

Ю. Л. КАРПОВИЧ, Т. П. ПРОНЬКО, О. В. ГОРЧАКОВА

ПОКАЗАТЕЛИ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТИ СУСТАВОВ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Цель исследования. Изучить показатели фолатного цикла у пациентов с синдромом гипермобильности суставов (СГМС).

Материал и методы. Группу пациентов с СГМС составили 105 человек (90 женщин и 15 мужчин), контрольную группу — 57 человек (49 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 20 до 28 лет (средний возраст — 22 [21; 23] года). Всем лицам проводили общеклиническое обследование, определение полиморфных вариантов C677T, A1298C гена метиленететрагидрофолатредуктазы (MTHFR) осуществляли методом полимеразной цепной реакции («Синтол», Россия), определение уровней гомоцистеина, фолиевой кислоты, витаминов B_6 и B_{12} — иммуноферментным анализом (FineTest Wuhan Fine Biotech Co., Китай).

Результаты. У пациентов с СГМС отмечено снижение уровней фолиевой кислоты, витамина B_{12} в сравнении с таковыми у лиц контрольной группы, полученные значения гомоцистеина и витамина B_6 сопоставимы в обеих группах. Частота встречаемости мутаций гена MTHFR среди пациентов с СГМС составила: 38,6 % — аллель 677T, 18,1 % — генотип 677TT, 36,2 % — аллель 1298C, 17,1 % — генотип 1298CC; для группы практически здоровых лиц: 33,3 % — аллель 677T, 12,3 % — генотип 677TT, 31,6 % — аллель 1298C, 17,1 % — генотип 1298CC. У пациентов с СГМС, носителей генотипа 1298AA гена MTHFR более низкие значения фолиевой кислоты и витамина B_{12} , носителей генотипов CT+TT полиморфного локуса C677T гена MTHFR — более низкие значения фолиевой кислоты по сравнению с носителями данных генотипов контрольной группы.

Заключение. Высокая распространенность полиморфизма гена MTHFR и снижение уровней фолиевой кислоты и витамина B_{12} у пациентов с СГМС свидетельствуют о возможной патогенетической связи исследуемых параметров и данного заболевания, требуется дальнейшее изучение для формирования принципов своевременной диагностики и лечения.

Ключевые слова: синдром гипермобильности суставов, фолатный цикл, метиленететрагидрофолатредуктаза, гомоцистеин, фолиевая кислота, витамин B_6 , витамин B_{12} .

Object. To estimate folate cycle parameters in patients with joint hypermobility syndrome (JHS).

Materials and methods. The group of patients with JHS consisted of 105 people (90 women and 15 men), the control group — 57 people (49 women and 8 men) aged 20 to 28 years (average age is 22 [21; 23] years). All persons underwent: general clinical examination; determination of levels of homocysteine, folic acid, vitamins B_6 and B_{12} by enzyme immunoassay ("Fine Test" Wuhan Fine Biotech Co., China), determination of polymorphic variants of C677T, A1298C of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene, which was carried out by polymerase chain reaction ("Syntol", Russia).

Results. In patients with JHS, there is a decreasing in levels of folic acid, vitamin B_{12} compared to those in the control group, the obtained values of homocysteine and vitamin B_6 were comparable in both groups. The frequency of mutations of the MTHFR gene among patients with JHS was: 38.6 % — allele 677T, 18.1 % — genotype 677TT, 36.2 % — allele 1298C, 17.1 % — genotype 1298CC, for a group of practically healthy individuals: 33.3 % — allele 677T; 12.3 % — genotype 677TT, 31.6 % — allele 1298C, 17.1 % — genotype 1298CC. Patients with JHS, carriers of genotype 1298AA of the MTHFR gene have lower values of folic acid and vitamin B_{12} , carriers of CT+TT genotypes of the polymorphic locus C677T of the MTHFR gene have lower values of folic acid compared with carriers of these genotypes of the control group.

Conclusion. The high prevalence of MTHFR gene polymorphism and decreasing of folic acid and vitamin B_{12} levels in patients with JHS indicate a possible pathogenetic relationship between the studied parameters and this disease, which requires further study to form the principles of timely diagnostics and treatment.

