influence of Alcohol Consumption on Intestinal Nutrient Absorption: A Comprehensive Review. *Nutrients.* 2023 Mar 24;15(7):1571. doi: 10.3390/nu15071571. PMID: 37049411; PMCID: PMC10096942.

75. Ji C, Kaplowitz N. Hyperhomocysteinemia, endoplasmic reticulum stress, and alcoholic liver injury. *World J Gastroenterol.* 2004 Jun 15;10(12):1699-708. doi: 10.3748/wjg.v10.i12.1699. PMID: 15188490; PMCID: PMC4572253.

76. Rajdl D, Racek J, Trefil L et al. Effect of Folic Acid, Betaine, Vitamin B₆, and Vitamin B12 on Homocysteine and Dimethylglycine Levels in Middle-Aged Men Drinking White Wine. *Nutrients.* 2016 Jan 12;8(1):34. doi: 10.3390/nu8010034. PMID: 26771632; PMCID: PMC4728648.

77. Zibold J, von Livonius B, Kolarova H et al. Vitamin B12 in Leber hereditary optic neuropathy mutation carriers: a prospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Aug 9;17(1):310. doi: 10.1186/s13023-022-02453-z. PMID: 35945620; PMCID: PMC9361590.

78. Vatsalya V, Gala KS, Hassan AZ et al. Characterization of Early-Stage Alcoholic Liver Disease with Hyperhomocysteinemia and Gut Dysfunction

and Associated Immune Response in Alcohol Use Disorder Patients. *Biomedicines*. 2020 Dec 24;9(1):7. doi: 10.3390/biomedicines9010007. PMID: 33374263; PMCID: PMC7823569.

79. Auta J, Zhang H, Pandey SC et al. Chronic Alcohol Exposure Differentially Alters One-Carbon Metabolism in Rat Liver and Brain. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017 Jun;41(6):1105-1111. doi: 10.1111/acer.13382. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28369960; PMCID: PMC5494979.

80. Choi SH, Choi-Kwon S, Kim MS et al. Poor nutrition and alcohol consumption are related to high serum homocysteine level at post-stroke. *Nutr Res Pract*. 2015 Oct;9(5):503-10. doi: 10.4162/nrp.2015.9.5.503. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26425280; PMCID: PMC4575963.

81. Huang Y, Su T, Duan Q et al. Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase rs1801133 Gene Polymorphism with Cancer Risk and Septin 9 Methylation in Patients with Colorectal Cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2024 Jun;55(2):778-786. doi: 10.1007/s12029-024-01020-y. Epub 2024 Jan 22. PMID: 38252186; PMCID: PMC11186932.

82. Dai C, Fei Y, Li J et al. A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications. *Biomed Res Int*. 2021 May 6;2021:6652231. doi: 10.1155/2021/6652231. PMID: 34036101; PMCID: PMC8121575.

83. Huemer M, Diodato D, Schwahn B et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2017 Jan;40(1):21-48. doi: 10.1007/s10545-016-9991-4. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27905001; PMCID: PMC5203859.

84. Ma T, Sun XH, Yao S et al. Genetic Variants of Homocysteine Metabolism, Homocysteine, and Frailty – Rugao Longevity and Ageing Study. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(2):198-204. doi: 10.1007/s12603-019-1304-9. PMID: 32003411.

85. Пизова Н.В., Пизов Н.А. Гипергомоцистеинемия и ишемический инсульт // *МС*. 2017. №10. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gipergomotsisteinemiya-i-ishemicheskiy-insult> (дата обращения: 15.07.2024)

86. Cai N, Li C, Gu X et al. ALDH2 rs671 and MTHFR rs1801133 polymorphisms are risk factors for arteriosclerosis in multiple arteries. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023 Jun 24;23(1):319. doi: 10.1186/s12872-023-03354-0. PMID: 37355582; PMCID: PMC10290786.

87. Nakamizo T, Nagayama M. Stroke and the genetics of hyperhomocysteinemia. *Brain Nerve*. 2008 Nov;60(11):1295-306. Japanese. PMID: 19069163.

