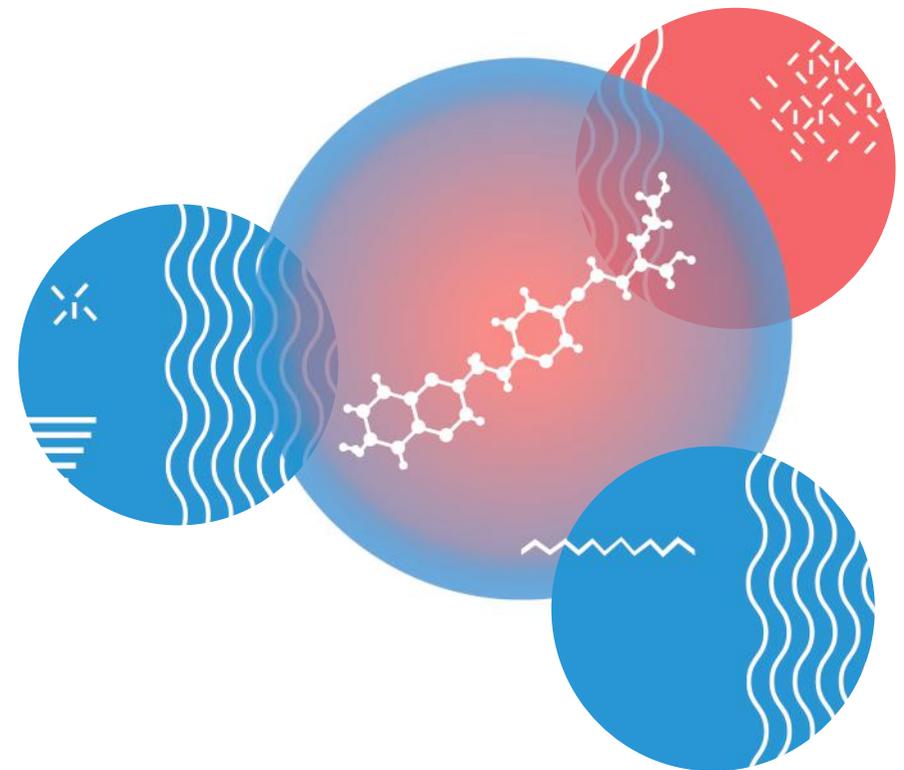


ФОЛАТНЫЙ ЦИКЛ



ОГЛАВЛЕНИЕ

1. МЕТАБОЛИЗМ ФОЛАТОВ	3
1.1. Гены фолатного цикла	5
2. НАРУШЕНИЯ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА И РИСК ЗАБОЛЕВАНИЙ	10
2.1. Неблагоприятные исходы беременности	10
2.2. Сердечно-сосудистые заболевания	11
2.3. Рак	12
2.4. Болезнь Альцгеймера и когнитивные нарушения	13
3. КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА	16

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

SLC19A1 (RFC1)	переносчик восстановленных фолатов 1
MTHFR	метилентетрагидрофолатредуктаза
MTRR	метионин-синтаза редуктаза
MTR	метионинсинтаза
SHMT	серингидроксиметилтрансфераза
MTHFD	метилентетрагидрофолатдегидрогеназа
BHMT	бетаин - гомоцистеин S-метилтрансфераза
CBS	цистатионин-бета-синтаза
ДНТ	дефекты нервной трубки
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ИБС	ишемическая болезнь сердца
5,10-МТГФ	5,10-метилентетрагидрофолат
5-МТГФ	5-метилтетрагидрофолат
ТГФ	тетрагидрофолат
B2	рибофлавин
B6	пиридоксин
B9	фолиевая кислота и ее производные
B12	кобаламин (группа кобальтосодержащих биологически активных веществ)

1

ГЕНЕТИКА МЕТАБОЛИЗМА ФОЛАТОВ

Фолиевая кислота и фолаты (витамин B9) – группа водорастворимых соединений, которая играет важную роль во многих биологических процессах:

- стимулирует эритропоэз;
- участвует в синтезе аминокислот (в т. ч. метионина, серина, глицина), нуклеиновых кислот, пуринов, пиримидинов, витаминов;
- участвует в обмене холина, гистидина;
- является важным фактором метилирования ДНК и РНК;
- способствует регенерации мышечной ткани;
- влияет на развитие быстрорастущих тканей (кожа, оболочки желудочно-кишечного тракта, костный мозг);
- выполняет защитную функцию при беременности по отношению к действию на плод тератогенных и повреждающих факторов;
- способствует нормальному созреванию и функционированию плаценты;
- фолаты имеют эстрогеноподобное действие, что позволяет снижать прием гормонов при заместительной гормональной терапии.

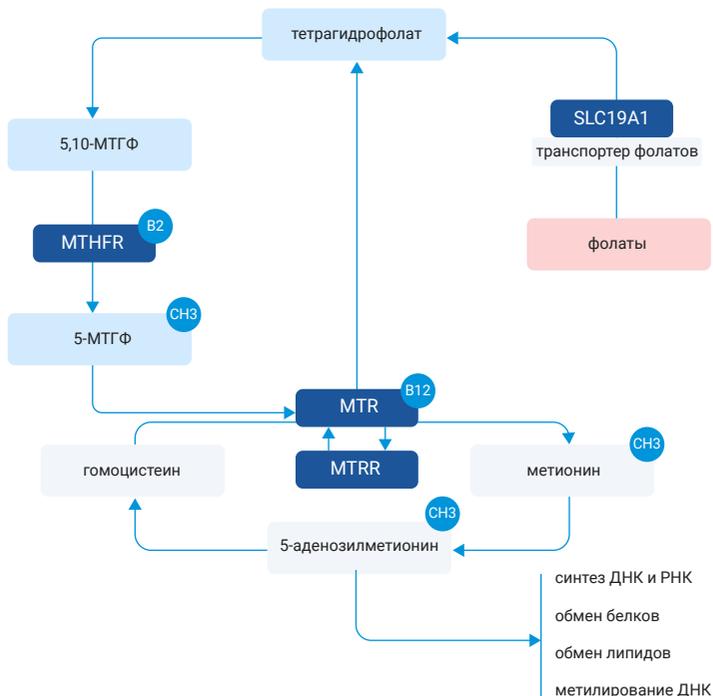
В полной мере функции фолатов реализуются при их метаболизме, который составляет основу фолатного цикла.