Key words: joint hypermobility syndrome, folate cycle, methylenetetrahydrofolatereductase, homocysteine, folic acid, vitamin B_6 , vitamin B_{12} .

HEALTHCARE. 2024; 9: 67—74

FOLATE CYCLE PARAMETERS IN PATIENTS WITH JOINT HYPERMOBILITY SYNDROME

Y. L. Karpovich, T. P. Pronko, O. V. Gorchakova

Фолаты — обобщающий термин, используемый для обозначения метаболически активных форм фолиевой кислоты, необходимой для биосинтеза нуклеиновых кислот, реакций метилирования ДНК, регенерации гомоцисте-

ина из метионина, эпигенетической регуляции и других важнейших метаболических процессов в организме человека [1].

Фолиевая кислота в организм человека поступает из таких продуктов питания, как печень,

яичный желток, зеленые листовые овощи, бобовые, арахис, миндаль [2]. Наряду с этим более чем в 70 странах преобладающим источником данного витамина является фортификация белой пшеничной муки и других зерновых продуктов фолиевой кислотой [3]. Современные данные также показывают, что определенную роль в удовлетворении потребностей в фолиевой кислоте играет кишечная микробиота [4; 5]. Суточная потребность человека в фолатах, основным хранилищем которых служит печень, составляет 0,2 мг, а их запас в организме равен 5—10 мг. Биодоступность фолатов при смешанном питании составляет около 50 %, что связано с рационом питания, генетическими вариациями ферментативной активности и изменениями pH кишечника [6].

Недостаточное потребление фолиевой кислоты распространено во всем мире [7]. На территории Республики Беларусь встречается среди различных поло-возрастных групп населения, а распространенность достигает 100 % [8; 9].

Дефицит фолиевой кислоты может привести к развитию анемии, невынашиванию беременности, возникновению врожденных дефектов развития нервной трубки, поражению пищеварительной и нервной систем, увеличивает риск онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний и др. [10].

Правильный цикл обмена фолатов и сопряженных с ним клеточных процессов возможен только при достаточном поступлении с пищей фолиевой кислоты, а также витаминов В₆ и В₁₂ [11]. Витамины В₆ и В₁₂ являются кофакторами различных ферментов, участвующих во взаимных превращениях различных форм фолатов, например, в процессе фолат-опосредованного распада гомоцистеина, в реакциях цикла реметилирования, метионинового цикла (синтез метионина и SAM), цикла транссульфурации и в реакциях синтеза пурина и тимидилата [12]. Не менее важное условие — полноценное функционирование всех ферментов, осуществляющих описанные выше превращения. Основным ферментом фолатного цикла является метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR). Он преобразует все неактивные формы фолатов — как поступившие в организм, в том числе синтетическую фолиевую кислоту в таблетках, так и находящиеся в клетках — в биологически активный

5-MTHF [13]. Мутации генов, кодирующих MTHFR, снижают функцию фермента до 60—70 % в зависимости от типа полиморфизма и того, является ли индивид гетерозиготным или гомозиготным по одному или обоим полиморфным аллелям [14]. Двумя распространеными полиморфизмами, наиболее часто описанными в литературе, являются C677T и A1298C. В зависимости от полиморфизма, этнической принадлежности и географического положения эти полиморфизмы могут встречаться более чем у 40 % населения [15]. Полиморфизм C677T приводит к более выраженному снижению метаболизма фолатов, чем полиморфизм A1298C, у гомозигот это снижение выражено гораздо в большей степени, чем у гетерозигот [16].

Синдром гипермобильности суставов (СГМС) становится все более узнаваемым в медицинской практике, что обусловлено высокой частотой встречаемости — до 67 % в популяции в зависимости от возраста, пола, расы, этнической принадлежности [17; 18]. В Республике Беларусь распространенность СГМС досконально не изучена. Частота встречаемости СГМС в выборке среди 538 лиц молодого возраста старше 20 лет составила 19,5 %, при этом чаще встречалась у лиц женского пола [19]. Из-за схожести клинических проявлений и сложности в дифференциальной диагностике СГМС иногда рассматривают как гипермобильный тип синдрома Элерса — Данло [20]. Гипермобильные пациенты могут иметь целый спектр фенотипов: от простой доброкачественной гибкости суставов до частых вывихов и подвывихов, более серьезных повреждений костей, сухожилий, связок, мышц в сочетании с системными проявлениями «хрупкости» соединительной ткани (суставная и миофасциальная боль, желудочно-кишечная дисфункция, синдром постуральной ортостатической тахикардии, нарушения активации тучных клеток) и связанный с этими ограничениями психологический стресс [21]. Несмотря на доказанную роль наследственности в патогенезе СГМС, молекулярные основы заболевания в значительной степени остаются неизвестными, что ограничивает терапевтические возможности, доступные пациентам [18; 20; 21].