88. Hu XJ, Su MR, Cao BW et al. Relationship between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) rs1801133 SNP and serum homocysteine levels of Zhuang hypertensive patients in the central region of Guangxi. *Clin Hypertens*. 2023 Oct 1;29(1):26. doi: 10.1186/s40885-023-00250-9. PMID: 37777810; PMCID: PMC10543866.

89. «rs1801133» – [Электронный ресурс] – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1801133> (дата обращения: 28.02.2025)

90. Chiu MH, Chang CH, Tantoh DM et al. Susceptibility to hypertension based on MTHFR rs1801133 single nucleotide polymorphism and MTHFR promoter methylation. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Oct 2;10:1159764. doi: 10.3389/fcvm.2023.1159764. PMID: 37849939; PMCID: PMC10577234.

91. Luo Z, Tang K, Huang G et al. Homocysteine concentration in coronary artery disease and severity of coronary lesions. *J Cell Mol Med*. 2024 Jun;28(12):e18474. doi: 10.1111/jcmm.18474. PMID: 38896027; PMCID: PMC11187881.

92. Salomi BSB, Solomon R, Turaka VP, Aaron S, Christudass CS. Cryptogenic Stroke in the Young: Role of Candidate Gene Polymorphisms in Indian Patients with Ischemic Etiology. *Neurol India*. 2021 Nov-Dec;69(6):1655-1662. doi: 10.4103/0028-3886.333441. PMID: 34979665.

93. Cernera G, Comegna M, Gelzo M et al. Molecular Analysis of Prothrombotic Gene Variants in Patients with Acute Ischemic Stroke and with Transient Ischemic Attack. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jul 17;57(7):723. doi: 10.3390/medicina57070723. PMID: 34357004; PMCID: PMC8306646.

94. Pathak D, Shrivastav D, Verma AK et al. Role of metabolizing MTHFR gene polymorphism (rs1801133) and its mRNA expression among Type 2 Diabetes. *J Diabetes Metab Disord*. 2022 Feb 19;21(1):511-516. doi: 10.1007/s40200-022-01001-7. PMID: 35673506; PMCID: PMC9167251.

95. Lapiк IA, Ranjit R, Galchenko AV. Impact of KCNJ11 rs5219, UCP2 rs659366, and MTHFR rs1801133 Polymorphisms on Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Rev Diabet Stud*. 2021 Spring;17(1):21-29. doi: 10.1900/RDS.2021.17.21. Epub 2021 May 10. PMID: 34289004; PMCID: PMC9380098.

96. Han Z, Sheng H, Gao Q et al. Associations of the MTHFR rs1801133 polymorphism with gastric cancer risk in the Chinese Han population. *Biomed Rep.* 2021 Jan;14(1):14. doi: 10.3892/br.2020.1390. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33269075; PMCID: PMC7694593.

97. Nouh WE, El Azab EF, Oraby EA et al. Genetic variants and breast carcinoma susceptibility: Unveiling the role of MTHFR (rs1801131, rs1801133) and TP53 (rs1042522). *Gene.* 2025 Mar 20;942:149259. doi: 10.1016/j.gene.2025.149259. Epub 2025 Jan 19. PMID: 39837367.

98. Xu S, Zuo L. Association between methylenetetrahydrofolate reductase gene rs1801131 A/C polymorphism and urinary tumors' susceptibility. *Hereditas.* 2020 Apr 27;157(1):16. doi: 10.1186/s41065-020-00129-x. PMID: 32340630; PMCID: PMC7187504.

99. Oliveira APG, de Matos GCB, Vieira MCDS et al. Retrospective cohort study of the MTHFR C677T/A1298C polymorphisms and human homocysteine levels in *Helicobacter pylori* infection. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2024 Jul;109(3):116243. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2024.116243. Epub 2024 Mar 9. PMID: 38579505.

