

Фолатный цикл: обзор и практические рекомендации по интерпретации генетических тестов*

Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И.

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
630090, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8; e-mail: natalikohh@gmail.com

Многочисленные исследования ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов генов фолатного цикла с различными патологическими состояниями привели к предложениям тестирования генетических маркеров фолатного цикла для пациентов в рутинной практике. При этом существуют различия в интерпретации результатов, в некоторых случаях возникает неоднозначность понимания, какой конкретно маркер был проанализирован. В данный обзор включены описание физиологических эффектов ферментов фолатного цикла, влияния наиболее исследованных полиморфных замен и вариант заключения при выявлении минорных аллелей у пациента.

Ключевые слова: фолатный цикл, фолиевая кислота, полиморфизм, MTHFR, MTR, MTRR

Особое внимание в генетике мультифакториальных заболеваний уделяется фолатному циклу — это цикл ферментативных взаимопревращений производных фолиевой кислоты (витамина B₉), который затрагивает базовые пути метаболизма клетки. Основная функция цикла преобразования фолатов состоит в донорстве одноуглеродных фрагментов, продукты фолатного цикла используются для таких клеточных процессов, как восстановление метионина, биосинтез пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, метилирование ДНК. В фолатном цикле участвуют более десятка ферментов, основные из которых — MTHFR, MTR, MTRR, MTHFD1, DHFR, BHMT, SHMT1, CBS. Для генов, кодирующих данные ферменты, описаны значимые полиморфные варианты, которые приводят к изменению активности ферментов.

Основная потребность в фолиевой кислоте обеспечивается при поступлении её с пищей. В клетки кишечника фолаты попадают с помощью специальных переносчиков — транспортера PCFT (SLC46A1) и анионообменника RFC1 (SLC19A1). RFC1 обменивает анионы фолатов на гидроксильные анионы [12]. Нокаутные мыши с отсутствием данного гена погибают в раннем эмбриональном периоде. Мутации, сопровождающиеся потерей функции PCFT, приводят к аутосомно-рецессивно наследуемому синдрому мальабсорбции фолатов. Транспортер RFC1 может претендовать на роль потенциального транспортера фолатов из плазмы крови внутрь клетки. Описан полиморфный вариант 80A>G в гене, влияющий на внутриклеточную концентрацию фолатов и накопление некоторых антифолатов, таких, как метотрексат [10]. Среди факторов, снижающих усвоение фолиевой кислоты, называют алкоголь, который является антагонистом фолиевой кислоты вследст-

вие ингибирования синтеза переносчика фолатов и снижения скорости запасаания фолатов в печени и почках.

В последнее время широко обсуждается влияние полиморфизма генов фолатного цикла на стабильность ДНК через нарушение процессов метилирования и образования нуклеотидов, когда происходит ошибочное встраивание урацила с образованием одно- и двуцепочечных разрывов в процессе репарации.

Метилирование — химическая реакция, присоединение метильных групп (CH₃-) к различным молекулам. Метильные группы необходимы также при детоксикации ксенобиотиков, регенерации метионина и утилизации гомоцистеина, синтезе фосфатидилхолина, сфингомиелина, креатина и нейромедиаторов.

Реакции метилирования катализируются метилтрансферазами и кодируются соответствующими генами (DNMT — метилирование ДНК, GAT — синтез креатинина, PECT — синтез фосфатидилхолина и многие другие). Например, одна из метилтрансфераз — COMT (катехол-О-метилтрансфераза) — присоединяет метильную группу к адреналину, норадреналину и дофамину, приводя к блокированию их эффектов. Интересно, что носители генетических вариантов гена COMT, приводящих к снижению активности данного фермента, имеют более высокие уровни дофамина, более чувствительны к колебаниям его уровня, сильнее ощущают перепады настроения, более уязвимы в отношении стресса, однако могут быть более эффективны при обработке больших объёмов информации. Метилирование специфических участков ДНК (CpG-богатых областей в промоторе) блокирует работу гена вследствие невозможности присоединения транскрипционного фактора и синтеза РНК. Этот процесс лежит в основе эпигенетической регуляции гомеостаза.

* Работа выполнена при поддержке Программы РАН «Фундаментальные науки — медицине» (ФНМ — 2012-20)

Основным донором метильных групп выступает производное метионина — S-аденозилметионин (SAM). SAM участвует более чем в 80 известных биохимических процессах в организме человека. Он служит вторым по частоте использования субстратом в ферментативных реакциях, после энергетической молекулы АТФ. После того, как SAM отдает свою метильную группу в перечисленные выше многочисленные реакции, он становится S-аденозилгомоцистеином (SAH), который далее деградирует до аденозила и гомоцистеина. Продукты фолатного цикла используются как переносчики метильной группы в восстановительном процессе, когда реметируется гомоцистеин с образованием метионина. Нарушение процесса реметилирования, как и недостаток метионина, может приводить к общему снижению уровня SAM в клетке, способствует недостаточному метилированию ДНК, что вызывает нарушение хромосомной сегрегации и аномальную генную экспрессию. Гипометилирование промоторных регионов генов-супрессоров опухолей (так же, как гиперметилирование промоторных регионов проонкогенов) может вызывать селективный рост и трансформацию клеток. Данные процессы могут лежать в основе канцерогенеза.