Особенности фолатного метаболизма у пациентов с СГМС практически не изучались, что обуславливает научный интерес данного направления.

Цель исследования — изучить особенности показателей фолатного цикла у пациентов с СГМС.

Материал и методы

На базе УО «Гродненский государственный медицинский университет» в рамках проспективного поперечного исследования было проведено обследование 538 молодых лиц в возрасте от 20 до 28 лет на предмет наличия признаков СГМС. Заболевание устанавливали согласно клиническим рекомендациям Белорусского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани» с использованием Брайтонских критериев [22]. В группу пациентов с СГМС были включены 105 человек (90 женщин и 15 мужчин), контрольную группу составили 57 практически здоровых лиц (49 женщин и 8 мужчин). Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетом по биомедицинской этике и деонтологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 1 от 04.01.2020).

Критерии включения в группу здоровых лиц: лица обоего пола в возрасте 20—28 лет, не предъявляющие никаких жалоб, не имеющие в анамнезе хронических заболеваний или нарушений функций отдельных органов и систем, влияющих на исследуемые параметры, полученное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в группу с СГМС: пациенты обоего пола с диагностируемым СГМС в возрасте 20—28 лет, полученное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: пациенты с признаками классифицируемых моногенных заболеваний соединительной ткани; с наличием острых и обострением хронических соматических заболеваний; с заболеваниями, которые могли повлиять на результаты исследования (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, семейные формы нарушений липидного обмена, сахарный диабет, ожирение, курение, наркомания, беременность и лактация, заболевания опорно-двигательной системы, онкопатология, системные заболевания соединительной ткани); пациенты, использующие препараты, которые могли повлиять на результаты исследования,

или не выполняющие протокол исследования; отказ от участия в исследовании.

В исследуемых группах по стандартной методике выполняли сбор анамнестических данных, общеклиническое обследование.

Определение полиморфных вариантов C677T, A1298C гена *MTHFR* осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции с детекцией результата в режиме реального времени, применяли наборы реагентов производства «Синтол» (Россия). Выделение геномной ДНК человека из цельной крови проводили набором реагентов «ДНК-Экстрап-1» («Синтол», Россия). Рабочую реакционную смесь готовили согласно инструкции производителя, исходя из количества исследуемых образцов, а также трех положительных и отрицательного контролей. Амплификацию исследуемого локуса ДНК проводили на амплификаторе RotorGene-Q (Qiagen, Германия).

Определение уровней гомоцистеина, фолиевой кислоты, витаминов B₆ и B₁₂ в сыворотке крови конкурентным методом технологии ферментно-связанного иммunoсорбентного анализа проводили на анализаторе Sunrise TECAN (Австрия) с применением наборов реагентов производства FineTest Wuhan Fine Biotech Co. (Китай).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Excel 2007 и Statistica 10. Проверку на нормальность распределения осуществляли с помощью теста Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при $p < 0,05$ распределение признака считали отличающимся от нормального). Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении, в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей ($Me [25\%; 75\%]$) при распределении, отличающемся от нормального. Две независимые группы сравнивали с помощью U-критерия Манна — Уитни. При сравнении долей (процентов) использовали точный критерий Фишера (ТКФ). Статистически значимыми различия в группах были приняты на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Параметры фолат-гомоцистеинового обмена, исследуемые в сыворотке крови, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Уровни фолиевой кислоты, гомоцистеина, витаминов В₆ и В₁₂ у исследуемых лиц

Показатель	Контрольная группа	Пациенты с СГМС	p
Гомоцистеин, пмоль/мл	2506 [492; 2549]	2485 [839; 2875]	0,617
Фолиевая кислота, пг/мл	3445 [2085; 4894]	2529 [1464; 4125]	0,027
Витамин В ₆ , нг/мл	160 [108; 220]	165,9 [107; 220]	0,705
Витамин В ₁₂ , нг/мл	30,4 [21,5; 42,0]	24,7 [13,1; 38,5]	0,035

Как видно из табл. 1, у пациентов с СГМС отмечалось снижение уровней фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в сравнении с таковыми у лиц контрольной группы; полученные значения гомоцистеина и витамина В₆ были сопоставимы в обеих группах.