Фолатный цикл – каскадный процесс, контролируемый ферментами, в качестве коферментов которых являются фолаты.

Ключевым этапом в данном процессе является синтез **метионина** из **гомоцистеина**. Это достигается в процессе превращения фолатов: восстановления 5,10-метилентетрагидрофолата (5,10-МТГФ) до 5-метилтетрагидрофолата (5-МТГФ), несущего метильную группу, которая необходима для превращения гомоцистеина в метионин. Восстановление фолатов происходит при участии фермента **метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR)**. Метильная группа переносится на B12, который затем отдает ее гомоцистеину, образуя метионин с помощью фермента **метионинсинтазы (MTR)**. Однако в некоторых случаях B12 может окисляться, что приводит к подавлению метионинсинтазы. Для поддержания активности фермента необходимо восстановительное метилирование с помощью фермента **метионинсинтазаредуктазы (MTRR)**.

Нарушение фолатного цикла приводит к накоплению гомоцистеина в клетках и повышению общего уровня гомоцистеина в плазме. Гомоцистеин обладает токсическим, атерогенным и тромбофилическим действием, что приводит к повышению риска развития ряда патологических процессов:

- осложнения беременности (фетоплацентарная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, поздний гестоз);
- дефекты развития плода (незаращение нервной трубки, анэнцефалия, деформации лицевого скелета);
- пренатальная смерть плода;
- эктопия хрусталика;
- остеопороз;
- канцерогенез (колоректальная аденома, рак молочной железы и яичников);
- усиление побочных эффектов при химиотерапии;
- сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, атеросклероз, атеротромбоз).



1.1. Гены ФОЛАТНОГО ЦИКЛА

На уровень фолатов в клетке влияет наличие однонуклеотидных замен (полиморфных вариантов) в генах фолатного цикла.

Например, замещение цитозина (С) тиминном (Т) в позиции 677 гена *MTHFR* приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина в каталитическом участке фермента. Это самый известный полиморфизм гена фермента *MTHFR*. Данное изменение последовательности гена обозначается 677С>Т и приводит к синтезу термоллабильного фермента (1).

От 20 до 53% людей являются носителями одной копии аллеля Т (генотип 677С/Т), а от 3 до 32% могут унаследовать две копии аллеля Т (генотип 677Т/Т) гена *MTHFR* (20).

MTHFR катализирует превращение 5,10-МТГФ в 5-МТГФ. Последний является необходимым для образования метионина из гомоцистеина. Активность *MTHFR* значительно снижается у гетерозиготных 677С/Т (-30%) и гомозиготных 677Т/Т (-65%) носителей по сравнению с людьми с генотипом 677С/С (21). Гомозиготное состояние (677Т/Т) связано с более низкими концентрациями фолатов в эритроцитах и более высокими концентрациями гомоцистеина в крови (2, 3).

ГЕН	ФУНКЦИЯ	ПОЛИМОРФИЗМ
<i>MTHFR</i> метилентетрагидро- фолатредуктаза	Кодирует 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазу - фермент фолатного цикла, восстанавливающий 5,10-МТГФ до 5-МТГФ, необходимого для превращения гомоцистеина в метионин	677С > Т (A222V) 1298А>С (E429A)
<i>MTR</i> В12-зависимая метионин-синтаза	Кодирует фермент, осуществляющий метилирование гомоцистеина (обратное превращение гомоцистеина в метионин)	2756А>G (D919G)
<i>MTRR</i> метионин-синтаза редуктаза	Кодирует фермент, необходимый для поддержания активности метионинсинтазы путем восстановительного метилирования	66А>G (I22M)
<i>SLC19A1</i> транспортер фолатов 1	Кодирует белок, который обеспечивает транспорт фолатов в клетки	80А>G (H27R)

Каждый из исследуемых полиморфных вариантов генов приводит к снижению активности соответствующего фермента или транспортера. Это может привести к нарушениям фолатного цикла и повышению концентрации гомоцистеина, а также способствовать развитию патологических состояний.

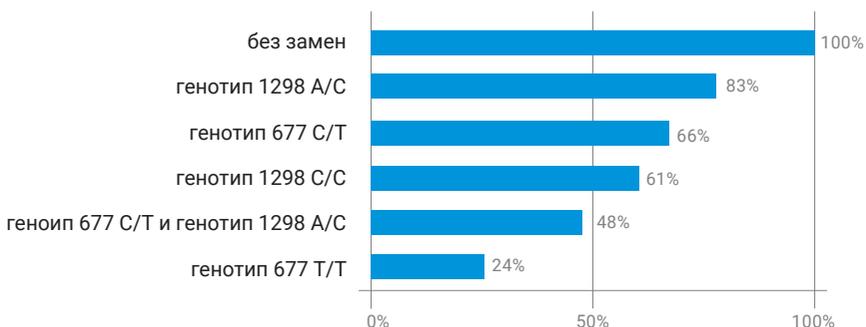
ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕН <i>MTHFR</i> НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТА				
ГЕНОТИП	<i>MTHFR</i> 677CC ○○	<i>MTHFR</i> 677CT ○●	<i>MTHFR</i> 677TT ●●	
<i>MTHFR</i> 1298AA ○○	○○-○○ 100% активности фермента	○○-○● 66% активности фермента	○○-●● 25% активности фермента	
<i>MTHFR</i> 1298AC ○●	○○-●● 83% активности фермента	○●-○● 48% активности фермента	○●-●● нет данных	
<i>MTHFR</i> 1298AA ●●	●●-○● 61% активности фермента	●●-○● нет данных	●●-●● нет данных	

Причины нарушения фолатного цикла:

- генетические дефекты ферментов фолатного цикла *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* и *SLC19A1*;
- дефицит фолиевой кислоты и/или пищевых фолатов в рационе питания;
- дефицит витаминов В6 и В12.

