

Фолатний цикл: сучасні підходи до генетичного тестування та клінічної інтерпретації для лікарів

Фолатний цикл представляє собою складну мережу біохімічних реакцій, що забезпечують одноуглецевий метаболізм, синтез ДНК та процеси метилювання ^[1]. Генетичні поліморфізми в ключових генах цього циклу - MTHFR, MTR, MTRR та SLC19A1 - можуть суттєво впливати на ризик розвитку серцево-судинних захворювань, дефектів нервової трубки, онкологічних патологій та репродуктивних порушень ^{[2][3][4]}. Сучасні дослідження підтверджують необхідність персоналізованого підходу до фолатної терапії на основі генетичного профілю пацієнта ^[5].

Біохімічні основи фолатного циклу

Фолатний цикл являє собою центральний метаболічний шлях, що забезпечує перенесення одноуглецевих фрагментів між різними метаболітами ^[1]. Основними компонентами циклу є фолієва кислота, яка перетворюється на дигідрофолат (ДГФ), а потім на тетрагідрофолат (ТГФ) ^[6]. ТГФ взаємодіє з серином, утворюючи 5,10-метилен-ТГФ, який під дією MTHFR перетворюється на 5-метил-ТГФ ^[7]. Останній донесе метильну групу гомоцистеїну за участі MTR, регенеруючи ТГФ та утворюючи метіонін ^[8].

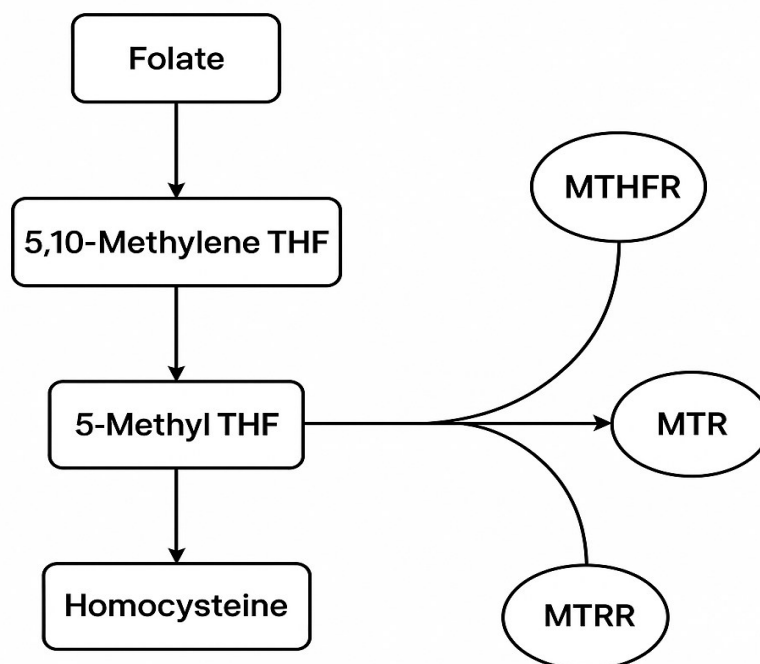


Схема фолатного циклу з ключовими ферментами та метаболітами

Процес полігютамування, що каталізується фолілполігютаматсинтазою (FPGS), відіграє вирішальну роль у внутрішньоклітинному накопиченні фолатів ^[1]. Без полігютамування фолат-моногютамати легко виходять з клітини, що призводить до зниження внутрішньоклітинної концентрації фолатів до 10% від нормального рівня ^[1]. Транспорт фолатів через клітинні мембрани забезпечується кількома транспортерами, включаючи SLC19A1 (RFC-1) та SLC46A1 ^[9].

Генетичні поліморфізми та їх клінічне значення

МТНFR поліморфізми

Поліморфізм 677C>T (rs1801133) є найбільш клінічно значущим варіантом МТНFR гена ^{[2][7]}. Частота Т алеля становить 0,35 у європейських популяціях, 0,5 у латиноамериканців та 0,12 у афроамериканців ^[10]. Гомозиготи за Т алелем (ТТ генотип) мають 30-35% залишкової активності ферменту порівняно з нормою, що призводить до 2-4 кратного підвищення ризику дефектів нервової трубки ^{[4][7]}.

