



Научная статья

УДК 612.015.3:577.16(470.1/.2)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z235

Особенности фолатного обмена у этнических русских – уроженцев Архангельской области

Александра Сергеевна Воронцова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3643-0515>
Надежда Александровна Воробьева* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6613-2485>
Алена Ивановна Воробьева* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4817-6884>
Артем Александрович Абрамов* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3862-6565>
Ольга Александровна Харькова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3130-2920>

*Северный государственный медицинский университет
(Архангельск, Россия)

Аннотация. Состояние физиологических процессов обмена фолатов и гомоцистеина зависит от ряда модифицируемых и немодифицируемых факторов. К первым можно отнести алиментарный статус, нездоровый образ жизни (табакокурение, злоупотребление алкоголем), ко вторым – наследственно детерминированные особенности (носительство неблагоприятных аллельных вариантов генов, кодирующих ферменты фолатного обмена с низкой функциональной активностью). **Цель** работы – оценить влияние фенотипических (образ жизни) и генетических (полиморфизм генов фолатного обмена) факторов на специфику обмена фолиевой кислоты и гомоцистеина в выборке этнических русских – уроженцев Архангельской области. **Материалы и методы.** Данное исследование характеризуется как проспективное, одномоментное, поперечное. В выборку вошли здоровые этнические русские в возрасте от 18 до 44 лет, которые являлись уроженцами Архангельской области ($n = 318$). Проанализированы анкеты, касающиеся образа жизни участников, данные лабораторных тестов фолатного обмена, а именно концентрации гомоцистеина, витаминов В9 и В12. Выполнено молекулярно-генетическое исследование генов, кодирующих ферменты фолатного обмена (*MTHFR*, *MTR*, *MTRR*). **Результаты.** В ходе работы проведен анализ распределения частот аллельных вариантов генов фолатного обмена и выявлена ассоциация носительства неблагоприятного аллеля Т (генотипы СТ и ТТ) гена *MTHFR* (полиморфизм 677 С>Т (rs1801133)) с повышенным уровнем гомоцистеина в сыворотке крови ($p < 0,001$). Показано, что у лиц, ежедневно употребляющих достаточное количество растительной пищи, богатой фолатами, уровень фолиевой кислоты статистически значимо выше ($p < 0,001$), а гомоцистеина – ниже ($p < 0,001$), чем у испытуемых, имеющих дефицит растительной пищи в рационе. Установлено, что уровень гомоцистеина у добровольцев с большим стажем курения значимо выше, чем у некурящих участников ($p < 0,001$).

© Воронцова А.С., Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Абрамов А.А., Харькова О.А., 2025

Ответственный за переписку: Надежда Александровна Воробьева, *адрес:* 163000, Архангельск, просп. Троицкий, д. 51; *e-mail:* nadejdav0@gmail.com

Ключевые слова: фолатный обмен, русские уроженцы Архангельской области, гомоцистеин, табакокурение, алиментарный статус, гены фолатного обмена, факторы риска гипергомоцистеинемии

Для цитирования: Особенности фолатного обмена у этнических русских – уроженцев Архангельской области / А. С. Воронцова, Н. А. Воробьева, А. И. Воробьева, А. А. Абрамов, О. А. Харьковская // Журнал медико-биологических исследований. – 2025. – Т. 13, № 2. – С. 135-144. – DOI 10.37482/2687-1491-Z235.

Original article

Folate Metabolism in Ethnic Russians Living in the Arkhangelsk Region

Aleksandra S. Vorontsova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3643-0515>

Nadezhda A. Vorobyeva* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6613-2485>

Alyona I. Vorobyeva* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4817-6884>

Artem A. Abramov* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3862-6565>

Olga A. Kharkova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3130-2920>

*Northern State Medical University
(Arkhangelsk, Russia)

Abstract. The state of physiological processes of folate and homocysteine metabolism depends on a number of modifiable and unmodifiable factors. The former include nutritional status, unhealthy lifestyle (smoking, alcohol abuse and imbalanced diet), while the latter include hereditary factors (unfavourable alleles of genes encoding folate metabolism enzymes with low functional activity). The **purpose** of this paper was to evaluate the influence of phenotypic (lifestyle) and genetic (polymorphism of folate metabolism genes) factors on folic acid and homocysteine metabolism in a sample of ethnic Russians born and living in the Arkhangelsk Region. **Materials and methods.** This is a prospective one-stage cross-sectional study. The sample consists of healthy ethnic Russians aged between 18 and 44 years and living in the Arkhangelsk Region ($n = 318$). We analysed lifestyle questionnaires and laboratory test results for folate metabolism, i.e. concentrations of homocysteine and vitamins B9 and B12. Molecular genetic testing of genes encoding folate metabolism enzymes (*MTHFR*, *MTR* and *MTRR*) was performed. **Results.** We analysed the frequency distribution of alleles of folate metabolism genes and found an association between the carriage of an unfavourable T allele (CT and TT genotypes) of the *MTHFR* 677 C>T (rs1801133) polymorphism and elevated serum homocysteine levels ($p < 0.001$). The research demonstrated that in subjects consuming a sufficient amount of folate-rich plant foods daily, the level of folic acid is statistically significantly higher ($p < 0.001$) and homocysteine lower ($p < 0.001$) than in those with insufficient plant food intake. Homocysteine level in long-term smokers was found to be significantly higher than in non-smoking participants ($p < 0.001$).