Анализ полиморфизмов в генах фолатного цикла позволяет определить генетическую предрасположенность к указанным выше патологическим процессам и дает возможность своевременного принятия мер (назначения корректирующей терапии).

ЗАВИСИМОСТЬ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТА *MTHFR* ОТ ГЕНОТИПА



Показания к генетическому анализу:

- повышенный уровень гомоцистеина в крови (гипергомоцистеинемия);
- невынашивание беременности, гибель плода во 2 и 3 триместрах беременности;
- рождение ребенка с изолированными пороками нервной трубки, сердца или урогенитального тракта;
- плановая подготовка к беременности;
- наличие ИБС, артериальной гипертонии, атеросклероза или атеротромбоза;
- тромбоэмболия;
- антифосфолипидный синдром;
- семейная предрасположенность к онкологическим заболеваниям;
- назначение химиотерапии;
- назначение оральных контрацептивов и гормональной заместительной терапии.

Метод анализа генетических полиморфизмов

Каждый из генов ферментов фолатного цикла встречается у людей в трех вариантах:



Гомозиготы – носители двух копий гена без нуклеотидных замен



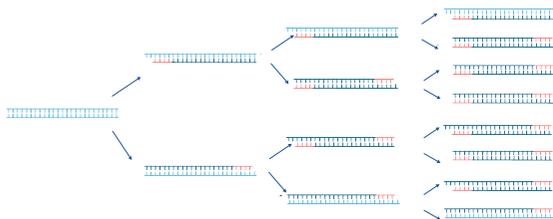
Гетерозиготы с двумя различными вариантами гена (аллелями)



Гомозиготы – носители двух копий гена с нуклеотидной заменой и часто сниженной активностью фермента

Технология ПЦР позволяет идентифицировать все три варианта носительства каждого из исследуемых генов. Для этого проводится:

- Выделение ДНК из клеток буккального эпителия или крови;
- Амплификация последовательности исследуемого гена;
- Детекция специфических для каждого аллеля ампликонов при помощи флуоресценции.



Генетические факторы риска нарушения фолатного цикла

ГЕН	ПОЛИ-МОРФИЗМ	ГЕНОТИП	ЭФФЕКТЫ	ЧАСТОТА В ПОПУЛЯЦИИ
MTHFR метилентетрагидрофолат редуктаза	677C > T (A222V)	C/C	Без особенностей	51%
		C/T	Снижение активности фермента до 60%. Дефицит MTHFR способствует тератогенному и мутагенному действию. Связан с повышенной концентрацией гомоцистеина в крови	39%
		T/T		10%
	1298A>C (E429A)	A/A	Без особенностей	47%
		A/C	Снижение активности фермента до 35%. Дефицит MTHFR способствует тератогенному и мутагенному действию. Связан с повышенной концентрацией гомоцистеина в крови	41%
		C/C		12%
MTR B12-зависимая метионин-синтаза	2756A>G (D919G)	A/A	Без особенностей	75%
		A/G	Снижение активности фермента. Развивается умеренная степень гипергомоцистеинемии. Более выраженное снижение уровня гомоцистеина в плазме в ответ на повышение фолатов в пище	23%
		G/G		2%
MTRR Метионин-синтаза-редуктаза	66A>G (I22M)	A/A	Без особенностей	23%
		A/G	Снижение активности фермента. Усиливает гипергомоцистеинемии, вызываемую полиморфизмом 677C>T в гене MTHFR	42%
		G/G		35%
SLC19A1 Транспортер фолатов 1	80A>G (H27R)	G/G	Без особенностей. Но усиливает влияние патогенного аллеля T (677C>T в гене MTHFR). В комбинации с генотипом MTHFR 677 T/T приводит к повышению уровня гомоцистеина и снижению концентрации фолатов в эритроцитах	28%
		G/A	Приводит к повышению уровня гомоцистеина и снижению концентрации фолатов в эритроцитах	58%
		A/A		14%

ЛИТЕРАТУРА

1. Bailey LB, Gregory JF, 3rd. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *J Nutr.* 1999;129(5):919-922.
2. Molloy AM, Daly S, Mills JL, et al. Thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates: implications for folate intake recommendations. *Lancet.* 1997;349(9065):1591-1593.
3. Rozen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Thromb Haemost.* 1997;78(1):523-526.
4. Liang S, Zhou Y, Wang H, et al. The Effect of Multiple Single Nucleotide Polymorphisms in the Folic Acid Pathway Genes on Homocysteine Metabolism. *BioMed Research International.* 2014;2014:560183.
5. DeVos L, Chanson A, Liu Z, et al. Associations between single nucleotide polymorphisms in folate uptake and metabolizing genes with blood folate, homocysteine, and DNA uracil concentrations. *The American journal of clinical nutrition.* 2008;88(4):1149-1158.
6. Antoniadis, C et al., MTHFR 677 C>T Polymorphism Reveals Functional Importance for 5-Methyltetrahydrofolate, not Homocysteine, in Regulation of Vascular Redox State and Endothelial Function in Human Atherosclerosis. *Circulation* 2009; 119:2507-2515.
7. Jacobsen, D.W., Total Plasma Homocysteine: The Media/Marker Controversy Continues. *Clin. Chem.* 2009; 55(9): 1742-1743.
8. van der Put, N.M.J. et al., A Second Common Mutation in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene: An Additional Risk Factor for Neural-Tube Defects, *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 62:1044-1051.
- Robien K., et al., Methylenetetrahydrofolate Reductase Genotype Affects Risk of Relapse after Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Myelogenous Leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10:7592-7598.
9. Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Variants and Congenital Anomalies: a HuGe Review. *Am J Epidemiol.* 2000; 151(9):862-877.
10. Regland B, Forsmark S, Halaouate L, et al. Response to Vitamin B12 and Folic Acid in Myalgic Encephalomyelitis and Fibromyalgia. Sengupta S, ed. *PLoS ONE.* 2015;10(4):e0124648.
11. De marco P, Calevo MG, Moroni A, et al. Reduced folate carrier polymorphism (80A->G) and neural tube defects. *Eur J Hum Genet.* 2003;11(3):245-52.
12. Devlin AM, Clarke R, Birks J, Evans JG, Halsted CH. Interactions among polymorphisms in folate-metabolizing genes and serum total homocysteine concentrations in a healthy elderly population. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(3):708-13.
13. Chango A, Emery-fillon N, De courcy GP, et al. A polymorphism (80G->A) in the reduced folate carrier gene and its associations with folate status and homocysteinemia. *MolGenetMetab.* 2000;70(4):310-5.