Распределение частот генотипов полиморфных локусов C677T и A1298C гена *MTHFR* соответствовало ожидаемому равновесию Харди — Вайнберга как в контрольной группе ($\chi^2 = 0,15$, $p = 0,69$; $\chi^2 = 1,9$, $p = 0,16$ соответственно), так и в группе пациентов с СГМС ($\chi^2 = 2,7$, $p = 0,09$; $\chi^2 = 3,2$, $p = 0,07$ соответственно).

В табл. 2 представлены результаты генотипирования исследуемых лиц по полиморфным вариантам изучаемых генов.

При анализе распределения частот генотипов и аллелей полиморфного гена *MTHFR* у пациентов с СГМС и лиц контрольной группы установлено значимое преобладание частоты гомозиготного генотипа 1298CC полиморфного варианта A1298C гена *MTHFR* у пациентов с СГМС ($p = 0,047$). В остальном по распределению генотипов и аллелей исследуемые группы не отличались.

В табл. 3 представлены результаты определения уровня гомоцистеина в зависимости от генотипирования полиморфных вариантов A1298C и C677T гена *MTHFR*.

При сравнении уровня гомоцистеина между группами с точечными мутациями C677T и A1298C в гене *MTHFR* достоверных различий не получено.

В табл. 4 представлены результаты определения уровня фолиевой кислоты в зависимости от генотипирования полиморфных вариантов A1298C и C677T гена *MTHFR*.

Как видно из табл. 4, у носителей генотипов 677CT, 677CT+TT и 1298AA гена *MTHFR* наблюдался более низкий уровень фолиевой кислоты в группе пациентов с СГМС в сравнении с контрольной группой, при наличии других генотипов гена *MTHFR* концентрация фолиевой кислоты между группами была сопоставима.

В табл. 5 представлены результаты определения уровня витамина В₁₂ в зависимости от генотипирования полиморфных вариантов A1298C и C677T гена *MTHFR*.

У носителей генотипа 1298AA наблюдался более низкий уровень витамина В₁₂ в группе пациентов с СГМС в сравнении с контрольной группой, при наличии других генотипов гена *MTHFR* концентрация витамина В₁₂ между группами была сопоставима.

В табл. 6 представлены результаты определения уровня витамина В₆ в зависимости от генотипирования полиморфных вариантов A1298C и C677T гена *MTHFR*.

Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов C677T и A1298C гена *MTHFR* у исследуемых лиц

Генотип	Контрольная группа	Пациенты с СГМС	FET
Полиморфный локус C677T			
CC	26 (45,6 %)	43 (40,95 %)	0,61
CT	24 (42,1 %)	43 (40,95 %)	1,0
TT	7 (12,3 %)	19 (18,1 %)	0,37
Аллель С	76 (66,7 %)	129 (61,4 %)	0,39
Аллель Т	38 (33,3 %)	81 (38,6 %)	0,39
Полиморфный локус A1298C			
AA	24 (42,1 %)	47 (44,8 %)	0,86
AC	30 (52,6 %)	40 (38,1 %)	0,09
CC	3 (5,3 %)	18 (17,1 %)	0,047
Аллель А	78 (68,4 %)	134 (63,8 %)	0,46
Аллель С	36 (31,6 %)	76 (36,2 %)	0,46
Комбинация генотипов 677CT и 1298AC			
677CT + 1298AC	13 (22,8 %)	22 (38,0 %)	0,84

Таблица 3

Уровень гомоцистеина в зависимости от генотипирования полиморфных вариантов гена MTHFR