Поліморфізм 1298A>C (rs1801131) має менш виражений клінічний вплив ^[2]. СС генотип знижує активність ферменту до 70-75% від нормального рівня ^[7]. Важливо зазначити, що ці два поліморфізми рідко зустрічаються разом в одному алелі через сильний зв'язок невривноваженості ^[2].

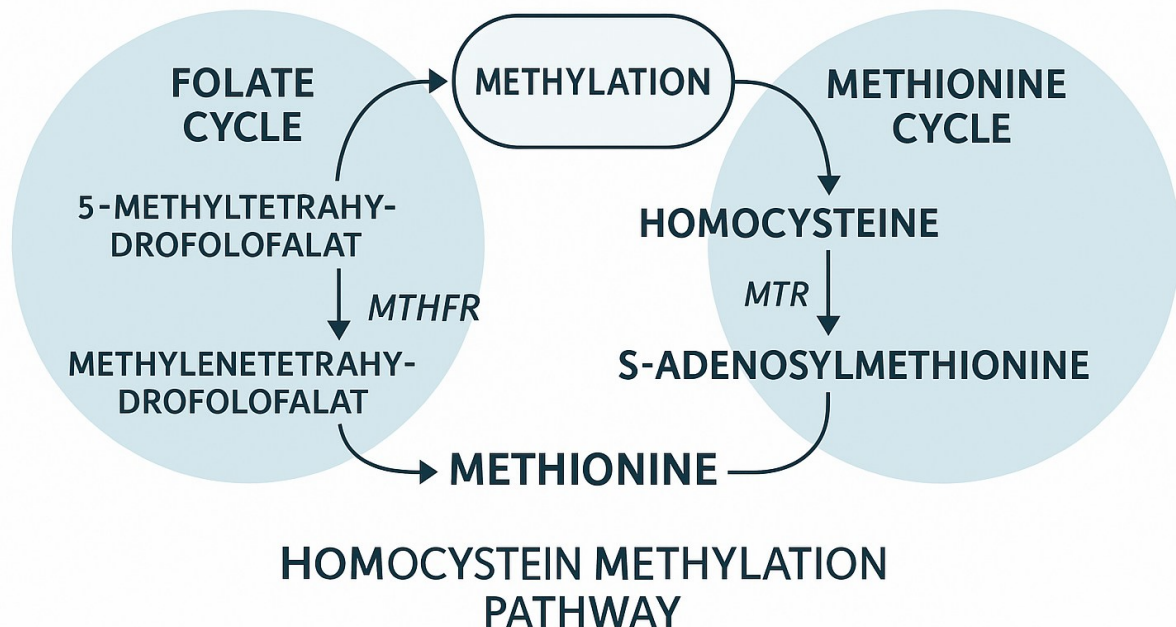
МTR та МТRR поліморфізми

Поліморфізм МTR 2756A>G (rs1805087) впливає на ефективність метіонінсинтази, ключового ферменту, що забезпечує реметилування гомоцистеїну ^{[11][12]}. GG генотип асоціюється з 2,005-кратним підвищенням ризику системного червоного вовчака ^[11]. Мета-аналіз 52 досліджень показав, що GG генотип має протективний ефект щодо онкологічних захворювань у європейських популяціях (OR 0,83), але підвищує ризик у азійських популяціях (OR 1,33) ^[12].

МТRR 66A>G поліморфізм (rs1801394) порушує регенерацію кофактора В12, необхідного для підтримки активності метіонінсинтази ^[13]. GG генотип збільшує ризик spina bifida у 2 рази, особливо при дефіциті вітаміну В12 ^[13]. Комбінація МТRR мутації з підвищеним рівнем метилмалонової кислоти призводить до 5-кратного збільшення ризику дефектів нервової трубки ^[13].

SLC19A1 поліморфізм

Поліморфізм SLC19A1 80A>G (rs1051266) впливає на ефективність транспорту фолатів [14][15]. AA генотип асоціюється з вищими внутрішньоклітинними концентраціями фолатів та кращою відповіддю на терапію метотрексатом [14]. Структурні дослідження показали, що G80A мутація змінює вторинну та третинну структуру білка, зменшуючи кількість сайтів зв'язування лігандів [14].