Keywords: folate metabolism, ethnic Russians living in the Arkhangelsk Region, homocysteine, tobacco smoking, nutritional status, folate metabolism genes, risk factors for hyperhomocysteinaemia

Corresponding author: Nadezhda Vorobyeva, address: prosp. Troitskiy 51, Arkhangelsk, 163000, Russia; e-mail: nadejdav0@gmail.com

For citation: Vorontsova A.S., Vorobyeva N.A., Vorobyeva A.I., Abramov A.A., Kharkova O.A. Folate Metabolism in Ethnic Russians Living in the Arkhangelsk Region. *Journal of Medical and Biological Research*, 2025, vol. 13, no. 2, pp. 135–144. DOI: 10.37482/2687-1491-Z235

Исследования показали, что у большинства жителей России отмечается хронический дефицит витаминов группы В [1, 2]. В настоящее время накоплены научные данные о том, что дефицит фолатов и кобаламина, в т. ч. алиментарный, может приводить к нарушению метаболизма гомоцистеина, т. к. активный метаболит фолиевой кислоты является для него донором метильных групп, а кобаламин служит важным кофактором в реакции реметилирования в метионин.

Известно, что на физиологические особенности фолатного обмена оказывает влияние ряд фенотипических (модифицируемых) и генетических (немодифицируемых) факторов. К первым можно отнести образ жизни, в частности несбалансированное питание, употребление алкоголя и табакокурение. Так, установлено, что никотинсодержащая продукция отрицательно влияет на фолатный обмен, что способствует нарушению физиологических процессов реметилирования гомоцистеина и, как следствие, накоплению его в плазме крови [3–5]. Среди немодифицируемых факторов можно выделить носительство неблагоприятных аллельных вариантов генов с низкой функциональной активностью, которые отвечают за синтез и транскрипцию основных ферментов фолатного обмена, таких как метилентетрагидрофолатредуктаза, метионинсинтаза и метионин-синтаза-редуктаза [6, 7]. Показано, что наличие низкофункциональных аллелей генов ферментов фолатного обмена в сочетании с дефицитом фолатов может приводить к замедлению процессов регуляции гомоцистеина [8]. Должный фолатный обмен не может быть реализован без достаточного поступления в организм фолатов и кобаламина, а также без полноценной работы ферментов, катализирующих биохимические реакции в данном процессе [6]. Показано, что нарушение фолатного обмена может привести к замедлению процессов

реметилирования гомоцистеина и накоплению последнего в плазме крови. В свою очередь, избыток гомоцистеина способствует развитию эндотелиальной дисфункции и выступает фактором риска формирования сердечно-сосудистой патологии [9].

В связи с вышеизложенным представляется важным изучение модифицируемых и немодифицируемых факторов риска нарушения фолатного обмена у здоровых добровольцев для возможной профилактики неблагоприятных сосудистых событий, связанных с состоянием гипергомоцистеинемии.

Цель исследования – оценить влияние фенотипических (образ жизни) и генетических (полиморфизм генов фолатного обмена) факторов на специфику обмена фолиевой кислоты и гомоцистеина у русских – уроженцев Архангельской области.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 318 этнических русских в возрасте от 18 до 44 лет, которые являлись уроженцами Архангельской области, из них 67,6 % женщин ($n = 215$) и 32,4 % мужчин ($n = 103$). В выборку включены здоровые лица, не имевшие сердечно-сосудистых заболеваний, гестации, не принимавшие лекарственные средства, биологически активные добавки, минерально-витаминные комплексы и давшие информированное согласие.

Работа проводилась на базе Северного государственного медицинского университета и была одобрена локальным этическим комитетом (протокол № 01/02-23 от 15.02.2023). Все процедуры соответствовали стандартам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (редакция 2013 года).