2

НАРУШЕНИЕ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА И РИСК ЗАБОЛЕВАНИЙ



неблагоприятные
исходы беременности



сердечно-сосудистые
заболевания



рак



болезнь Альцгеймера
и когнитивные нарушения

2.1 НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ

Дефекты нервной трубки

Рост и развитие плода связано с частым делением клеток. Достаточное количество фолатов имеет решающее значение для синтеза ДНК и РНК. Дефекты нервной трубки (ДНТ) возникают из-за невозможности закрытия эмбриональной нервной трубки между 21-м и 27-м днями после зачатия, когда многие женщины даже не подозревают, что они беременны (1). ДНТ приводят к различным врожденным порокам развития, таким как поражение головного мозга (например, анэнцефалия, энцефалоцеле) или поражения позвоночника (спинальный дизрафизм)(2). Результаты рандомизированных исследований продемонстрировали снижение случаев ДНТ от 60% до 100%, когда женщины употребляли пищевые фолаты и фолиевую кислоту в околозачаточный период (примерно за месяц до и, по крайней мере, месяц после зачатия) (3, 4).

Несмотря на доказанную пользу приема фолатов, оказывается, что только 30% женщин, которые беременеют, следуют этой рекомендации, и существует некая озабоченность, что молодые женщины из более низких социально-экономических групп наименее вероятно будут следовать этим рекомендациям (5,6).

Полиморфизм 677С>Т гена *MTHFR* и другие генетические вариации могут увеличить потребность в фолатах и риск развития ДНТ у плода. Концентрация фолатов в эритроцитах и сыворотке значительно ниже у беременных женщин с вариантами Т/Т и С/Т по сравнению с носителем генотипа С/С (7), что указывает на недостаточный метаболизм фолатов среди матерей-носителей генотипов Т/Т и С/Т. Мета-анализ 25 исследований, показал положительную связь между материнским полиморфизмом с.677С>Т гена *MTHFR* и ДНТ (8).

Другой вариант *MTHFR*, замена А на С в позиции 1298, также был связан с пониженной активностью фермента и повышенным риском ДНТ (9).

У людей, гетерозиготных по обоим из этих вариантов (677C/T + 1298A/C), наблюдаются более низкие концентрации фолатов в плазме и более высокие концентрации гомоцистеина, чем у пациентов с комбинацией 677C/T + 1298A/A (10).

Комбинированное носительство этих генотипов (компаунд-гетерозиготность) с гомозиготным генотипом G/G полиморфизма 80A> G гена транспортера фолатов 1 (*SLC19A1*) еще более повышает риск возникновения ДНТ (11).

Степень риска ДНТ также повышается у носителей аллелей риска полиморфизмов других ферментов фолатного цикла, включая метионинсинтазу (*MTR* 2756A> G) (12), метионинсинтазаредуктазу (*MTRR* 66A> G) (13) и метилентетрагидрофолатдегидрогеназу (*MTHFD1* 1958G> A) (14).

2.2. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Гомоцистеин и сердечно-сосудистые заболевания

Результаты более 80 исследований показывают, что даже умеренно повышенные концентрации гомоцистеина в крови повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (15). Возможные предрасположенности к острым сосудистым расстройствам также связаны с генетическими дефицитами в метаболизме гомоцистеина (16). Механизм, с помощью которого гомоцистеин может увеличить риск развития сосудистых заболеваний различен: отмечают негативное влияние гомоцистеина на свертывание крови, артериальную вазодилатацию и утолщение артериальных стенок (17).

Фолаты и гомоцистеин

Богатый фолатами рацион питания связан со сниженным риском сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда и инсульт. Исследование, в котором велось наблюдение за 1900 финскими мужчинами в течение 10 лет, показало, что у тех, кто употреблял наибольшее количество пищевых фолатов, риск коронарных заболеваний был на 55% ниже по сравнению с теми, кто употреблял наименьшее количество пищевых фолатов (18).

Было доказано, что не дефицит витамина B12 или витамина B6, а именно дефицит пищевых фолатов снижает концентрацию гомоцистеина (20).

Мета-анализ 25 рандомизированных клинических испытаний, с участием почти 3000 пациентов, показал, что добавки фолиевой кислоты в количестве 800 мкг/день и более может снизить концентрацию гомоцистеина в плазме на 25%. А ежедневные дозы 200 мкг и 400 мкг фолиевой кислоты были связаны с соответственно 13% и 20% снижением гомоцистеина в плазме (21).

Американская кардиологическая ассоциация поддерживает рекомендацию по приему 400 мкг фолиевой кислоты, 2 мг витамина B6 и 6 мг витамина B12, если первоначальная попытка достаточно понизить концентрацию гомоцистеина с помощью фолат-обогащенной диеты не увенчается успехом (22).

Варианты генов ферментов фолатного цикла приводят к понижению концентрации гомоцистеина в крови (23). В частности, влияние варианта 677C> T гена *MTHFR* было исследовано подробно: анализ рандомизированных исследований, в которых приняли участие 59 995 пациентов без истории ССЗ, показал разницу в концентрации гомоцистеина между носителями генотипов T/T и C/C в регионах с низким содержанием фолатов(24).

2.3. Рак

Рак возникает из-за повреждений ДНК, которые требуют большего числа исправлений и/или несоответствующей экспрессии важных генов. Из-за важной роли фолатов в синтезе ДНК и РНК и метилировании, недостаточное потребление фолатов способствует нестабильности генома и поломке хромосом, которые часто приводят к развитию рака. В частности, репликация и репарация ДНК имеют решающее значение для поддержания генома, а нехватка нуклеотидов, вызванных дефицитом фолатов, может привести к нестабильности генома и мутациям ДНК. Снижение 5,10-МТГФ может поставить под угрозу превращение дезоксиуридинмонофосфата(dUMP) в дезокситимидинмонофосфат (dTMP) ферментом тимидилатсинтазой, и вызвать накопление урацила и истощение тимина. Это может привести к ошибочному включению урацила в ДНК во время репликации или репарации и вызвать повреждение ДНК (25).

