

ГЕНЕТИКА И ПРОТЕОМИКА

УДК 575.17+612.3

К.Д. Ивлева, Т.А. Байрова, О.В. Калюжная, О.А. Первушина, Л.В. Рычкова, Л.И. Колесникова,
С.И. Колесников

ГЕН ФОЛАТНОГО ЦИКЛА *MTHFR* И ПИТАНИЕ

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

Цель: определить частоты генотипов и аллелей полиморфного варианта 677C>T гена MTHFR среди представителей 2 национальностей: русских и бурят. Материалы и методы. Исследовано 399 детей и подростков (200 человек русской национальности, 199 – бурятской). В процессе исследования использовались молекулярно-генетические и статистические методы. Результаты. Частота минорной T-аллели для русской популяции составила 30 %, для бурятской – 21,1 %. Между исследованными выборками выявлены статистически значимые различия распространенности T-аллели ($p = 0,0041$).

Ключевые слова: русские, буряты, генотипирование, *MTHFR* 677C>T, распространенность

GENE OF FOLATE CYCLE *MTHFR* AND NUTRITION

K.D. Ievleva, T.A. Bairova, O.V. Kalyuzhnaya, O.A. Pervushina, L.V. Rychkova,
L.I. Kolesnikova, S.I. Kolesnikov

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

Climatic and geographical features always influenced on adaptation to the environment as well as the development level of economy and culture. The formation of certain food behavior in population determined fixation of specific gene alleles and mutation. They were responsible for digestion a typical food for the population. At the moment there is information about such genetic features as metabolism of proteins, carbohydrates and fats for many races and nations. But a few studies are about causes of prevalence differences of gene polymorphisms of folate cycle in the world's populations. The main objective was to explore 677C>T mutation MTHFR gene among Russian and Buryat to compare it with ones in other populations. The total of 399 children and adolescents (200 Russians and 199 Buryats) were involved in this study. Genotyping of MTHFR 677C>T was performed by PCR-RT. We used soft "STATISTICA 8.0" to compare results. As a result, T-allele frequency was 30 % in Russians and 21,1 % in Buryats. We found significant differences of prevalence of polymorphism 677C>T between studied groups ($p = 0.011$). Also we found significant difference between Russian and British ($p = 0.054$), French ($p = 0.0263$), Spanish ($p < 0.0001$), Italian ($p < 0.0001$) and Greek samples ($p = 0.0454$). The Buryat group had significant differences with Chinese ($p < 0.0001$), Korean ($p < 0.0001$), Mongolian ($p < 0.004$), Japanese ($p < 0.0001$), Kazakh ($p = 0.0198$) samples and two samples of Hans ($p < 0.0001$; $p = 0.0390$).

Key words: Russian, Buryat, genotyping, *MTHFR* 677C>T, frequency

ВВЕДЕНИЕ

На адаптацию популяций человека к условиям обитания всегда влияли не только климатогеографические особенности территорий, но и степень хозяйственно-культурного развития общества. Одну их ключевых ролей в этом процессе играло формирование традиций питания, опирающихся на доступность пищевых ресурсов и культурные особенности популяции. Становление в популяции определенного пищевого поведения приводило к популяционно-генетическим изменениям, заключающимся в увеличении или уменьшении частот уже существовавших вариантов генов и появлении и распространении новых мутаций. Закрепление в популяции определенных аллелей генов и их мутаций приводило к формированию особенностей метаболизма для успешного усвоения потребляемой пищи. На данный момент существуют данные о таких мутациях и полиморфизмах, влияющих на метаболизм углеводов, жиров и белков [4]. Так, наиболее ярким примером влияния

пищевых традиций на генофонд популяций служит гиполактазия, распространенная во многих азиатских и африканских странах, где взрослые традиционно не пьют молоко. В популяциях Европы встречается целиакия – непереносимость белка глютена, содержащегося в зернах ржи, пшеницы и др. Заболевание в 10 раз чаще встречается в Ирландии, где злаковые культуры традиционно не были основными продуктами питания. Для коренных жителей северных территорий характерно высокое потребление мясных продуктов. Так, эскимосы потребляют до 2 кг в день, что требует наличие наследственных физиологических особенностей пищеварения [2].