Проведены анкетирование участников с применением опросников индивидуального потребления растительной пищи (метод 24-часового (суточного) воспроизведения питания) и не количественной анкеты Food frequency questionnaire

для оценки частоты употребления различных пищевых продуктов, а также анонимное анкетирование по употреблению алкоголя и табакокурению. Измерение уровней лабораторных маркеров фолатного обмена в сыворотке крови осуществлялось с использованием следующих наборов реагентов: фолиевая кислота – Folate AccuBind ELISA (Monobind, США); витамин B12 – Assay Kit for Cyanocobalamin (CNCbl) (Cloud-Clone Corp., США); гомоцистеин – Axis Homocysteine Enzyme Immunoassay (Fine Biotech, Китай). Определение полиморфизма генов, ответственных за обмен фолатов, проводилось на амплификаторе CFX-96 наборами реагентов производства ЗАО «ВекторБест» (Россия). Всего определено четыре полиморфизма: rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*, кодирующего фермент метилентетрагидрофолатредуктазу; rs1805087 гена *MTR*, кодирующего кобаламин-зависимую метионинсинтазу; rs1801394 гена *MTRR*, ответственного за восстановление метионинсинтазы. Исследование выполнено на базе централизованной лаборатории Первой городской клинической больницы им. Е.Е. Воловевич (г. Архангельск).

Для анализа результатов использовалась программа SPSS для Windows (версия 16.0).

Нормальность распределения проверялась по критерию Шапиро–Уилка ($p = 0,05$). Все данные имели распределение, отличное от нормального, и представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$, где Me – медиана; Q_1, Q_3 – 1-й и 3-й квартили, соответствующие 25-му и 75-му перцентилям. Различия между группами оценивались с помощью статистического критерия Манна–Уитни и считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Часть данных, относящаяся к группе описательной статистики, представлена в виде абсолютных и относительных значений частот генотипов. Производились расчет частот индивидуальных аллельных вариантов в исследуемой группе и проверка их соответствия закону Харди–Вайнберга с использованием онлайн-калькулятора. Для сопоставления частот аллельных вариантов с изучаемыми фенотипическими признаками применялся критерий χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты. С целью изучения влияния немодифицируемых факторов на физиологию фолатного обмена оценивалось распределение частот аллельных вариантов генов ферментов фолатного цикла (табл. 1).

Таблица 1

Частотность генотипов и аллелей по полиморфизмам генов фолатного обмена у здоровых этнических русских – уроженцев Архангельской области ($n = 318$)

Genotype and allele frequency of folate metabolism gene polymorphisms in healthy ethnic Russians living in the Arkhangelsk Region ($n = 318$)

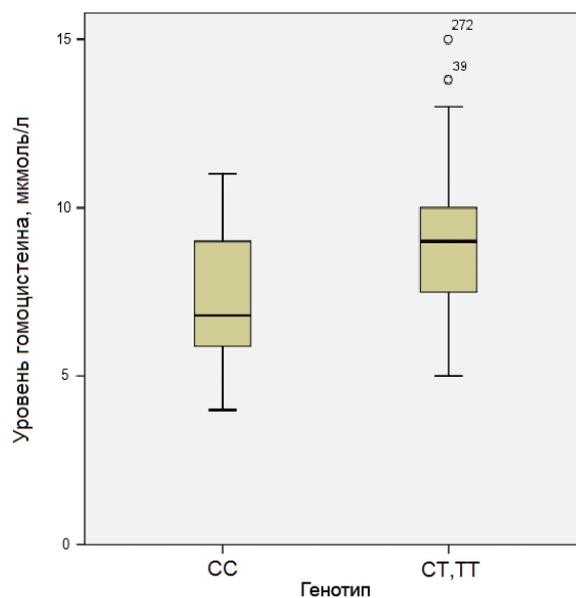
Полиморфизм	Частота генотипов, % / чел.	Частота аллелей, %	χ^2 (частота аллелей)
<i>MTHFR</i> 677 C>T (rs1801133)	CC – 172 / 54 CT – 121 / 38 TT – 25 / 8	C – 73,0 T – 27,0	0,05
<i>MTHFR</i> 1298 A>C (rs1801131)	AA – 36 / 114 AC – 53 / 169 CC – 11 / 35	A – 62,5 C – 37,5	1,72
<i>MTR</i> 2756 A>G (rs1805087)	AA – 62 / 197 AG – 33 / 105 GG – 5 / 16	A – 78,5 G – 21,5	0,05
<i>MTRR</i> 66 A>G (rs1801394)	AA – 21 / 67 AG – 50 / 159 GG – 29 / 92	A – 46,0 G – 54,0	0,07

Анализ данных молекулярно-генетического исследования показал, что носительство неблагоприятного аллеля G гена *MTR* (rs1805087) составляет 21,5%, при этом гетерозиготное носительство отмечено у 33%, а гомозиготное – у 5% обследуемых. В изучаемой выборке наиболее распространено было носительство неблагоприятного аллельного варианта G полиморфизма 66 A>G (rs1801394) гена *MTRR* – 54 %, при этом половина всех участников имела гетерозиготный генотип AG и 29 % – гомозиготный генотип GG.