Генотип	Контрольная группа	Пациенты с СГМС	p
Полиморфный локус C677T			
CC	2521 [615; 2547]	2502 [460; 2875]	0,950
CT	2265 [459; 2559]	2320 [1275; 3635]	0,289
TT	2534 [860; 3650]	2518 [476; 2550]	0,505
CT+TT	2330 [474; 2570]	2446 [839; 2875]	0,472
Полиморфный локус A1298C			
AA	2382 [477; 3110]	2275 [476; 2530]	0,476
AC	2416 [485; 2534]	2546 [877; 3650]	0,081
CC	3640 [2547; 3900]	2515 [2428; 3635]	0,174
AC+CC	2506 [492; 2547]	2527 [1275; 3640]	0,134

Таблица 4

Уровень фолиевой кислоты в зависимости от генотипирования полиморфных вариантов гена MTHFR

Генотип	Контрольная группа	Пациенты с СГМС	p
Полиморфный локус C677T			
CC	2870 [1415; 4295]	2067 [1272; 3484]	0,346
CT	3890 [2225; 4993]	2572 [1732; 4410]	0,040
TT	3503 [2989; 4125]	2455 [1294; 4070]	0,582
CT+TT	3845 [2366; 4967]	2467 [1464; 4045]	0,033
Полиморфный локус A1298C			
AA	3773 [2388; 4940]	2479 [1545; 4042]	0,013
AC	3003 [1415; 4763]	2281 [1030; 3428]	0,197
CC	3445 [2478; 4513]	3204 [1547; 4673]	0,959
AC+ CC	2506 [492; 2547]	2744 [1544; 4125]	0,392

Таблица 5

Уровень витамина В₁₂ в зависимости от генотипирования полиморфных вариантов гена MTHFR

Генотип	Контрольная группа	Пациенты с СГМС	p
Полиморфный локус C677T			
CC	29,9 [22,6; 43,4]	24,8 [14,0; 36,9]	0,424092
CT	30,5 [20,1; 42,3]	25,2 [14,6; 42,2]	0,106270
TT	37,3 [30,5; 44,9]	24,8 [13,1; 39,4]	0,193222
CT+TT	32,0 [20,7; 43,7]	23,4 [12,6; 38,2]	0,058
Полиморфный локус A1298C			
AA	37,5 [22,8; 50,0]	24,8 [15,0; 45,1]	0,000595
AC	28,0 [15,7; 41,3]	26,0 [11,2; 36,4]	0,440370
CC	34,8 [24,3; 43,4]	24,6 [15,9; 39,0]	0,365557
AC+ CC	30,4 [19,5; 41,3]	30,5 [18,9; 41,9]	0,753

Таблица 6

Уровень витамина В₆ в зависимости от генотипирования полиморфных вариантов гена MTHFR

Генотип	Контрольная группа	Пациенты с СГМС	p
Полиморфный локус C677T			
CC	165 [110; 222]	165 [107; 218]	0,691
CT	131 [107; 170]	165 [85; 254]	0,768
TT	111 [107; 330]	151 [81; 220]	0,416
CT+TT	111 [107; 220]	155 [85; 220]	0,819
Полиморфный локус A1298C			
AA	160 [111; 170]	150 [82,4; 219]	0,394
AC	157 [105; 178]	167 [110; 221]	0,301
CC	275 [274; 330]	165 [85; 218]	0,085
AC+ CC	165 [105; 222]	165 [108; 220]	0,849

При сравнении концентрации витамина В₆ между группами с точечными мутациями C677T и A1298C в гене *MTHFR* достоверных различий не получено.

Существует ряд экспериментальных исследований, доказывающих связь между фолатным циклом и элементами внеклеточного матрикса. Так, G. S. Miranpuri и соавт. продемонстрировали, что добавление фолиевой кислоты вызывало более высокие уровни метилирования в ЦНС, это снижало экспрессию двух матриксных металлопротеиназ 2 и 9 (ММП-2 и ММП-9) у крыс с экспериментальной травмой спинного мозга [23]. Известно, что ММП-2 расщепляет протеогликан декорин, тем самым приводит к дезорганизации коллагена [24]. Другие исследования показали, что мыши с дефицитом декорина имеют более рыхло упакованные и дезорганизованные коллагеновые волокна переменного диаметра, повышенную хрупкость кожи и более высокий риск разрыва ахиллова сухожилия, что схоже с симптомами у пациентов с СГМС [25]. Эти данные показывают важность нашего и дальнейших исследований для понимания взаимовлияния параметров фолатного цикла и СГМС.