Поскольку 5,10-МТГФ является субстратом фермента *MTHFR*, вполне вероятно, что снижение активности *MTHFR* вследствие замены 677C> T может увеличить использование 5,10-МТГФ для синтеза тимидилата и предотвратить повреждение ДНК. Однако это может проявиться только в случае дефицита фолатов (26).

Потребление, по меньшей мере, пяти порций фруктов и овощей в день приводит к снижению заболеваемости раком (27). Фрукты и овощи отличные источники фолатов, которые могут играть определенную роль в профилактике рака.

Пониженный уровень фолатов ассоциируют с раком отдельных локализаций. Анализ 13 проспективных когортных исследований, которые следили в общей сложности за 725 134 пациентами в течение 7-20 лет, показал обратную связь между потреблением фолатов из пищи и добавок и риском колоректального рака. Показано, что каждые дополнительные 100 мкг/день фолатов приводят к 2% снижению риска рака(28). Большое перспективное исследование в США, в котором велось наблюдение за 525 488 пациентами в возрасте от 50 до 71 года показало, что пищевые фолаты и добавки фолиевой кислоты приводят к снижению риска колоректального рака (29).

Хотя большинство эпидемиологических исследований показывают профилактический эффект фолатов на развития рака, было высказано предположение, что высокие дозы добавок именно фолиевой кислоты могут ускорить рост опухоли у онкологических больных (30). В то время как высокий уровень фолатов в нормальном диетическом диапазоне считается защитным от рака, некоторые исследователи по-прежнему обеспокоены тем, что повышенное потребление фолиевой кислоты может увеличить рост ранее существовавших новообразований (30). Мета-анализ трех крупных рандомизированных клинических испытаний с участием пациентов из группы высокого риска не показал какого-либо увеличения рецидива колоректальной аденомы у пациентов, которые принимали добавки фолиевой кислоты в дозах 500 или 1000 мкг/день в течение 24-42 месяцев по сравнению с группой, принимавшей плацебо (31).

Как было сказано ранее, генотип 677Т/Т гена *MTHFR* может предотвратить ошибочную инкорпорацию урацила в ДНК и защитить целостность и стабильность ДНК при низком уровне фолатов. В пользу протективной роли генотипа Т/Т говорит мета-анализ 62 исследований случай-контроль и двух когортных исследований: общепризнанный «патогенный» вариант Т/Т снижает риск колоректального рака на 12%. Но следует отметить что риск этого рака также снижается, но уже на 30% при потреблении высоких доз фолатов (348 -1,583 мкг/день) независимо от генотипа (32). Таким образом протективный эффект Т/Т генотипа оказывается менее значим чем уровень потребления фолатов.



Употребление алкоголя препятствует абсорбции и метаболизму фолатов (16). Было установлено, что люди с генотипом Т/Т по полиморфизму 677С>Т гена *MTHFR* имеют повышенный риск рака в условиях дефицита фолатов и/или при регулярном потреблении алкоголя (33, 34).

2.4. БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенной формой деменции, встречающейся у 2% людей старше 65 лет (35). Была показана связь между увеличением потребления фруктов и овощей богатых фолатами, со снижением риска развития деменции и болезни Альцгеймера (36). Благодаря своей роли в синтезе нуклеиновых кислот и обеспечении метилирования, фолаты являются жизненно необходимым для нормального развития и функционирования мозга не только во время беременности и после рождения, но и во взрослой жизни (37).

Несколько исследователей описали ассоциации между повышенными концентрациями гомоцистеина и когнитивными нарушениями у пожилых людей (38), но в перспективных когортных исследованиях не было обнаружено, что более высокие концентрации фолатов связаны с улучшенными когнитивными способностями (39, 40). Более высокие концентрации гомоцистеина были обнаружены у людей, страдающих деменцией, включая болезнь Альцгеймера и сосудистую деменцию(41,42). Мета-анализ 2016 года показал отчетливую ассоциацию носительства генотипов Т/Т и С/Т гена *MTHFR* с повышенным риском развития болезни Альцгеймера (Т/Т + С/Т по сравнению с С/С OR=1.29, 95 % CI=1.19–1.40)

ЛИТЕРАТУРА

1. Eskes TK. Open or closed? A world of difference: a history of homocysteine research. *Nutr Rev.* 1998;56(8):236-244.
2. Czeizel AE, Dudas I, Vereczkey A, Banhidy F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients.* 2013;5(11):4760-4775.
3. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet.* 1991;338(8760):131-137.
4. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med.* 1992;327(26):1832-1835.
5. McNulty B, Pentieva K, Marshall B, et al. Women's compliance with current folic acid recommendations and achievement of optimal vitamin status for preventing neural tube defects. *Hum Reprod.* 2011;26(6):1530-1536.
6. Ray JG, Singh G, Burrows RF. Evidence for suboptimal use of periconceptional folic acid supplements globally. *BJOG.* 2004;111(5):399-408.
7. Molloy AM, Daly S, Mills JL, et al. Thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates: implications for folate intake recommendations. *Lancet.* 1997;349(9065):1591-1593.
8. Yan L, Zhao L, Long Y, et al. Association of the maternal *MTHFR* C677T polymorphism with susceptibility to neural tube defects in offspring: evidence from 25 case-control studies. *PLoS One.* 2012;7(10):e41689.
9. De Marco P, Calevo MG, Moroni A, et al. Study of *MTHFR* and *MS* polymorphisms as risk factors for NTD in the Italian population. *J Hum Genet.* 2002;47(6):319-324.
10. Van der Put NM, Gabreels F, Stevens EM, et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet.* 1998;62(5):1044-1051
11. De Marco P, Calevo MG, Moroni A, et al. Reduced folate carrier polymorphism (80A->G) and neural tube defects. *Eur J Hum Genet.* 2003;11(3):245-252
12. Christensen B, Arbour L, Tran P, et al. Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neural tube defects. *Am J Med Genet.* 1999;84(2):151-157.
13. Relton CL, Wilding CS, Pearce MS, et al. Gene-gene interaction in folate-related genes and risk of neural tube defects in a UK population. *J Med Genet.* 2004;41(4):256-260.
14. Brody LC, Conley M, Cox C, et al. A polymorphism, R653Q, in the trifunctional enzyme methylenetetrahydrofolate dehydrogenase/methenyltetrahydrofolate cyclohydrolase/formyltetrahydrofolate synthetase is a maternal genetic risk factor for neural tube defects: report of the Birth Defects Research Group. *Am J Hum Genet.* 2002;71(5):1207-1215.
15. Gerhard GT, Duell PB. Homocysteine and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 1999;10(5):417-428.
16. Ding R, Lin S, Chen D. The association of cystathionine β synthase (CBS) T833C polymorphism and the risk of stroke: a meta-analysis. *J Neuro Sci.* 2012;312(1-2):26-30.
17. Seshadri N, Robinson K. Homocysteine, B vitamins, and coronary artery disease. *Med Clin North Am.* 2000;84(1):215-237