Выполнен анализ ассоциации носительства неблагоприятных аллельных вариантов с повышенным уровнем гомоцистеина в сыворотке крови. Выявлена ассоциация носительства неблагоприятного аллеля T (генотипы СТ и ТТ) полиморфизма 677 C>T (rs1801133) гена *MTHFR* с повышенным уровнем гомоцистеина в сыворотке крови ($p < 0,001$). Влияния носительства неблагоприятных аллельных вариантов генов по полиморфизмам rs1801131, rs1805087, rs1801394 на повышенный уровень гомоцистеина не обнаружено (см. рисунок).

Для изучения влияния алиментарного статуса на фолатный обмен и метаболизм гомоцистеина было проведено анкетирование участников исследования, а также выполнено определение уровней фолиевой кислоты и гомоцистеина в сыворотке крови (табл. 2).

У участников, ежедневно употребляющих достаточное количество растительной пищи, богатой фолатами, уровень фолиевой кислоты был статистически значимо выше



Влияние полиморфизма 677 C>T (rs1801133) гена *MTHFR* на уровень гомоцистеина у здоровых этнических русских – уроженцев Архангельской области ($p < 0,001$): черта – медианное значение, столбец – значения, соответствующие 1-му и 3-му квартилям, усики – минимальное и максимальное значения

Influence of the *MTHFR* 677 C>T (rs1801133) polymorphism on homocysteine levels in healthy ethnic Russians living the Arkhangelsk Region ($p < 0.001$): line – median value, column – values corresponding to the 1st and 3rd quartiles, whiskers – minimum and maximum values

($p < 0,001$), а концентрация гомоцистеина – ниже ($p < 0,001$), чем у добровольцев, отметивших редкое употребление овощей, зелени и фруктов.

Таблица 2

Влияние частоты употребления растительной пищи на обмен фолатов и гомоцистеина у здоровых этнических русских – уроженцев Архангельской области (Me [Q₁; Q₃])

Influence of the frequency of plant food consumption on folate and homocysteine metabolism in healthy ethnic Russians living the Arkhangelsk Region (Me [Q₁; Q₃])

Показатель	Редкое употребление (n = 207)	Достаточное употребление (n = 111)	p
Уровень фолиевой кислоты, нг/мл	4,0 [3,6; 6,2]	6,4 [5,0; 8,0]	<0,001
Уровень гомоцистеина, мкмоль/л	8,0 [6,5; 10,0]	7,0 [6,0; 9,1]	<0,001

Для оценки влияния стажа табакокурения на обмен фолатов и гомоцистеина в ходе исследования выборка была разделена на две возрастные группы: от 18 до 29 лет, от 30 до 44 лет. Во второй группе среди курящих стаж табакокурения составил 17 [12; 17] лет, что значительно больше, чем в первой (4 [3; 5] года ($p < 0,001$)), а количество выкуренных сигарет в день равнялось 15 [10; 20], что также статистически значительно больше, чем в первой группе (5 [6; 10] ($p < 0,001$)) (табл. 3).

за обмен фолатов, у жителей различных регионов России. Так, носительство неблагоприятного аллельного варианта Т полиморфизма 677 С>Т (rs1801133) гена *MTHFR* в русской популяции в зависимости от региона выявляется в 30–32 % случаев [10]. В нашей работе носителями аллеля Т были 27 % испытуемых, что в целом сопоставимо с данными других исследований. Необходимо отметить, что носительство неблагоприятного аллеля Т полиморфизма rs1801133 связано с низкой

Таблица 3

Влияние табакокурения на фолатный обмен в возрастных группах здоровых этнических русских – уроженцев Архангельской области ($Me [Q_1; Q_3]$)

Influence of tobacco smoking on folate metabolism in the age groups of healthy ethnic Russians living in the Arkhangelsk Region ($Me [Q_1; Q_3]$)

Показатель	Возрастная группа 18–29 лет ($n = 258$)			Возрастная группа 30–44 лет ($n = 60$)		
	Некурящие ($n = 136$)	Курящие ($n = 122$)	p	Некурящие ($n = 37$)	Курящие ($n = 23$)	p
Уровень фолиевой кислоты, нг/мл	6,5 [4,5; 8,0]	4,2 [3,5; 6,0]	0,48	6,0 [4,0; 8,0]	4,0 [3,6; 5,0]	0,04
Уровень гомоцистеина, мкмоль/л	7,0 [5,7; 10,0]	8,00 [6,5; 9,0]	0,13	6,5 [5,6; 7,8]	10,0 [8,0; 10,0]	<0,001
Уровень витамина В6, нг/мл	18,7 [15,8; 21,0]	18,2 [13,8; 22,3]	0,92	19,0 [17,5; 20,5]	18,7 [18,6; 23,0]	0,84
Уровень витамина В12, нг/л	558 [384; 635]	529 [329; 752]	0,74	529 [416; 580]	563 [526; 596]	0,13

Статистически значимых различий в обмене фолатов и гомоцистеина среди курящих и некурящих участников в возрастной группе от 18 до 29 лет, где стаж курения никотинозависимых участников относительно невелик – 5 лет, не выявлено. При этом в возрастной группе от 30 до 44 лет уровень гомоцистеина у курящих добровольцев (с большим стажем курения) был значительно выше ($p < 0,001$), а уровень фолатов – ниже, чем у некурящих участников ($p = 0,04$).