Несмотря на актуальность и широкий интерес ученых к вопросу изучения генетических характеристик популяций в зависимости от традиций питания существует небольшое количество работ, посвященных исследованию влияния пищевых традиций популяций на распространенность мутаций и полиморфизмов генов метаболизма фолатного цикла.

Фолатный цикл – это сложный каскад ферментативных реакций, коферментами которых выступают производные фолиевой кислоты. Основными источниками фолатов являются свежая зелень, печень, дрожжи и др. В процессе усвоения фолиевая кислота проходит ряд последовательных реакций и превращается в свою активную форму – 5- метилтетрагидрофолат, который является донором метильной группы и основным источником тетрагидрофолата в клетке, предшественника специфических коферментов внутриклеточных реакций [10]. Одной из реакций является синтез метионина из гомоцистеина при участии 5,10-метилтетрагидрофолата. Гомоцистеин – промежуточный продукт в цикле метионина, который играет одну из ключевых ролей в следующих процессах: синтез нуклеиновых кислот, реализация второй стадии детоксикации ксенобиотиков, метилирование белков и липидов и др. [22]. При нарушении процесса реметилирования в цикле метионина наблюдается накопление гомоцистеина, который в высоких концентрациях обладает цитотоксическим, атерогенным и тромботическим действием [24], определяя развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, привычного невынашивания, патологии развития плода и др. [5, 6, 12, 20].

Реакция реметилирования гомоцистеина катализируется ферментом метилтетрагидрофолат-редуктазой, которая является ключевым ферментом фолатного цикла. Ген *MTHFR* локализуется на коротком плече хромосомы 1 (1p36.3) и состоит из 11 экзонов. На настоящий момент идентифицировано 758 полиморфных вариантов данного гена. Из них 74 локуса ассоциированы с развитием патологических состояний [23]. Полиморфный локус *677C>T*, представляющий собой миссенс-мутацию, приводящую к замене аминокислоты аланин на валин (*p.Ala222Val*) в каталитическом домене белка-фермента [9], в настоящее время считается наиболее клинически значимым.

Гомозиготное носительство данного полиморфного варианта по минорной аллели снижает активность метилтетрагидрофолатредуктазы *in vitro* на 70 %, гетерозиготное – на 35 %, что приводит к повышению уровня ГЦ и снижению уровня метионина в плазме [17].

Данные распространенности полиморфного варианта *677C>T* в популяциях мира гетерогенны. Так, частота минорной Т-аллели в популяции европеоидов составляет 31 %, а в популяции азиат колеблется в пределах 8–39 % [14]. Наличие гетерогенности распространенности полиморфизмов фолатного цикла среди этнических групп объясняется многими исследователями особенностями климатических условий и пищевого поведения [16, 21].

К настоящему моменту данные о генетических особенностях населения Восточной Сибири, в том числе данные о распространенности полиморфизмов генов фолатного цикла, малочисленны и фрагментарны [2, 8, 11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовано 399 детей и подростков, проживающих на территории Восточной Сибири и относящихся

к двум расам: европеоиды (200 человек: 125 мальчиков и 75 девочек; средний возраст – 13,36 ± 3,37 года) и монголоиды (буряты; 199 человек: 93 мальчика и 106 девочек; средний возраст – 15,29 ± 2,75 года).

Буряты относятся к монголоидной расе и входят в северную монголоидную расу, малую североазиатскую расу, внутри которой выделяют 2 типа: центрально-азиатский и байкальский, т. е. по происхождению существует две группы бурят [10]. Формирование современных бурят происходило в результате смешения этих двух групп на территориях Прибайкалья и центрального Забайкалья [1]. К настоящему моменту на территории Восточного Федерального округа проживает 461 389 бурят [7].

Материалом для исследования служили образцы выделенной ДНК, венозной крови и капли крови, высушенные на фильтровальной бумаге. Забор крови проводился в ходе экспедиционных работ на территориях проживания исследуемых народов (Иркутская область, Республика Бурятия). Все исследуемые старше 15 лет, их родители/опекуны были информированы о научной стороне исследования. В работе с группами подростков соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской организации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2014 ред.)