18. Voutilainen S, Rissanen TH, Virtanen J, Lakka TA, Salonen JT. Low dietary folate intake is associated with an excess incidence of acute coronary events: The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation*. 2001;103(22):2674-2680.
19. Brattstrom L. Vitamins as homocysteine-lowering agents. *J Nutr*. 1996;126(4 Suppl):1276S-1280S.
20. Rader JI. Folic acid fortification, folate status and plasma homocysteine. *J Nutr*. 2002;132(8 Suppl):2466S-2470S.
21. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(4):806-812.
22. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1999;99(1):178-182.
23. van Meurs JB, Pare G, Schwartz SM, et al. Common genetic loci influencing plasma homocysteine concentrations and their effect on risk of coronary artery disease. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(3):668-676.
24. Holmes MV, Newcombe P, Hubacek JA, et al. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9791):584-594.
25. Blount BC, Mack MM, Wehr CM, et al. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(7):3290-3295.
26. Narayanan S, McConnell J, Little J, et al. Associations between two common variants C677T and A1298C in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and measures of folate metabolism and DNA stability (strand breaks, misincorporated uracil, and DNA methylation status) in human lymphocytes in vivo. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(9):1436-1443.
27. Butrum RR, Clifford CK, Lanza E. NCI dietary guidelines: rationale. *Am J Clin Nutr*. 1988;48(3 Suppl):888-895.
28. Kim DH, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Pooled analyses of 13 prospective cohort studies on folate intake and colon cancer. *Cancer Causes Control*. 2010;21(11):1919-1930. (PubMed)
29. Gibson TM, Weinstein SJ, Pfeiffer RM, et al. Pre- and postfortification intake of folate and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort study in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(4):1053-1062.
30. Kim YI. Folate: a magic bullet or a double edged sword for colorectal cancer prevention? *Gut*. 2006;55(10):1387-1389.
31. Figueiredo JC, Mott LA, Giovannucci E, et al. Folic acid and prevention of colorectal adenomas: a combined analysis of randomized clinical trials. *Int J Cancer*. 2011;129(1):192-203.
32. Kennedy DA, Stern SJ, Matok I, et al. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Epidemiol*. 2012;2012:952508.
33. Slattey ML, Potter JD, Samowitz W, Schaffer D, Leppert M. Methylenetetrahydrofolate reductase, diet, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8(6):513-518.
34. Ma J, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res*. 1997;57(6):1098-1102.
35. Alzheimer's Association. 2013 Alzheimer's Disease Fact and Figures. *Alzheimer's & Dementia*. 9(2). Available at: http://www.alz.org/downloads/facts_figures_2013.pdf. Accessed 9/9/13.
36. Hughes TF, Andel R, Small BJ, et al. Midlife fruit and vegetable consumption and risk of dementia in later life in Swedish twins. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18(5):413-420.
37. Weir DG, Scott JM. Brain function in the elderly: role of vitamin B12 and folate. *Br Med Bull*. 1999;55(3):669-682.
38. Van Dam F, Van Gool WA. Hyperhomocysteinemia and Alzheimer's disease: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;48(3):425-430.

3

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА

Дефицит фолатов может приводить к уменьшению синтеза метионина и накоплению гомоцистеина. Повышенная концентрация гомоцистеина в крови является фактором риска для некоторых хронических заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний и деменции. Кроме того, нарушения фолатного цикла являются фактором риска онкологических заболеваний и патологий плода.

Метаболизм гомоцистеина происходит 3 разными путями (2 из которых основаны на превращении гомоцистеина в метионин, а один в преобразовании гомоцистеина в цистеин). Первый метаболический путь синтеза метионина реализуется при помощи фермента метионинсинтазы при помощи витамина В12 и 5-МТГФ. Второй путь преобразования гомоцистеина в метионин реализуется с помощью бетаин-гомоцистеин S-метилтрансферазы и основан на преобразовании бетаина в диметилглицин. Третий путь включает превращения гомоцистеина в цистеин и требует два В6 зависимых фермента. Таким образом, концентрация гомоцистеина корректируется большим количеством факторов, в частности витаминами В9 и В12, а также метаболически активными формами фолатов.



Фолаты (В9)

Фолаты (также называются фолацином или витамином В9) – группа водорастворимых веществ, в которую входят фолиевая кислота, пищевые фолаты, которые содержатся в продуктах питания и метаболически активные формы фолатов (такие как ТГФ и МТГФ). Фолиевая кислота является синтетической формой фолатов, и содержится в обогащенных продуктах питания и витаминных добавках. Биологическая активность фолиевой кислоты появляется только после ее превращения в метаболически активные фолаты в клетке(2).

При повышении дозы фолатов, у носителей Т аллеля (полиморфизм 677С> Т гена *MTHFR*) наблюдается снижение концентраций гомоцистеина в плазме (3). Важным не ответченным вопросом о фолатах является то, достаточно ли рекомендованных дневных доз, чтобы компенсировать пониженную активность фермента МТНFR у носителей Т аллеля, или им необходимы более высокие дозы фолатов, чем в общих рекомендациях (4).