Наše исследование показало, что носительство комбинации генотипов 677CT+TT гена *MTHFR* у пациентов с СГМС ассоциировано с более низкими значениями фолиевой кислоты. Выявлена тенденция к снижению всех витаминов при носительстве мутантных гомозиготных генотипов, однако не все отличия достоверны ввиду уменьшения количества лиц в группах при делении их по генотипам. Более низкие значения фолиевой кислоты и витамина В₁₂ у лиц с СГМС, носителей дикого генотипа 1298AA гена *MTHFR*, косвенно указывают на то, что дефицит фолиевой кислоты и витаминов, участвующих в метаболизме фолатов, связан не только с *MTHFR*. Учитывая однородность выборки по полу, возрасту, социальному статусу и критериям включения в исследование, более низкие значения фолиевой кислоты и витамина В₁₂ у пациентов с СГМС можно связать с нарушением всасывания фолиевой кислоты из-за наличия функциональных расстройств кишечника (гастроэзофагеальный рефлюкс, диспепсия, синдром раздраженного кишечника) и синдрома активации тучных клеток [26].

Распространенность полиморфизмов C677T и A1298C гена *MTHFR* среди лиц с СГМС детально не изучалось. Лишь одно исследование J. Courseault и соавт. (США) продемонстрировало, что у лиц с СГМС аллель 677T встречается с частотой 33,4 %, гомозиготный генотип 677TT — 14,0 %, аллель 1298C — 30,3 %, гомозиготный генотип 1298CC — 10,2 % [27]. Встречаемость в европейской популяции аллеля 677T составляет 36 %, генотипа 677TT — 13,5 %, аллеля 1298C — 31 %, гомозиготного генотипа 1298CC — 11 % [28]. На территории Беларусь крупнейшее исследование (популяционная группа, n = 685; возраст — 20—60 лет, без выявленной сердечно-сосудистой патологии, заболеваний щитовидной железы с нарушением функции, воспалительных заболеваний в стадии обострения, злокачественных новообразований, заболеваний крови) показало распространенность мутантных аллеля 677T (29,0 %), генотипа 677TT (8,6 %), аллеля 1298C (31,7 %), генотипа 1298CC (10,6 %) [29].

Полученные нами данные демонстрируют, что среди лиц контрольной группы встречаемость аллеля 677T и генотипа 677TT гена *MTHFR* несколько выше (33,3 % против 29,0 % и 12,3 % против 8,6 % соответственно), аллеля 1298C сопоставима (31,6 % против 31,7 %), генотипа 1298CC выше (17,1 % против 10,6 %) в сравнении с другими исследованиями в белорусской популяции, что может быть связано с количеством лиц в выборке и преобладанием в ней женщин, это могло повлиять на результаты сравнения групп.

У пациентов с СГМС распространенность мутаций гена *MTHFR* была выше в сравнении с европейской популяцией (аллель 677T встречался чаще на 3,6 %, генотип 677TT — на 4,6 %, аллель 1298C — на 5,2 %, генотип 1298CC — на 6,1 %), белорусской популяцией (аллель 677T — чаще на 9,3 %, генотип 677TT — на 9,5 %, аллель 1298C — на 4,5 %, генотип 1298CC — на 9,5 %) и лицами с СГМС из США (аллель 677T — чаще на 5,2 %, генотип 677TT — на 4,1 %, аллель 1298C — на 5,9 %, генотип 1298CC — на 6,9 %).

Таким образом, высокая распространенность полиморфизма гена *MTHFR* и снижение уровней фолиевой кислоты и витамина В₁₂ у пациентов с СГМС свидетельствуют о возможной патогенетической связи исследуемых

параметров и данного заболевания, требуется дальнейшее изучение для формирования принципов своевременной диагностики и лечения.

Выводы

1. У пациентов с СГМС отмечается снижение уровней фолиевой кислоты, витамина В₁₂ в сравнении с таковыми у лиц контрольной группы ($p = 0,027$ и $p = 0,035$ соответственно), полученные значения гомоцистеина и витамина В₆ сопоставимы в обеих группах.