Обсуждение. В настоящее время опубликовано большое количество исследований, посвященных изучению частот распространения аллельных вариантов генов, которые отвечают

функциональной активностью фермента метилентетрагидрофолатредуктазы: так, у гомозиготных носителей активность фермента составляет порядка 30 %, а у гетерозиготных – 65 % по сравнению с наиболее распространенным диким генотипом [7]. В русской популяции неблагоприятный аллельный вариант С полиморфизма 1298 А>С (rs1801131) гена *MTHFR* встречается в 24–38 % случаев [11], что соотносится с результатами нашего исследования – 37,5 % в выборке этнических русских Архангельской области. Носителями аллеля G полиморфизма 2756 А>G (rs1805087) гена *MTR* в России являются 25 % населе-

ния [12], а аллеля G полиморфизма 66 A>G (rs180139) гена *MTRR* – 42,8–86,5 % в зависимости от региона проживания [13]. В нашей работе носителями аллеля с низкой функциональной активностью полиморфизма 2756 A>G (rs1805087) гена *MTR* были 21,5 % испытуемых, а аллеля G полиморфизма 66 A>G (rs180139) гена *MTRR* – 54 %, что в целом согласуется с опубликованными ранее данными.

Ряд исследований показывает ассоциацию носительства неблагоприятного аллельного варианта T полиморфизма 677 C>T (rs1801133) гена *MTHFR* с повышенным уровнем гомоцистеина: так, у гомозиготных носителей аллеля T отмечено значительное повышение уровня гомоцистеина [8, 14, 15]. Данные метаанализа, проведенного китайскими учеными, доказывают, что наибольшим уровнем гомоцистеина характеризуются носители генотипа TT, средним – генотипа CT, наиболее низким – генотипа CC [16]. В данном исследовании также была продемонстрирована взаимосвязь носительства неблагоприятного аллеля T полиморфизма 677 C>T (rs1801133) гена *MTHFR* с повышенным уровнем гомоцистеина в сыворотке крови.

Результаты нашего анализа показали, что на метаболизм фолатов и гомоцистеина влияют такие модифицируемые факторы, как алиментарный статус и табакокурение. У участников исследования, редко употребляющих богатую фолатами растительную пищу, уровень фолие-

вой кислоты был значимо ниже, а гомоцистеина – значимо выше, чем у добровольцев, употребляющих достаточное количество овощей, фруктов и зелени. Полученные нами результаты подтверждаются данными других исследований, демонстрирующих влияние характера питания на фолатный статус и регуляцию гомоцистеина [6, 17–19].

Известно, что табакокурение является общепризнанным фактором риска множества патологических процессов, в первую очередь – сосудистых событий¹. В нашем исследовании выявлена статистически значимая взаимосвязь табакокурения и нарушения обмена гомоцистеина в возрастной группе от 30 до 44 лет, где стаж курения составлял порядка 17 лет, а количество выкуренных сигарет в день равнялось в среднем 15. Негативное влияние табакокурения на обмен фолатов и метаболизм гомоцистеина подтверждено многочисленными отечественными и зарубежными работами [19–22].

Таким образом, результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что на метаболизм фолатов и гомоцистеина оказывают влияние такие факторы, как носительство аллеля T по полиморфизму 677 C>T (rs1801133) гена *MTHFR*, ответственного за синтез фермента метилентетрагидрофолатредуктазы с низкой функциональной активностью, недостаточное потребление растительной пищи, богатой фолатами, а также длительный стаж табакокурения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. Сабирова А.В., Волосников Д.К., Долинина А.Ф., Горностаева А.Б., Чулкова А.В. Гомоцистеинемия – маркер мультифакториальных заболеваний детского возраста // Педиатр. вестн. Юж. Урала. 2021. № 1. С. 57–67. <https://10.34710/Chel.2021.61.52.008>
2. Костюченко Г.И. Гипергомоцистеинемия: клиническое значение, возрастные особенности, диагностика и коррекция // Клин. геронтология. 2007. Т. 13, № 4. С. 32–40.

¹Табак // Всемирная организация здравоохранения: [офиц. сайт]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tobacco> (дата обращения: 27.09.2024).