Биодоступность и пищевой фолатный эквивалент (ПФЭ)

Кишечная абсорбция пищевых фолатов представляет собой двухстадийный процесс, который включает преобразование полиглутаматов фолатов в моноглутаматы и далее в тетрагидрофолат и 5-МТГФ.

Последний является основной циркулирующей формой фолатов в организме человека. Степень всасывания и метаболизма пищевых фолатов и фолиевой кислоты зависит от характера пищи и способа её приготовления. По некоторым данным, биодоступность синтетической фолиевой кислоты на 20% выше, чем у фолатов, получаемых с пищей (5).

По другим данным, фолиевая кислота в отличие от фолатов, в пищеварительной системе плохо преобразуется в активную форму 5-МТГФ. По некоторым данным, до 80% фолиевой кислоты попадает в воротную вену печени, не преобразовавшись в 5-МТГФ(6,7).

Таким образом, на данный момент нет единого мнения об оптимальной форме приема фолатов (8). Все больше данных говорит в пользу использования активниих форма фолатов, таких как 5-L-МТГФ и 5,10-L-МТГФ.

Следует отметить, что рекомендации по приему фолатов в настоящее время определяется с помощью системы пищевого фолатного эквивалента (ПФЭ), которая была разработана с учетом разницы в биодоступности фолиевой кислоты, биодобавок и пищевых фолатов (9).

1 микрограмм (мкг) пищевых фолатов обеспечивает 1 мкг ПФЭ. При этом 1 мкг фолиевой кислоты обеспечивает 1.7 мкг ПФЭ. Следует отметить, что ПФЭ определяли в исследованиях на взрослых, но не было исследовано может ли фолиевая кислота в детской смеси быть более биодоступной, чем фолаты в материнском молоке. Использование ПФЭ для определения потребности младенцев в фолатах было бы нежелательным.

Рекомендуемые диетические дозы фолатов в пищевых фолатных эквивалентах (ПФЭ):

Этап жизни	Возраст	Мужчины (мкг/день)	Женщины(мкг/день)
Младенцы	0-6 месяцев	65 (AI)	65 (AI)
Младенцы	7-12 месяцев	80 (AI)	80 (AI)
Дети	1-3 года	150	150
Дети	4-8 лет	200	200
Дети	9-13 лет	300	300
Подростки	14-18 лет	400	400
Взрослые	от 19 лет	400	400
Беременность	все возраста		600
Грудное вскармливание	все возраста		500

Пищевые источники

Зеленые листовые овощи являются богатыми источниками фолатов, а также служат основой для его названия (foliage =листва). Цитрусовые фруктовые соки, бобовые и обогащенные фолиевой кислотой продукты также являются отличными источниками фолатов (2). Ряд продуктов, богатых фолатами, перечислены в таблице вместе с их содержанием в микрограммах (мкг).

Пища	Порция	мкг ПФЭ
Чечевица (приготовленная, вареная)	½ чашки	179
Нут (приготовленный, вареный)	½ чашки	141
Спаржа (приготовленная, вареная)	½ чашки (~6 стручков)	134
Шпинат (приготовленный, вареный)	½ чашки	131
Апельсиновый сок	180 мл	56
Спагетти (обогащенные, приготовленные)	1 чашка	167
Белый рис (обогащенный, приготовленный)	1 чашка	153

Рибофлавин (B2)

ТГФ метаболически взаимодействует с рибофлавином. Рибофлавин является предшественником флавинадениндинуклеотида (ФАД), кофермента, необходимого для активности фермента, метаболизирующего ТГФ – MTHFR. ФАД-зависимый MTHFR, в свою очередь, активирует реакцию, которая генерирует 5-метилентетрагидрофолат. Эта активная форма фолатов необходима для образования метионина из гомоцистеина. Наряду с другими витаминами В более высокие дозы рибофлавина связаны с пониженной концентрацией гомоцистеина в плазме (10).

Наибольшее влияние рибофлавина на метаболизм фолатов выявлено среди гомозиготных индивидуумов по общему полиморфизму с.677С>Т (люди с генотипом Т/Т) в гене *MTHFR* (11). У этих индивидуумов (около 10% населения) обычно низкий уровень фолатов, а также повышенная концентрация гомоцистеина, особенно когда потребление фолатов и/или рибофлавина является недостаточным. Повышенная концентрация гомоцистеина у этих людей очень чувствительна к снижению приема рибофлавина, подтверждая важность взаимодействия рибофлавина и гена *MTHFR* (12).

Витамин В6

Является кофактором для фермента SHMT, который превращает ТГФ в 5,10-МТГФ, который, в свою очередь, превращается в 5-МТГФ ферментом MTHFR. Витамин В6 обеспечивает работу фермента SHMT даже при его низких концентрациях и может помочь предотвратить накопление фолатов в потенциально опасных дозах.

Более того, два фермента необходимы для превращения вредного гомоцистеина в аминокислоту цистеин: цистатионин-β-синтазы и цистатионин γ-лиазы. Оба этих фермента также используют витамин В6 в качестве кофактора. Поэтому коррекция статуса витамина В6 может обеспечить адекватный уровень 5,10-МТГФ, и нормализовать превращении гомоцистеина в цистеин. Поддержание необходимого уровня В6 становится особо актуальным для носителей однонуклеотидной замены 677Т и 1298С в гене *MTHFR*.

Витамин В12

Является кофактором для метионинсинтазы (MTR), которая превращает гомоцистеин в метионин, одновременно превращая МТГФ в ТГФ. Добавки с витамином В12 могут повлиять на активность фермента MTR, что приводит к снижению уровня гомоцистеина(21-22). Таким образом, поддержание необходимого уровня В12 может оказаться полезным для носителей аллелей риска 1298С и 677Т гена *MTHFR* (13).

Бетаин

Фермент бетаин гомоцистеинметилтрансфераза (BHMT) превращает гомоцистеин в метионин, используя в этой реакции бетаин. Поэтому дополнительный прием бетаина может снизить уровень гомоцистеина, даже при сниженной активности *MTHFR* (14, 15). Таким образом, бетаин может оказаться полезным для носителей аллелей риска 1298С и 677Т гена *MTHFR*.