При формировании выборок учитывались этничность и проживание не менее трех поколений пробандов в конкретном географическом регионе.

Экстракция ДНК проводилась с использованием комплектов реагентов «ДНК сорб-В» (АмплиПрайм, Россия). Молекулярно-генетическое исследование по полиморфному локусу *677C>T* проводилось методом ПЦР в реальном времени (PCR real-time) с использованием наборов реагентов фирм «Литех» (Россия) и «Синтол» (Россия) на амплификаторе ДТ-Прайм (ДНК-технология, Россия).

Расчет частотных характеристик выборок, а также их соответствие закону Харди – Вайнберга проводилось с использованием онлайн-калькулятора Hardy – Weinberg equilibrium calculator (OEGE). Наличие статистически значимых отличий частотных характеристик между исследованными выборками, а также их сравнение с данными других исследователей рассчитывалось методами нормальной аппроксимации и точного критерия Фишера (уровень статистической значимости $p < 0,05$) с использованием программного обеспечения Statistica 8.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *677C>T* гена *MTHFR* среди представителей двух национальных групп, проживающих на территории Восточной Сибири (бурят и русских), представлены в таблице 1.

Распределения частот генотипов и аллелей, а также степень гетерозиготности соответствовала закону Харди – Вайнберга для обеих выборок.

Между русской и бурятской выборками выявлены статистически значимые различия частот генотипов и аллелей полиморфизма *677C>T* (табл. 2).

Таблица 1

Результаты генотипирования исследуемых групп по полиморфному локусу 677C>T гена MTHFR

Выборка	Частота генотипов			Частота аллелей		Соответствие закону Харди – Вайнберга, χ^2
	CC (%)	CT (%)	TT (%)	C (%)	T (%)	
Буряты (n = 199)	62,8	32,2	5,0	78,9	21,1	0,23 (p < 0,05)
Русские (n = 200)	48,0	44,0	8,0	70,0	30,0	0,45 (p < 0,05)

Таблица 2

Распространенность полиморфного локуса 677C>T гена MTHFR в популяциях мира

Выборка	Частота T-аллели	Численность выборки	p	
			русские	буряты
Европа				
Англичане [14]	18,6	188	0,0002	0,3841
Финны [14]	27,3	99	0,4942	0,0916
Русские (собственные данные)	30	200	–	0,011
Русские [11]	32	258	0,5169	0,003
Поляки [14]	34	244	0,2047	0,0003
Греки [14]	36,9	176	0,0454	< 0,0001
Французы [14]	41	58	0,0263	< 0,0001
Итальянцы [14]	46,7	107	< 0,0001	< 0,0001
Испанцы [14]	48,5	412	< 0,0001	< 0,0001
Азия				
Индусы, проживающие в Британии [23]	10,3	102	< 0,0001	0,001
Бангладеш [23]	12,2	86	< 0,0001	0,0121
Пакистан [14]	13,5	96	< 0,0001	0,0267
Буряты [11]	16	120	0,0001	0,1135
Вьетнам [14]	19,2	99	0,005	0,5884
Буряты (собственные данные)	21,1	199	0,011	–
Эвенки [14]	23	62	0,1313	0,6534
Буряты [12]	24	120	0,1013	0,3935
Якуты (РСЯ) [14]	28	100	0,6122	0,0606
Южные Ханы [23]	28,6	105	0,7188	0,0390
Казахи [14]	30,3	168	0,9302	0,0198
Монголы [14]	36,1	144	0,1776	0,0004
Ханы [14]	38,8	116	0,0239	< 0,0001
Китайцы [14]	38,8	134	0,0162	< 0,0001
Японцы [14]	41	100	0,0074	< 0,0001
Корейцы [14]	41,2	854	< 0,0001	< 0,0001
Ханы [23]	46,6	103	0,0001	< 0,0001
Африка				
Гамбия [23]	6,2	113	0,0001	0,0001
Эфиопия [14]	6,5	108	< 0,0001	0,0003
Кения [23]	7,1	99	0,0001	< 0,0001
Сьерра Леоне [23]	7,6	85	0,0001	0,0001
Нигерия [14]	8,1	98	0,0001	0,0001
Афроамериканцы [14]	10	100	< 0,0001	0,0008
Южная Америка				
Перу [14]	43,5	85	0,0161	< 0,0001
Пуэрто Рико [23]	44,7	104	0,0003	< 0,0001
Мексиканцы [23]	46,9	64	0,0005	< 0,0001
Колумбия [14]	54,3	94	0,0001	< 0,0001