2. Частота встречаемости мутантного генотипа 677TT гена *MTHFR* у пациентов с СГМС составила 18,1 %, для группы практически здоровых лиц — 12,28 % ($p = 0,37$); генотипа 1298CC — 17,14 % у пациентов с СГМС и 5,26 % в группе практически здоровых лиц ($\text{TKF} = 0,047$). Частота встречаемости гетерозиготных генотипов и аллелей полиморфных локусов A1298C и C677T гена *MTHFR* среди пациентов с СГМС сопоставима с группой практически здоровых лиц.

3. У пациентов с СГМС, носителей генотипа 1298AA гена *MTHFR*, более низкие значения фолиевой кислоты и витамина В₁₂, у носителей генотипов CT+TT полиморфного локуса C677T гена *MTHFR* имеют более низкие значения фолиевой кислоты по сравнению с носителями данных генотипов контрольной группы.

4. Необходимы дальнейшие исследования у пациентов с СГМС для понимания задействованных механизмов нарушений фолиатного цикла и возможных терапевтических мер.

Источник финансирования: № госрегистрации 20210365 «Разработать метод прогнозирования кардиоваскулярного риска у лиц с синдромом гипермобильности суставов» ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.3 «Инновационные технологии клинической медицины».

Контактная информация:

Карпович Юрий Леонидович — старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней. Гродненский государственный медицинский университет. Ул. Коммунальная, 2, 230029, г. Гродно. Сл. тел. +375 152 39-81-21.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Ю. Л. К., Т. П. П. Сбор информации и обработка материала: Ю. Л. К., Т. П. П., О. В. Г. Написание текста: Ю. Л. К. Редактирование: Ю. Л. К., Т. П. П. Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Коррекция фолиатного статуса — проблемы и перспективы в Российской Федерации / И. К. Камилова [и др.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. — 2019. — Т. 7, № 3 (25). — С. 120—129.
- Оптимизация питания при фолиатдефицитных состояниях / Е. Ю. Ушанская [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. — 2020. — № 1. — С. 137—140.
- Folic acid and the prevention of birth defects: 30 years of opportunity and controversies / K. S. Crider [et al.] // Annual review of nutrition. — 2022. — Vol. 42. — P. 423—452.
- Role of folic acid in regulating gut microbiota and short-chain fatty acids based on an in vitro fermentation model / X. Zheng [et al.] // Applied Microbiology and Biotechnology. — 2024. — Vol. 108, № 1. — P. 40.
- Влияние кишечной микробиоты на эпигенетику: механизмы, роль в развитии заболеваний, диагностический и терапевтический потенциал / К. А. Айтбаев [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2018. — № 6 (154). — С. 122—129.
- Scientific opinion on dietary reference values for folate/ C. Agostoni [et al.]; EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies // EFSA Journal. — 2014. — Vol. 12, № 11. — P. 3893.
- Global folate status in women of reproductive age : a systematic review with emphasis on methodological issues / L. M. Rogers [et al.] // Annals of the New York Academy of Sciences. — 2018. — Vol. 1431, № 1. — P. 35—57.
- Потребление с продуктами питания витаминов и минералов жителями Западного региона Беларусь / Н. С. Слободская [и др.] // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. В. Сикорский, О. К. Кулага. — Минск, 2014. — Вып. 4. — С. 267—270.
- Ловкис, З. В. Перспективные направления обогащения пищевых продуктов / З. В. Ловкис, Э. К. Капитонова // Пищевая промышленность: наука и технологии. — 2012. — № 4 (18). — С. 3—7.
- Luccock, M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes / M. Luccock // Molecular genetics and metabolism. — 2000. — Vol. 71, № 1—2. — P. 121—138.
- Ramaekers, V. T. Cerebral folate deficiency syndrome: early diagnosis, intervention and treatment strategies / V. T. Ramaekers, E. V. Quadros // Nutrients. — 2022. — Vol. 14, № 15. — P. 3096.
- Biomarkers of nutrition for development — folate review / L. B. Bailey [et al.] // The Journal of nutrition. — 2015. — Vol. 145, № 7. — P. 1636S—1680S.
- Geographical distribution of *MTHFR* C677T, A1298C and *MTRR* A66G gene polymorphisms in China: findings from 15357 adults of Han nationality [Electronic resource] / B. Yang [et al.] // PloS one. — 2013. — Vol. 8, № 3. — Mode of access: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0057917>. — Date of access: 07.05.2024.