3. *Остроумова О.Д., Копченев И.И., Гусева Т.Ф.* Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность. Часть 2. Преимущества отказа от курения. Стратегии борьбы с курением // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2018. Т. 14, № 1. С. 111–121. <https://10.20996/1819-6446-2017-13-6-871-879>

4. *Pan B., Jin X., Jun L., Qiu S., Zheng Q., Pan M.* The Relationship between Smoking and Stroke: A Meta-Analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98, № 12. Art. № e14872. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000014872>

5. *Семенова Т.В., Милютин Ю.П., Арутюнян А.В., Аржанова О.Н.* Нарушение фолатного обмена при табакокурении во время беременности // *Журн. акушерства и жен. болезней*. 2013. Т. 62, № 2. С. 34–42.

6. *Пристром А.М.* Роль фолатов в сердечно-сосудистой профилактике: современное состояние проблемы // *Мед. новости*. 2020. № 4(307). С. 37–43.

7. *Вильмс Е.А., Турчанинов Д.В., Антонова И.В., Козубенко О.В.* Оценка роли пищевых и генетических детерминант в формировании риска заболеваний, связанных с нарушением фолатного цикла, у населения Омской области // *Вопр. питания*. 2023. Т. 92, № 2(546). С. 35–42. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-2-35-42>

8. *Ларина Т.Н., Супрун С.В.* Фолатный цикл: патогенетические механизмы осложнений беременности (литературный обзор) // *Бюл. физиологии и патологии дыхания*. 2018. № 70. С. 113–120. https://doi.org/10.12737/article_5c127a27ba9a85.88292840

9. *Воробьева О.В.* Окислительный стресс – целевая мишень для профилактики и лечения спорадической церебральной микроангиопатии, ассоциированной с возрастом и/или артериальной гипертензией // *Нерв. болезни*. 2020. № 2. С. 80–84. <https://10.24411/2226-0757-2020-12184>

10. *Иевлева К.Д., Баирова Т.А., Калюжная О.В., Первушина О.А., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И., Колесников С.И.* Ген фолатного цикла *MTHFR* и питание // *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра Сиб. отд-ния Рос. акад. мед. наук*. 2016. Т. 1, № 3-2(109). С. 138–144. https://doi.org/10.12737/article_590823a5316dd5.54345742

11. *Трифонов Е.А., Еремина Е.Р., Урнов Ф.Д., Степанов В.А.* Генетическое разнообразие и структура неравновесия по сцеплению гена *MTHFR* в популяциях Северной Евразии // *Acta Naturae (русскоязычная версия)*. 2012. Т. 4, № 1(12). С. 55–71.

12. *Иевлева К.Д., Баирова Т.А., Колесников С.И., Калюжная О.В.* Распространенность полиморфизма *2756A>G* гена метионинсинтазы в популяциях Восточной Сибири // *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра Сиб. отд-ния Рос. акад. мед. наук*. 2014. № 6(100). С. 108–110.

13. *Цыганенко О.В., Волкова Л.И., Алашеев А.М.* Клинические особенности ишемических инсультов в молодом возрасте при носительстве полиморфизма метионин-синтазы-редуктазы *A66G* // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021. Т. 13, № 4. С. 25–29. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-4-25-29>

14. *Вайнер А.С., Жечев Д.А., Кечин А.А., Кудрявцева Е.А., Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Шабалдин А.В., Филипенко М.Л.* Метаболизм фолатов и врожденные аномалии развития // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2011. № 2(45). С. 3–10.

15. *Huang L.-W., Li L.-L., Li J., Chen X.-R., Yu M.* Association of the Methylenetetrahydrofolate Reductase (*MTHFR*) Gene Variant C677T with Serum Homocysteine Levels and the Severity of Ischaemic Stroke: A Case-Control Study in the Southwest of China // *J. Int. Med. Res.* 2022. Vol. 50, № 2. Art. № 3000605221081632. <https://doi.org/10.1177/03000605221081632>

16. *Shiao S.P.K., Lie A., Yu C.H.* Meta-Analysis of Homocysteine-Related Factors on the Risk of Colorectal Cancer // *Oncotarget*. 2018. Vol. 9, № 39. P. 25681–25697. <https://10.18632/oncotarget.25355>

17. *Cirillo M., Argento F.R., Attanasio M., Becatti M., Ladisa I., Fiorillo C., Coccia M.E., Fatini C.* Atherosclerosis and Endometriosis: The Role of Diet and Oxidative Stress in a Gender-Specific Disorder // *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, № 2. Art. № 450. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020450>

18. *Лебедева А.Ю., Михайлова К.В.* Гипергомоцистеинемия: современный взгляд на проблему // *Рос. кардиол. журн.* 2006. Т. 11, № 5. С. 149–157.