Частота минорной Т-аллели в выборке русских соответствовала литературным данным о распространенности полиморфизма 677С>Т среди европеоидов, включая представителей русской национальности, проживающих на разных территориях РФ. При этом выявлены статистически значимые различия распространенности Т-аллели между выборкой русских и выборкой англичан в результате снижения частоты Т-аллели у последней. Значимые различия были выявлены для французской, итальянской, испанской выборок и выборки греков и были обусловлены высокой частотой минорной аллели в данных популяциях.

Значительный интерес представляет широкая вариация частот аллелей данного полиморфизма среди представителей монголоидной расы. Так, наше исследование показало, что в выборке бурят частота минорной аллели составила 21,1 %, что совпадает с результатами более ранних исследований популяций бурят, проживающих на территории Восточной Сибири [8]. Частота минорной аллели сопоставима с аналогичными данными популяций северных монголоидов (якуты, эвенки). Однако выявлены различия распространенности с результатами исследований

более южных монголоидных популяций: китайской, корейской, монгольской, японской, казахской выборок и двух выборок ханов (Пекин и южные), – в которых наблюдается более высокая частота полиморфизма 677С<Т.

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность Т-аллели полиморфизма 677С<Т вариативна среди различных этнических групп. Самая высокая распространенность Т-аллели наблюдается среди европейской выборки и составляет 64,5 %, а самая низкая частота наблюдается в африканских популяциях, где она варьирует в пределах 0–18 % [19]. Среди азиатских популяций частота минорной Т-аллели также колеблется в широких пределах – от 16 до 46 %.

Многие исследователи объясняют гетерогенность распространенности полиморфизмов генов фолатного цикла особенностями климатических условий и пищевого поведения [21,25].

Так, известно, что ультрафиолет способен разрушать фолиевую кислоту. Этим определяется наличие градиента распространенности минорной Т-аллели от севера к югу в Европе [19, 25] (рис. 1).

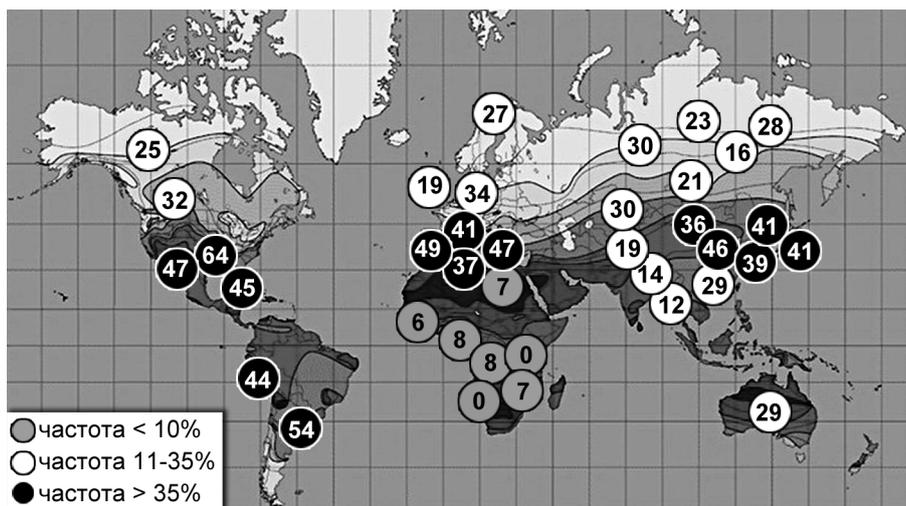


Рис. 1. Карта инсоляционной активности Солнца с частотным распределением минорной Т-аллели полиморфного локуса 677С<Т гена MTHFR.