100. «rs1801131» – [Электронный ресурс] – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1801131> (дата обращения: 28.02.2025)

101. Liu Y, Xu C, Wang Y et al. Association analysis of MTHFR (rs1801133 and rs1801131) and MTRR (rs1801394) gene polymorphisms towards the development of hypertension in the Bai population from Yunnan, China. *Clin Exp Hypertens.* 2023 Dec 31;45(1):2206066. doi: 10.1080/10641963.2023.2206066. PMID: 37154151.

102. Shivkar RR, Gawade GC, Padwal MK et al. Association of MTHFR C677T (rs1801133) and A1298C (rs1801131) Polymorphisms with Serum Homocysteine, Folate and Vitamin B12 in Patients with Young Coronary Artery Disease. *Indian J Clin Biochem.* 2022 Apr;37(2):224-231. doi: 10.1007/s12291-021-00982-1. Epub 2021 May 18. PMID: 35463099; PMCID: PMC8993972.

103. Liu Y, Pu G, Yang C et al. Association analysis of MTHFR (rs1801133 and rs1801131) gene polymorphism towards the development of type 2 diabetes mellitus in Dali area population from Yunnan Province, China. *PeerJ.* 2024 Oct 24;12:e18334. doi: 10.7717/peerj.18334. PMID: 39465169; PMCID: PMC11512809.

104. Liang TJ, Liu H, Zhao XQ et al. Quantitative assessment of the association between MTHFR rs1801131 polymorphism and risk of liver

cancer. *Tumour Biol.* 2014 Jan;35(1):339-43. doi: 10.1007/s13277-013-1046-y. Epub 2013 Sep 8. PMID: 24014085.

105. «rs1805087» – [Электронный ресурс] – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1805087> (дата обращения: 28.02.2025)

106. Zeng XT, Lu JT, Tang XJ et al. Association of methionine synthase rs1801394 and methionine synthase reductase rs1805087 polymorphisms with meningioma in adults: A meta-analysis. *Biomed Rep.* 2014 May;2(3):432-436. doi: 10.3892/br.2014.248. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24748989; PMCID: PMC3990204.

107. Gunathilake M, Kim M, Lee J et al. Interactions between vitamin B2, the MTRR rs1801394 and MTR rs1805087 genetic polymorphisms, and colorectal cancer risk in a Korean population. *Epidemiol Health.* 2024;46:e2024037. doi: 10.4178/epih.e2024037. Epub 2024 Mar 11. PMID: 38514198; PMCID: PMC11369566.

108. Timizheva KB, Ahmed AAM, Ait Aissa A et al. Association of the DNA Methyltransferase and Folate Cycle Enzymes' Gene Polymorphisms with Coronary Restenosis. *Life (Basel).* 2022 Feb 7;12(2):245. doi: 10.3390/life12020245. PMID: 35207533; PMCID: PMC8879581.

109. Efremova O, Ponomarenko I, Churnosov M. Maternal polymorphic loci of rs1979277 serine hydroxymethyl transferase and rs1805087 5-methylenetetrahydrofolate are correlated with the development of fetal growth restriction: A case-control study. *Int J Reprod Biomed.* 2022 Jan 12;19(12):1067-1074. doi: 10.18502/ijrm.v19i12.10057. PMID: 35098008; PMCID: PMC8792379.

110. Liu Y, Zhong T, Song X et al. Association of MTR gene polymorphisms with the occurrence of non-syndromic congenital heart disease: a case-control study. *Sci Rep.* 2023 Jun 9;13(1):9424. doi: 10.1038/s41598-023-36330-x. PMID: 37296303; PMCID: PMC10256807.

111. Haghiri R, Mashayekhi F, Bidabadi E et al. Analysis of methionine synthase (rs1805087) gene polymorphism in autism patients in Northern Iran. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2016;76(4):318-323. doi: 10.21307/ane-2017-030. PMID: 28094822.

112. Du W, Liu L, Li F et al. Genetic Association between the Risk of Dental Caries and MTR Gene Polymorphism in Chinese Children. *Tohoku J Exp Med.* 2024 May 31;263(1):63-68. doi: 10.1620/tjem.2024.J011. Epub 2024 Feb 8. PMID: 38325832.