Взаємозв'язок фолатного циклу та циклу метіоніну

Клінічна інтерпретація результатів генетичного тестування

Інтерпретація результатів генетичного тестування фолатного циклу вимагає комплексного підходу з урахуванням усіх виявлених поліморфізмів [16][17]. Згідно з наданим зразком лабораторного висновку, виявлено гетерозиготні варіанти за всіма п'ятьма досліджуваними локусами, що відповідає помірному ризику порушень фолатного метаболізму [17].

MTHFR 677C>T у гетерозиготному стані (CT) знижує активність ферменту на 30-35%, що може призводити до підвищення рівня гомоцистеїну при дефіциті фолатів [3]. MTHFR 1298A>C у варіанті

АС має менший вплив, знижуючи активність на 15-20% [21]. Комбінація цих двох поліморфізмів потребує особливої уваги при плануванні вагітності [4].

MTR 2756A>G та MTRR 66A>G у гетерозиготному стані помірно знижують ефективність реметилювання гомоцистеїну [18][13]. SLC19A1 80A>G у варіанті GA забезпечує проміжну ефективність транспорту фолатів, що може компенсувати частину метаболічних порушень [5].

Сучасні підходи до персоналізованої фолатної терапії

Розвиток персоналізованої медицини призвів до перегляду традиційних підходів до фолатної терапії [5]. Замість універсального призначення фолієвої кислоти, сучасні рекомендації враховують генетичний профіль пацієнта [19]. Для носіїв MTHFR поліморфізмів перевагу надають 5-метилтетрагідрофолату (5-MTHF), який обходить блокований ферментативний крок [19][5].

Дозування фолатних препаратів також потребує індивідуалізації [20]. Для жінок з MTHFR поліморфізмами при плануванні вагітності рекомендують збільшення дози до 5 мг/день фолієвої кислоти або еквівалентної дози 5-MTHF [21]. Проте останні дослідження викликають занепокоєння щодо високих доз фолієвої кислоти [22]. Скандинавські когортні дослідження виявили підвищений ризик онкологічних захворювань у дітей, матері яких приймали високі дози фолієвої кислоти під час вагітності [22].

Вітамін D відіграє важливу роль у регуляції експресії RFC та інших ферментів фолатного циклу [5]. Кальцитріол (активна форма вітаміну D3) підвищує експресію RFC та цистатіонін-β-синтази, що покращує біодоступність фолатів та кліренс гомоцистеїну [5]. Це відкриває перспективи комбінованої терапії фолатами та вітаміном D для оптимізації одноуглецевого метаболізму [5].

Клінічні рекомендації та протоколи

Американська колегія медичної генетики та геноміки (ACMG) не рекомендує рутинне генотипування MTHFR для оцінки тромбофілії або рецидивних втрат вагітності [23]. Натомість рекомендується визначення рівня гомоцистеїну в плазмі крові, який більш точно відображає функціональний стан фолатного метаболізму [24]. Якщо рівень гомоцистеїну нормальний навіть при наявності MTHFR варіантів, клінічних дій не потрібно [24].

Американська профілактична служба (USPSTF) рекомендує всім особам, які планують або можуть завагітніти, приймати щодня 0,4-0,8 мг (400-800 мкг) фолієвої кислоти [21]. Ця рекомендація має рівень А (найвищий рівень доказовості) та базується на переконливих доказах ефективності профілактики дефектів нервової трубки [21].

У випадку виявлення генетичних варіантів фолатного циклу рекомендується ^{[25][17]}:

1. **Моніторинг гомоцистеїну** - щорічно або частіше при високому ризику
2. **Персоналізована фолатна терапія** - 5-MTHF 400-800 мкг/день при MTHFR поліморфізмах
3. **Комплексна вітамінотерапія** - B12 (500-1000 мкг/день), B6 (50-100 мг/день)
4. **Дієтичні рекомендації** - збільшення споживання зелених листових овочів, бобових
5. **Модифікація способу життя** - відмова від куріння та обмеження алкоголю

Особливості ведення пацієнтів з поліморфізмами фолатного циклу

При плануванні вагітності жінкам з виявленими поліморфізмами рекомендується розпочати прийом фолатів за 3 місяці до планованого зачаття ^{[4][26]}. Українські дослідження показують недостатню обізнаність медичних працівників щодо периконцепційного прийому фолієвої кислоти ^[26]. Лише 67,5% студентів-медиків знали про необхідність прийому фолієвої кислоти до вагітності, а 10% жінок серед медичних студентів регулярно приймали фолієву кислоту ^[26].