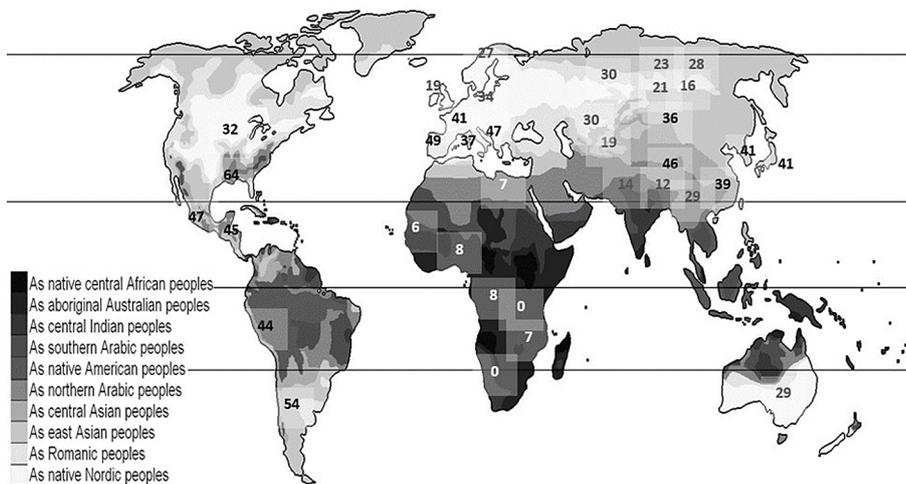


Рис. 2. Карта пигментации кожи населения мира с частотным распределением минорной Т-аллели полиморфного локуса 677С<Т гена MTHFR.

Однако при сопоставлении распространенности минорной Т-аллели полиморфизма 677С>Т и инсоляционной активности регионов мира данная закономерность не прослеживается.

Существует иная точка зрения: распространенность минорной Т-аллели связана с пигментацией кожи. При этом чем выше пигментация кожи, тем выше частота полиморфного локуса [19] (рис. 2).

Представленный на рисунке 2 анализ распространенности минорной Т-аллели в популяциях, имеющих разную степень пигментации кожи, не подтверждает данную гипотезу.

Надо отметить, что А. Бинья с соавт. (2014) указывают на противоположную зависимость распространенности минорной Т-аллели и степени пигментации кожи у представителей различных этнических групп Индии [16].

Гипотеза о взаимосвязи распространенности полиморфизма 677С>Т и избыточного потребления фолиевой кислоты с растительными продуктами предложена Р.М. Геант-Родригес с соавт. [18]. Например, минорная Т-аллель локуса 677С>Т наиболее распространена среди жителей Италии и Мексики, в культуре питания которых значимый удельный вес занимает растительная пища [15]. Вместе с тем данные популяции характеризуются сбалансированным питанием, включающим растительные, мясные и морепродукты. Для коренных народов Сибири традиционно в питании преобладали мясо-молочные продукты. Такой тип питания характерен для большинства представителей северных монголоидов, частота минорной аллели у которых колеблется в пределах 16–20 %. По результатам представленных исследований частота Т-аллели среди бурят 21,1 % и сопоставима с аналогичными показателями у других северных монголоидов: эвенков, якутов. При этом в популяциях южных монголоидов, в рационе которых традиционно высок удельный вес растительных компонентов и морепродуктов, распространенность Т-аллели значимо выше, чем у северных монголоидов.

Таким образом, эволюционно заложенный стереотип питания определяет генетические характеристики индивидов, определяющие адаптивность к тому или иному типу питания, т. е. то, что люди едят, зависит не только от доступности пищевых ресурсов, культурных традиций и технологических достижений, но и от генетически детерминированной способности усваивать тот или иной вид пищи [4]. С внедрением в практику молекулярно-генетических методов у исследователей появилась возможность идентификации генов-метаболизаторов, изучения распространенности вариантов этих генов в разных популяциях и этнических группах. Доказана широкая вариативность распространенности полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме тех или иных продуктов. В связи с этим закономерен вопрос о целесообразности разработки унифицированных подходов к здоровому питанию. Для разработки рекомендаций по оптимальному питанию необходимы знания традиций питания, генетических особенностей популяций и понимание роли генов и