19. *Воронцова А.С., Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Мельничук Е.Ю.* Фолатный статус у студентов из Индии, обучающихся в г. Архангельске // *Журн. мед.-биол. исследований*. 2023. Т. 11, № 3. С. 302–309. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z156>

20. Liu A.S.L.W., Neves F.J., Pinto J., Amorim P.M.S., Bonilha A.C., Mapurunga M., Moscardi A.V.S., Demarzo M., Guerra-Shinohara E.M., Almeida V.D., Ramos L.R., Andreoni S., Tomita L.Y. Reduced Circulating Folate Among Older Adults Caused by Continuous Work: Nested Cross-Sectional Study Conducted in a Country with Folic Acid Fortification Program // *Nutr. Res.* 2022. Vol. 108. P. 43–52. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2022.10.008>
21. Ortega R.M., Jiménez Ortega A.I., Martínez García R.M., Lorenzo-Mora A.M., Lozano-Estevan M.D.C. Problemática nutricional en fumadores y fumadores pasivos // *Nutr. Hosp.* 2021. Vol. 38, № S2. P. 31–34. <https://doi.org/10.20960/nh.03794>
22. Жуляева Т.В., Касьянов Е.Д., Пятойкина А.С., Благодрава А.С., Мазо Г.Э. Ассоциация уровня фолатов сыворотки крови с клиническими симптомами шизофрении // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022. Т. 122, № 8. С. 128–135. <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122081128>

References

1. Sabirova A.V., Volosnikov D.K., Dolinina A.F., Gornostaeva A.B., Chulkova A.V. Gomotsisteinemiya – marker mul'tifaktorial'nykh zabolevaniy detskogo vozrasta [Homocysteinemia – a Marker of Multifactorial Diseases of Childhood]. *Pediatricheskiiy vestnik Yuzhnogo Urala*, 2021, no. 1, pp. 57–67. <https://10.34710/Chel.2021.61.52.008>
2. Kostyuchenko G.I. Gipergomotsisteinemiya: klinicheskoe znachenie, vozrastnye osobennosti, diagnostika i korrektsiya [Hyperhomocysteinemia: Clinical Significance, Age Characteristics, Diagnosis and Correction]. *Klinicheskaya gerontologiya*, 2007, vol. 13, no. 4, pp. 32–40.
3. Ostroumova O.D., Kopchjonov I.I., Guseva T.F. Smoking as a Risk Factor for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases: Prevalence, Impact on Prognosis, Possible Smoking Cessation Strategies and Their Effectiveness. Part 2. Advantages of Quitting Smoking. Strategies to Quit Smoking. *Ration. Pharmacother. Cardiol.*, 2018, vol. 14, no. 1, pp. 111–121 (in Russ.). <https://10.20996/1819-6446-2017-13-6-871-879>
4. Pan B., Jin X., Jun L., Qiu S., Zheng Q., Pan M. The Relationship Between Smoking and Stroke: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2019, vol. 98, no. 12. Art. no. e14872. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000014872>
5. Semenova T.V., Milyutina Yu.P., Arutyunyan A.V., Arzhanova O.N. Narushenie folatnogo obmena pri tabakokurenii vo vremya beremennosti [Folate Metabolism Impairment in Smoking Pregnant Women]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*, 2013, vol. 62, no. 2, pp. 34–42.
6. Pristrom A.M. Rol' folatov v serdechno-sosudistoy profilaktike: sovremennoe sostoyanie problemy [The Role of Folate in Cardiovascular Prophylaxis: Current Status of the Problem]. *Meditsinskie novosti*, 2020, no. 4, pp. 37–43.
7. Vilms E.A., Turchaninov D.V., Antonova I.V., Kozubenko O.V. Assessment of the Role of Nutritional and Genetic Determinants in the Formation of the Risk of Diseases Associated with Folate Cycle Disorders in the Population of the Omsk Region. *Probl. Nutr.*, 2023, vol. 92, no. 2, pp. 35–42 (in Russ.). <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-2-35-42>
8. Larina T.N., Suprun S.V. Folatnyy tsikl: patogeneticheskie mekhanizmy oslozhneniy beremennosti (literaturnyy obzor) [Folate Cycle: Pathogenetic Mechanisms of Pregnancy Complications (Review)]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*, 2018, no. 70, pp. 113–120. https://doi.org/10.12737/article_5c127a27ba9a85.88292840
9. Vorob'eva O.V. Okislitel'nyy stress – tselevaya mishen' dlya profilaktiki i lecheniya sporadicheskoy tsebral'noy mikroangiopatii, assotsirovannoy s vozrastom i/ili arterial'noy gipertoniey [Oxidative Stress: A Target for Prevention and Treatment of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease Associated with Age and/or Arterial Hypertension]. *Nervnye bolezni*, 2020, no. 2, pp. 80–84. <https://10.24411/2226-0757-2020-12184>
10. Ievleva K.D., Bairova T.A., Kalyuzhnaya O.V., Pervushina O.A., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Gen folatnogo tsikla *MTHFR* i pitanie [Gene of Folate Cycle *MTHFR* and Nutrition]. *Byulleten' Vostochno-sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*, 2016, vol. 1, no. 3-2, pp. 138–144. https://doi.org/10.12737/article_590823a5316dd5.54345742
11. Trifonova E.A., Eremina E.R., Urnov F.D., Stepanov V.A. The Genetic Diversity and Structure of Linkage Disequilibrium of the *MTHFR* Gene in Populations of Northern Eurasia. *Acta Naturae*, 2012, vol. 4, no. 1, pp. 53–69.
12. Ievleva K.D., Bairova T.A., Kolesnikov S.I., Kalyuzhnaya O.V. Rasprostranennost' polimorfizma 2756A>G gena metioninsintazy v populyatsiyakh Vostochnoy Sibiri [Prevalence of 2756A>G Polymorphism of Methionine Synthase Gene in Populations of Eastern Siberia]. *Byulleten' Vostochno-sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*, 2014, no. 6, pp. 108–110.