Для пацієнтів з серцево-судинними ризиками рекомендується комбінована терапія фолатами, вітамінами B6 та B12 ^[16]. Порушення метилування, зумовлені MTHFR поліморфізмами, відіграють роль у розвитку ендотеліальної дисфункції ^[16]. Доступність 5-MTHF є ключовим фактором для продукції оксиду азоту та підтримки балансу між його виробництвом та оксидативним стресом ^[16].

При лікуванні метотрексатом особливу увагу слід приділяти поліморфізмам SLC19A1, оскільки вони впливають на ефективність транспорту препарату ^[5]. RFC є основним шляхом надходження метотрексату в клітини, тому індивідуальні відмінності в експресії RFC можуть прогнозувати ефективність лікування ^[5].

Перспективи розвитку персоналізованої фолатної терапії

Сучасний розвиток біомедичних досліджень та клінічних випробувань поглиблює розуміння ключових ролей фолатів та регуляції одновуглецевого метаболізму ^[5]. Очікується еволюція фолатної терапії від універсального підходу "один розмір для всіх" до персоналізованої, точної терапії за множинними шляхами (3Ps - personalized, precision, poly-paths) ^[5].

Важливим напрямком є дослідження взаємодії між різними поліморфізмами та факторами навколишнього середовища ^[2]. Етнічне походження та дієтичне споживання фолатів суттєво

впливають на результати досліджень асоціацій з різними захворюваннями [21]. Це підкреслює необхідність розробки популяційно-специфічних рекомендацій для різних етнічних груп.

Розвиток технологій секвенування нового покоління (NGS) дозволяє проводити більш комплексний аналіз генетичних варіантів фолатного циклу [27]. Впровадження превентивного генетичного тестування та інтеграція результатів у системи клінічного прийняття рішень можуть суттєво покращити якість персоналізованої медичної допомоги [27].

Висновки

Фолатний цикл представляє собою складну біохімічну мережу, порушення якої через генетичні поліморфізми може мати серйозні клінічні наслідки. Сучасні підходи до діагностики та лікування вимагають комплексної оцінки генетичного профілю пацієнта та персоналізації терапевтичних підходів. Визначення поліморфізмів MTHFR, MTR, MTRR та SLC19A1 дозволяє оптимізувати фолатну терапію та знизити ризики асоційованих патологій. Подальший розвиток персоналізованої медицини в цій галузі обіцяє покращення клінічних результатів та зменшення побічних ефектів терапії.

1. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6363433/>
2. <https://www.mdpi.com/2073-4425/16/4/441>
3. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0033222>
4. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3385168/>
5. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10318921/>
6. <https://www.creative-proteomics.com/services/folate-cycle-analysis-service.htm>
7. https://bevital.no/pmu/Pages/papers_pdf/2001/ueland_2001_tips_22-195.pdf
8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8642474/>
9. <https://www.nature.com/articles/s41467-025-58378-1>
10. <https://ltd.aruplab.com/Tests/Pub/0055655>
11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17664238/>
12. <https://www.nature.com/articles/ejhg2009131>

13. [https://en.wikipedia.org/wiki/MTRR_\(gene\)](https://en.wikipedia.org/wiki/MTRR_(gene))
14. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.10.01.24314736v1.full.pdf>
15. <https://www.archivesofmedicalscience.com/Polymorphisms-in-MTHFR-MTR-RFC1-and-CssS-genes-involved-in-folate-metabolism-and,70468,0,2.html>
16. <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/13/6924>
17. <https://iej.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1331>
18. <https://www.scielo.br/j/bjmr/a/qFLX5qSmvLQM8hKKCRNbg7S/?lang=en&format=pdf>
19. <https://www.mdpi.com/2072-6643/16/18/3154>
20. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mnfr.201700537>
21. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2807739>
22. <https://www.epi.ch/en/revised-folic-acid-rda-for-women-with-epilepsy/>
23. <https://www.providencehealthplan.com/-/media/providence/website/pdfs/providers/medical-policy-and-provider-information/medical-policies/mp311.pdf>
24. <https://health.clevelandclinic.org/a-genetic-test-you-dont-need>
25. <https://dna-technology.com/equipmentpr/pcr-and-lamp-kits-genetics/folate-metabolism>
26. <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202109102.pdf>
27. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11788703/>