их полиморфных вариантов в метаболизме тех или иных пищевых продуктов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Абаева Л.Л., Жуковская Н.Л. Буряты. – М.: Наука, 2004. – С. 634.
Abaeva LL, Zhukovskaya NL (2004). Buryats [Buryaty], 634.
2. Баирова Т.А., Долгих В.В., Бимбаев А., Тугутова И.В. Взаимосвязь гена метилентетрагидрофолатредуктазы и эссенциальной артериальной гипертензии у подростков разных этнических групп, проживающих на территории Бурятии // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 4. – С. 104–107.
Bairova TA, Dolgikh VV, Bimbaev A, Tugutova IV (2005). The interrelation of methylenetetrahydrofolate reductase gene and essential hypertension in adolescents of different ethnic groups living in Buryatia [Vzaimosvyaz' gena metilentetragidrolatreduktazy i essentsial'noy arterial'noy gipertenzii u podrostkov raznykh etnicheskikh grupp, prozhivayushchikh na territorii Buryatii]. *Byulleten Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra*, (4), 104-108
3. Боринская С.А. Генетическое разнообразие народов // Природа. – 2004. – № 10. – С. 33–38.
Borinskaya SA (2004). Genetic diversity of peoples [Geneticheskoe raznoobrazie narodov]. *Priroda*, (10), 33-38.
4. Боринская С.А., Козлов А.И., Янковский Н.К. Гены и традиции питания // Этнографическое обозрение. – 2009. – № 3. – С. 117–137.
Borinskaya SA, Kozlov AI, Yankovskiy NK (2009). Genes and food traditions [Geny i tradicii pitaniya]. *Etnograficheskoe obozrenie*, (3), 117-137.
5. Гречанина Е.А., Гречанина Ю.Б., Моисеенко Р. Объединение «Генетика» – как научная и клиническая база современной клинической генетики // Научный журнал МОЗ Украины. – 2012. – № 1. – С. 31–32.
Grechanina EA, Grechanina YB, Moiseenko R (2012). Association "Genetics" as the scientific and clinical basis of modern clinical genetics [Objedinenie «Genetika» – kak nauchnaya i klinicheskaya baza sovremennoy klinicheskoy genetiki] (2012). *Naukoviy zhurnal MOZ Ukraïni*, (1), 25-46.
6. Микитенко Д.А., Тимченко О.И. Полиморфизмы ДНК как основа развития мультифакторной патологии (данные литературы и собственных исследований) // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Збірник наукових праць. – 2009. – № 17. – С. 202–211.
Mikitenko DA, Timchenko OI (2009). DNA polymorphisms as the basis for the development of multifactorial diseases (data from the literature and own research) [Polimorfizmy DNK kak osnova razvitiya mul'tifaktornoj patologii (dannye literatury i sobstvennykh issledovaniy)]. *Aktual'ni problemi akusherstva i ginekologii, klinichnoï imunologii ta medichnoï genetiki: Zbirnik naukovikh prats*, (17), 202-211.
7. Население по национальности и владению русским языком по субъектам Российской Федерации

// Том 4. Национальный состав и владение языками, гражданство. Всероссийская перепись населения 2010. – Режим доступа: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm.

Population divided according to nationality and knowledge of Russian language on the subjects of the Russian Federation [Naselenie po natsional'nosti i vladeniyu russkim yazykom po sub'ektam Rossiyskoy Federatsii]. *Tom 4. Natsional'nyy sostav i vladenie yazykami, grazhdanstvo. Vserossiyskaya perepis' naseleniya 2010*. Available at http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm.

8. Спиридонова М.Г., Степанов В.А., Максимова Н.Р., Пузырёв В.П. Популяционное исследование частоты полиморфизма C677T гена метилентетрагидрофолат-редуктазы в Якутии // *Генетика*. – 2004. – № 5. – С. 704–708.

Spiridonova MG, Stepanov VA, Maksimova NR, Puzyrev VP (2004) A population-based study of the frequency of C677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene in Yakutia [Populyatsionnoe issledovanie chastoty polimorfizma C677T gena metilentetragidrofolat-reduktazy v Yakutii]. *Genetika*, (5), 704-708.