113. Zara-Lopes T, Galbiatti-Dias ALS, Castanhole-Nunes MMU et al. Polymorphisms in MTHFR, MTR, RFC1 and CBS genes involved in folate metabolism and thyroid cancer: a case-control study. *Arch Med Sci*. 2019 Mar;15(2):522-530. doi: 10.5114/aoms.2018.73091. Epub 2019 Feb 5. PMID: 30899306; PMCID: PMC6425207.

114. Galbiatti AL, Ruiz MT, Biselli-Chicote PM et al. 5-Methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase gene polymorphism (MTR) and risk of head and neck cancer. *Braz J Med Biol Res*. 2010 May;43(5):445-50. doi: 10.1590/s0100-879x2010007500034. Epub 2010 Apr 23. Erratum in: *Braz J Med Biol Res*. 2010 Jul;43(7):697. Chicote-Biselli, P M [corrected to Biselli-Chicote, P M]. PMID: 20490431.

115. Цыганенко О. В., Волкова Л.И., Алашеев А.М. Клинические особенности ишемических инсультов в молодом возрасте при носительстве полиморфизма метионин-синтазы-редуктазы A66G // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-osobennosti-ishemicheskikh-insultov-v-molodom-voznraste-pri-nositelstve-polimorfizma-metionin-sintazy-reduktazy-a66g> (дата обращения: 20.07.2024)

116. Li D, Zhao Q, Zhang C et al. Associations of MTRR A66G polymorphism and promoter methylation with ischemic stroke in patients with hyperhomocysteinemia. *J Gene Med*. 2020 May;22(5):e3170. doi: 10.1002/jgm.3170. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32034842.

117. «rs1801394» – [Электронный ресурс] – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1801394> (дата обращения: 28.02.2025)

118. Kumawat R, Gowda SH, Debnath E et al. Association of Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in Genes Encoding for Folate Metabolising Enzymes with Glioma and Meningioma in Indian Population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Dec 25;19(12):3415-3425. doi: 10.31557/APJCP.2018.19.12.3415. PMID: 30583664; PMCID: PMC6428555.

119. Guo QN, Wang HD, Tie LZ et al. Parental Genetic Variants, MTHFR 677C>T and MTRR 66A>G, Associated Differently with Fetal Congenital Heart Defect. *Biomed Res Int*. 2017;2017:3043476. doi: 10.1155/2017/3043476. Epub 2017 Jul 3. PMID: 28758112; PMCID: PMC5512027.

120. «SLC19A1» – [Электронный ресурс] – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=6573> (дата обращения: 06.04.2025)

121. Huang L, Zhang T, Xie C et al. SLCO1B1 and SLC19A1 gene variants and irinotecan-induced rapid response and survival: a prospective multicenter pharmacogenetics study of metastatic colorectal cancer. *PLoS One*. 2013 Oct 15;8(10):e77223. doi: 10.1371/journal.pone.0077223. PMID: 24143213; PMCID: PMC3797132.

122. Chatterjee M, Saha T, Maitra S et al. Folate System Gene Variant rs1801394 66A>G may have a Causal Role in Down Syndrome in the Eastern Indian Population. *Int J Mol Cell Med*. 2020 Summer;9(3):215-224. doi: 10.22088/IJMCM.BUMS.9.3.215. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33274184; PMCID: PMC7703665.

Учебное издание

Воробьева Надежда Александровна
Воронцова Александра Сергеевна
Мурашкина Александра Алексеевна

**ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ
КАК СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ
НАРУШЕНИЙ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА**

Учебное пособие

Издано в авторской редакции

Компьютерная верстка *Г.Е. Волковой*

Подписано в печать 29.07.2025.
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 6,3. Уч.-изд. л. 4,3.
Тираж 100 экз. Заказ № 2802

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Северный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51
Телефон (8182) 20-61-90. E-mail: izdatelnsmu@nsmu.ru