13. Tsyganenko O.V., Volkova L.I., Alashev A.M. Methionine Synthase Reductase A66G Polymorphism and Ischemic Stroke in Younger Patients. *Neurol. Neuropsychiatry Psychosom.*, 2021, vol. 13, no. 4, pp. 25–29 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-4-25-29>
14. Vayner A.S., Zhechev D.A., Kechin A.A., Kudryavtseva E.A., Gordeeva L.A., Voronina E.N., Shabaldin A.V., Filipenko M.L. Metabolizm folatov i vrozhdennye anomalii razvitiya [Folate Metabolism and Congenital Anomalies]. *Mat' i ditya v Kuzbasse*, 2011, no. 2, pp. 3–10.
15. Huang L.-W., Li L.-L., Li J., Chen X.-R., Yu M. Association of the Methylenetetrahydrofolate Reductase (*MTHFR*) Gene Variant C677T with Serum Homocysteine Levels and the Severity of Ischaemic Stroke: A Case-Control Study in the Southwest of China. *J. Int. Med. Res.*, 2022, vol. 50, no. 2. Art. no. 3000605221081632. <https://doi.org/10.1177/03000605221081632>
16. Shiao S.P.K., Lie A., Yu C.H. Meta-Analysis of Homocysteine-Related Factors on the Risk of Colorectal Cancer. *Oncotarget*, 2018, vol. 9, no. 39, pp. 25681–25697. <https://10.18632/oncotarget.25355>
17. Cirillo M., Argento F.R., Attanasio M., Becatti M., Ladisa I., Fiorillo C., Coccia M.E., Fatini C. Atherosclerosis and Endometriosis: The Role of Diet and Oxidative Stress in a Gender-Specific Disorder. *Biomedicines*, 2023, vol. 11, no. 2. Art. no. 450. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020450>
18. Lebedeva A.Yu., Mikhaylova K.V. Gipergomotsisteinemiya: sovremennyy vzglyad na problemu [Hyperhomocysteinemia: A Modern View of the Problem]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*, 2006, vol. 11, no. S, pp. 149–157.
19. Vorontsova A.S., Vorobyeva N.A., Vorobyeva A.I., Mel' nichuk E.Yu. Folate Status of Students from India Studying in Arkhangelsk. *J. Med. Biol. Res.*, 2023, vol. 11, no. 3, pp. 302–309. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z156>
20. Liu A.S.L.W., Neves F.J., Pinto J., Amorim P.M.S., Bonilha A.C., Mapurunga M., Moscardi A.V.S., Demarzo M., Guerra-Shinohara E.M., D'Almeida V., Ramos L.R., Andreoni S., Tomita L.Y. Reduced Circulating Folate Among Older Adults Caused by Continuous Work: Nested Cross-Sectional Study Conducted in a Country with Folic Acid Fortification Program. *Nutr. Res.*, 2022, vol. 108, pp. 43–52. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2022.10.008>
21. Ortega R.M., Jiménez Ortega A.I., Martínez García R.M., Lorenzo-Mora A.M., Lozano-Estevan M.D.C. Problemática nutricional en fumadores y fumadores pasivos. *Nutr. Hosp.*, 2021, vol. 38, no. S2, pp. 31–34. <https://doi.org/10.20960/nh.03794>
22. Zhilyaeva T.V., Kasyanov E.D., Pyatoikina A.S., Blagonravova A.S., Mazo G.E. The Association of Serum Folate Levels with Schizophrenia Symptoms. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2022, vol. 122, no. 8, pp. 128–135 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122081128>

Поступила в редакцию 02.09.2024 / Одобрена после рецензирования 05.12.2024 / Принята к публикации 18.12.2024.

Submitted 2 September 2024 / Approved after reviewing 5 December 2024 / Accepted for publication 18 December 2024.