9. Суховольская М.А. Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови здоровых людей с мутациями C677T (Ala 222Val) в гене метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR) и A2756G (Asp 919 Gly) в гене метионин-синтазы (MTR) // Молодёжь и наука: Сб. матер. VIII Всерос. науч.-техн. конф. студентов, аспирантов и молодых учёных, посв. 155-летию со дня рождения К.Э. Циолковского. – Красноярск, 2012. – Режим доступа: <http://conf.sfu-kras.ru/sites/mn2012/section31.html>.

Sukhovolskaya MA (2012). The homocysteine concentration in serum of healthy people with C677T mutation (Ala 222Val) in methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) and A2756G (Asp 919 Gly) in methionine synthase (MTR) [Konzentratsiya gomotsisteina v syvorotke krovi zdorovykh lyudey s mutatsiyami C677T (Ala 222Val) v gene metilentetragidrofolat-reduktazy (MTHFR) i A2756G (Asp 919 Gly) v gene metionin-sintazy (MTR)]. *Molodezh i nauka: Sbornik materialov VIII Vserossiyskoy nauchno-tekhnicheskoy konferentsii studentov, aspirantov i molodykh uchenykh, posvyashchennoy 155-letiyu so dnya rozhdeniya K.E. Tsiolkovskogo*. Available at <http://conf.sfu-kras.ru/sites/mn2012/section31.html>.

10. Тихонов В.В. Отличительные элементы материального наследия этносов и этнических групп, сформировавших историко-культурный потенциал Предбайкалья второй половины XX – начала XIX века // *Вестник КемГУКИ*. – 2013. – № 23. – С. 93–100.

Tikhonov VV (2013). Distinctive elements of the material heritage of ethnic groups, formed the historical and cultural potential of Baikal territory in the second half of XX – early XIX century [Otlichitel'nye elementy material'nogo naslediya etnosov i etnicheskikh grupp, sformirovavshikh istoriko-kul'turnyy potentsial predbaykal'ya vtoroyu polovinyu XX – nachala XIX veka]. *Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta kul'tury i iskusstv*, (23), 93-100.

11. Трифонова Е.А., Спиридонова М.Г., Пузырёв В.П., Степанов В.А. Структура гаплотипов локуса

метилентетрагидрофолатредуктазы: популяционная специфичность и ассоциация с коронарным атеросклерозом // *Медицинская генетика*. – 2009. – № 1. – С. 39–47.

Trifonova EA, Spiridonova MG, Puzyryov VP, Stepanov VA (2009). The structure of haplotype of locus methylenetetrahydrofolate: population specificity and association with coronary atherosclerosis [Struktura gaplotipov lokusa metilentetragidrofolat-reduktazy: populyatsionnaya spetsifichnost' i assotsiatsiya s koronarnym aterosklerozom]. *Meditsinskaya genetika*, (1), 39-47.

12. Трифонова Е.А. Генетическое разнообразие и структура неравновесия по сцеплению гена MTHFR в популяциях Северной Евразии // *Acta Naturae*. – 2012. – № 1 (4). – С. 59–60.

Trifonova EA (2012). The genetic diversity and structure of linkage disequilibrium of the MTHFR gene in populations of Northern Eurasia [Geneticheskoe raznoobrazie i struktura neravnovesiya po stsepleniyu gena MTHFR v populyatsiyakh Severnoy Evrazii]. *Acta Naturae*, (4), 59-60.

13. Фетисова И.Н., Добролюбов А.С., Липин М.А., Поляков А.В. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2007. – № 1. – С. 44–48.

Fetisova IN, Dobrolyubov AS, Lipin MA, Polyakov AV (2007). Polymorphisms genes of folate cycle and human diseases [Polimorfizm genov folatnogo obmena i bolezni cheloveka]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*, (1), 44-48.

14. Allele frequency for polymorphic site: rs1801133. The Allele Frequency Database. Available at http://alfred.med.yale.edu/alfred/SiteTable1A_working.asp?siteuid=SI001032G.

15. Antonio-Véjar V, del Moral-Hernández O, Alarcón-Romero LC, Flores-Alfaro E, Leyva-Vázquez MA, Hernández-Sotelo D, Illades-Aguar DB (2014). Ethnic variation of the C677T and A1298C polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate-reductase (MTHFR) gene in southwestern Mexico. *Genetics and Molecular Research*, (13), 7950-7957.