Цинк

Цинк является необходимым компонентом для преобразования гомоцистеина в метионин, в частности, он необходим для работы фермента метионинсинтазы, а также бетаин-гомоцистеин S-метилтрансферазы. Исследования показали положительное влияние цинка для понижения уровня гомоцистеина в плазме крови.

Витамин С

Витамин С препятствует расщеплению пищевых фолатов и добавок фолиевой кислоты в желудке и, таким образом, улучшает биодоступность фолатов (17). Показано, что совместный прием 5-МТГФ (343 мг) и витамина С (289 мг или 974 мг) приводил к более высоким концентрациям фолатов в сыворотке в сравнении с введением лишь 5-МТГФ(17).

Один из подходов коррекции фолатного статуса - компенсация сниженной активности фермента или транспортера за счет приема соответствующего кофактора. Этот подход предполагает потенциальный дефицит кофакторов ферментов фолатного цикла, который поддается коррекции при помощи нутриентов.

ГЕН	ПОЛИМОРФИЗМ	АЛЛЕЛЬ РИСКА	* НУТРИЕНТ
<i>SLC19A1</i>	80A>G	A	пищевые фолаты, фолиевая кислота
<i>MTHFR</i>	677C > T	T	B2
<i>MTRR</i>	66A>G	G	неактивная форма кобаламина
<i>MTR</i>	2756A>G	G	B12, метилированная форма фолатов
<i>SHMT</i>	1420C>T	T	серин, B6
<i>MTHFD</i>	1958G>A	A	пищевые фолаты, фолиевая кислота, B6
<i>BHMT</i>	716G>A	A	холин, бетаин, цинк
<i>CBS</i>	833T>C	C	B6

* Компонент необходимый для осуществления реакции, при дефиците которого усугубляется патологический эффект замены в соответствующем гене.



ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ГОМОЦИСТЕИНА

Снизить потребление продуктов, богатых метионином. Особенно красного мяса и молочных продуктов. Хотя метионин является незаменимой аминокислотой, он также косвенно способствует росту атеросклеротических бляшек за счет увеличения уровня гомоцистеина.

Снижение потребления: алкоголь, кофе, сигареты. Алкоголь является ингибитором метионинсинтетазы. Людям, с пониженной активностью этого фермента в результате замены 66A>G в гене *MTRR* следует избегать регулярного потребления алкоголя (19).

Оптимальный вес: ожирение связано с более высоким уровнем гомоцистеина.

Физическая активность: Систематический анализ показал, что умеренные силовые нагрузки, в отличие от аэробных способны понижать уровень гомоцистеина в плазме крови (18).

ЛИТЕРАТУРА

1. Gerhard GT, Duell PB. Homocysteine and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 1999;10(5):417-428.
2. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Folate. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, D.C.: National Academy Press; 1998:196-305.
3. Kauwell GP, Wilsky CE, Cerda JJ, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase mutation (677C->T) negatively influences plasma homocysteine response to marginal folate intake in elderly women. *Metabolism*. 2000;49(11):1440-1443.
4. Shane B. Folic acid, vitamin B-12, and vitamin B-6. In: Stipanuk M, ed. *Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition*. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2000:483-518.
5. Winkels RM, Brouwer IA, Siebelink E, Katan MB, Verhoef P. Bioavailability of food folates is 80% of that of folic acid. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):465-73.
6. Wilkerson NN. Treating hyperbilirubinemia. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 1989;14(1):32-6.
7. Wright AJ, Dainty JR, Finglas PM. Folic acid metabolism in human subjects revisited: potential implications for proposed mandatory folic acid fortification in the UK. *Br J Nutr*. 2007;98(4):667-75.
8. Ohrvik VE, Witthoft CM. Human Folate Bioavailability. *Nutrients*. 2011;3(4):475-490
9. Sutor CW, Bailey LB (2000). «Dietary folate equivalents: interpretation and application». *Journal of the American Dietetic Association* 100 (1): 88-94.
10. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(3):613-621.
11. Jacques PF, Kalmbach R, Bagley PJ, et al. The relationship between riboflavin and plasma total homocysteine in the Framingham Offspring cohort is influenced by folate status and the C677T transition in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *J Nutr*. 2002;132(2):283-288.
12. McNulty H, Doweley RC, Strain JJ, et al. Riboflavin lowers homocysteine in individuals homozygous for the MTHFR 677C->T polymorphism. *Circulation*. 2006;113(1):74-80.
13. Banerjee RV, Matthews RG. Cobalamin-dependent methionine synthase. *FASEB J*. 1990;4(5):1450-9.
14. Li F, Feng Q, Lee C, et al. Human Betaine-Homocysteine Methyltransferase (BHMT) and BHMT2: Common Gene Sequence Variation and Functional Characterization. *Molecular genetics and metabolism*. 2008;94(3):326-335
15. Olthof MR, Van vliet T, Boelsma E, Verhoef P. Low dose betaine supplementation leads to immediate and long term lowering of plasma homocysteine in healthy men and women. *J Nutr*. 2003;133(12):4135-8.
16. Maryam Pakfetrat, Jamshid Roozbeh Shahroodi, Ali Asgar Zolghadr et al. Effects of Zinc Supplement on Plasma Homocysteine Level in End-Stage Renal Disease Patients: a Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Biological Trace Element Research*. June 2013, Volume 153, Issue 1–3, pp 11–15
17. Verlinde PH, Oey I, Hendrickx ME, Van Loey AM, Temme EH. L-ascorbic acid improves the serum folate response to an oral dose of [6S]-5-methyltetrahydrofolic acid in healthy men. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(10):1224-1230.
18. Deminice R, Ribeiro DF, Frajacomio FTT. The Effects of Acute Exercise and Exercise Training on Plasma Homocysteine: A Meta-Analysis. *Bearden SE, ed. PLoS ONE*. 2016;11(3):e0151653.
19. Kenyon SH, Nicolaou A, Gibbons WA. The effect of ethanol and its metabolites upon methionine synthase activity in vitro. *Alcohol*. 1998;15(4):30