14. Ramaekers, V. T. *The basis for folinic acid treatment in neuro-psychiatric disorders / V. T. Ramaekers, J. M. Sequeira, E. V. Quadros // Biochimie.* — 2016. — Vol. 126. — P. 79—90.
15. Пристром, А. М. Роль фолатов в сердечно-сосудистой профилактике: современное состояние проблемы / А. М. Пристром // Медицинские новости. — 2020. — № 4 (307). — С. 37—43.
16. Combined genotype and haplotype distributions of MTHFR C677T and A1298C polymorphisms: a cross-sectional descriptive study of 13,473 Chinese adult women [Electronic resource] / S. Fan [et al.] // Medicine. — 2016. — Vol. 95, № 48. — Mode of access: https://journals.lww.com/md-journal/FullText/2016/11290/Combined_genotype_and_haplotype_distributions_of.13.aspx. — Date of access: 07.05.2024.
17. Pediatric joint hypermobility: a diagnostic framework and narrative review / L. J Tofts [et al.] // Orphanet journal of rare diseases. — 2023. — Vol. 18, № 1. — P. 104.
18. Lamari, N. Joint Hypermobility Syndrome and Hypermobility Spectrum Disorders / N. Lamari, P. Beighton // *Hypermobility in Medical Practice.* — Cham, 2023. — P. 107—115.
19. Синдром гипермобильности суставов в клинической практике // Ю. Л. Карпович [и др.] // Рецепт. — 2022. — № 4 (25). — С. 566—574.
20. Carroll, M. B. *Hypermobility spectrum disorders : a review / M. B. Carroll. // Rheumatology and immunology research.* — 2023. — Vol. 4, № 2. — P. 60—68.
21. Morlino, S. *Placing joint hypermobility in context: traits, disorders and syndromes / S. Morlino, M. Castori // British medical bulletin.* — 2023. — Vol. 147, № 1. — P. 90—107.
22. Диагностика и лечение наследственных и мультифакториальных нарушений соединительной ткани : нац. клин. рекомендации / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. науч. о-во кардиологов, Белорус. гос. мед. ун-т. — Минск, 2014. — 72 с.
23. Folic acid modulates matrix metalloproteinase-2 expression, alleviates neuropathic pain, and improves functional recovery in spinal cord-injured rats / G. S. Miranpuri [et al.] // Annals of Neurosciences. — 2017. — Vol. 24, № 2. — P. 74—81.
24. Mott, J. D. *Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases / J. D. Mott, Z. Werb // Current opinion in cell biology.* — 2004. — Vol. 16, № 5. — P. 558—564.
25. Folate-dependent hypermobility syndrome: A proposed mechanism and diagnosis [Electronic resource] / J. Courseaull [et al.] // Heliyon. — 2023. — Vol. 9, № 4. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10122021/pdf/main.pdf>. — Date of access: 07.05.2024.
26. Gastrointestinal symptoms and nutritional issues in patients with hypermobility disorders: assessment, diagnosis and management / C. Lam [et al.] // *Frontline Gastroenterology.* — 2023. — Vol. 14, № 1. — P. 68—77.
27. Prevalence of MTHFR Polymorphisms in Patients With Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome and Hypermobile Spectrum Disorders in a US Hypermobility Clinic / J. Courseaull [et al.] // *ACR Open Rheumatol.* — 2024. — Vol. 6, № 7. — P. 399—402.
28. A global reference for human genetic variation / A. Auton [et al.] ; 1000 Genomes Project Consortium // *Nature.* — 2015. — Vol. 526, № 7571. — P. 68—74.
29. Молекулярно-генетические факторы предрасположенности к развитию фибрillации предсердий у представителей белорусской популяции // И. Б. Моссэ [и др.] // Кardiология в Беларуси. — 2021. — № 4 (13). — С. 500—511.

Поступила 12.04.2024

Принята к публикации 28.06.2024