16. Binia A, Contreras AV, Canizales-Quinteros S, Alonzo VA, Tejero ME, Silva-Zolezzi I (2014). Geographical and ethnic distribution of single nucleotide polymorphisms within genes of the folate/homocysteine pathway metabolism. *Genes Nutr.*, (9), 421.

17. Fodinger M, Horl W, Sunder-Plassmann G (1999). Molecular biology of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *J. Nephrol.*, (13), 1-17.

18. Guéant-Rodriguez RM, Guéant JL, Debard R, Thirion S, Hong LX, Bronowicki JP, Namour F, Chabi NW, Sanni A, Anello G, Bosco P, Romano C, Amouzou E, Arrieta HR, Sánchez BE, Romano A, Herbeth B, Guillaud JC, Mutchinick OM (2006). Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase 677T and 1298C alleles and folate status: a comparative study in Mexican, West African, and European populations. *Am. J. Clin. Nutr.*, (3), 701-707.

19. Kabita S, Singh HS, Chongtham DS, Saraswathy KN (2013). MTHFR C677T polymorphism among Meiteis of Manipur (India). *India. Ethnicity & Disease*, (23), 379-381.

20. Li WX, Dai SX, Zheng JJ, Liu JQ, Huang JF (2005). Homocysteine metabolism gene polymorphisms (MTHFR

C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G) jointly elevate the risk of folate deficiency. *Nutrients*, (8), 6670-6687.

21. Mayor-Olea A, Callejon G, Palomares AR, Jimenez AJ, Gaitan MJ, Rodriguez A, Ruiz M, Reyes-Engel A (2008) Human genetic selection on the MTHFR 677C/T polymorphism. *BMC MedGenet*, (9), 104-110.

22. Miller AL, Kelly GS. (1997). Homocysteine metabolism: nutritional modulation and impact on health and disease. *Alternative Medicine Review*, (4), 234-247.

23. MTHFR Gene (Protein Coding). Gene Cards Human Gene Database (2015). Available at <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MTHFR>.

24. Ramakrishnan S, Sulochana KN, Lakshmi S, Selvi R, Angayarkanni N (2006). Biochemistry of homocysteine in health and diseases. *Indian J. Biochem. Biophys.*, (43), 275-283.

25. Saraswathy KN, Asghar M, Samtani R, Murry B, Mondal PR, Ghosh PK, Sachdeva MP (2012). Spectrum of MTHFR gene SNPs C677T and A1298C: a study among 23 population groups of India. *Mol. Biol. Rep.*, (4), 5025-5031.

Сведения об авторах

Information about the authors

Иевлева Ксения Дмитриевна – аспирант, врач клинической лабораторной диагностики лабораторий персонализированной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: asiy91@mail.ru)

Ievleva Kseniya Dmitrievna – Postgraduate, Laboratory Medicine Doctor of the Laboratory of Personalized Medicine of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, Timiryazev str., 16; e-mail: asiy91@mail.ru)

Байрова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории персонализированной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (тел.: 8 (3952) 20-76-36; e-mail: tbairova38@mail.ru)

Bairova Tatyana Ananyevna – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Personalized Medicine of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (tel.: +7 (3952) 20-76-36; e-mail: tbairova38@mail.ru)

Калужная Ольга Викторовна – младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: kaluzhnayao@ya.ru)

Kaluzhnaya Olga Viktorovna – Junior Research Officer of the Laboratory of Personalized Medicine of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: kaluzhnayao@ya.ru)

Первушина Оксана Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: oksana111088@mail.ru)

Pervushina Oksana Aleksandrovna – Candidate of Biological Sciences, Research Officer of the Laboratory of Personalized Medicine of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: oksana111088@mail.ru)

Рычкова Любовь Владимировна – профессор РАН, доктор медицинских наук, директор ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Rychkova Lyubov Vladimirovna – Professor of RAS, Doctor of Medical Sciences, Director of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Колесникова Любовь Ильинична – член-корреспондент РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Kolesnikova Lyubov Ilinichna – Corresponding Member of RAS, Professor, Scientific Director of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems

Колесников Сергей Иванович – академик РАН, советник РАН

Kolesnikov Sergei Ivanovich – Academician of RAS, RAS Advisor