Увеличение концентрации гомоцистеина сдвигает равновесие реакции гидролиза его предшественника — SAH — в сторону образования последнего соединения. SAH, в свою очередь, является ингибитором метилтрансферазных реакций.

Низкий уровень гомоцистеина может говорить о снижении активности процессов метилирования [19]. Гоомцистеин накапливается в организме при дефиците фолиевой кислоты, витаминов B₁₂ и B₆, а также при нарушениях функции ферментов метаболизма фолата.

Кроме метионина источниками метильных групп, поступающих в обмен фолатов, являются некоторые аминокислоты (серин, глицин, гистидин), производные холина — бетаин, саркозин и диметилглицин. Особую потребность в фолатах испытывают активно делящиеся клетки, например клетки костного мозга, а также клетки развивающегося эмбриона, поэтому недостаток фолатов может вызывать врождённые пороки развития у плода и мегалобластную анемию у взрослых.

Гоомцистеин токсичен для клетки и, если он не подвергается реметилированию, выносится за пределы клетки и попадает в кровоток.

Повышение концентрации гоомцистеина в крови — фактор риска сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, таких, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (стенокардия и инфаркт миокарда), венозный тромбоз, инсульт и болезнь Альцгеймера [1, 4, 5, 18].

В норме гоомцистеин должен подвергаться дальнейшим превращениям и не накапливаться в организме. При повышении его уровня в крови основным местом повреждающего действия этого вещества становится внутренняя поверхность сосудов, что может приводить

к росту атеросклеротической бляшки и тромбообразованию. Тромбогенное действие гоомцистеина обусловлено повреждением клеток эндотелия, неспецифическим ингибированием синтеза простациклина, активацией факторов V и VII, торможением активации протеина C, блокадой связывания тканевого активатора плазминогена эндотелиальными клетками. Высокие уровни гоомцистеина усиливают агрегацию тромбоцитов [16].

Гоомцистеин и, в особенности, его метаболит L-гоомцистеиновая кислота обладают также нейротоксическим эффектом, активируя NMDA-рецепторы, что приводит к росту концентрации ионов кальция и активных форм кислорода внутри нейронов и индукции апоптоза и некроза [1]. Дефицит фолата также приводит к функциональным нарушениям цикла. Гипергоомцистеинемия и гоомцистеинурия связаны с повышенным риском развития дефектов нервной трубки, эктопии хрусталика, осложнений при беременности, остеопороза, болезни Альцгеймера, умственной отсталости и других неврологических и психиатрических отклонений.

Особое значение придается нормальному функционированию фолатного цикла во время беременности как в отношении реализации рисков со стороны плода, так и рисков, связанных с патологическими процессами плаценты. В этот период в норме уровень гоомцистеина имеет тенденцию к снижению. Это снижение происходит обычно на границе первого и второго триместров беременности и затем остаётся относительно стабильным. Нормальные уровни гоомцистеина восстанавливаются через 2—4 дня после родов. Снижение уровня гоомцистеина при беременности благоприятствует плацентарному кровообращению.

Уровень гоомцистеина в крови может повышаться под действием генетических и негенетических факторов. Негенетическими факторами являются повышенное поступление метионина с пищей, витаминдефицитные состояния (особенно чувствителен организм к недостатку фолиевой кислоты и витаминов B₆, B₁₂ и B₁). Предполагается, что повышенную склонность к гипергоомцистеинемии имеют курящие. Гипергоомцистеинемия вследствие прямого повреждающего эндотелий действия может сопровождаться развитием вторичных аутоиммунных реакций и в настоящее время рассматривается как одна из причин антифосфолипидного синдрома. Аутоиммунные факторы могут мешать нормальному развитию беременности и после устранения высокого уровня гоомцистеина. Женщины с полиморфизмами генов фолатного цикла склонны к развитию витаминдефицитного состояния по фолиевой кислоте. В исследовании носительство генотипа 677TT гена *MTHFR* повышало риск гестоза и фетоплацентарной недостаточности в 1,5 раза. [3]. Добавление фолиевой кислоты и других витаминов группы В в рацион значительно снижает риск развития осложнений беременности.

Ассоциация мажорных полиморфных вариантов генов фолатного цикла с мужским бесплодием, в частно-

сти с азооспермией или олигозооспермией, не была подтверждена в исследованиях [15], хотя до последних опровержений было множество противоречивых публикаций.

Известны полиморфные варианты генов фолатного цикла, приводящие к снижению активности работы производимых им ферментов. Но, несмотря на широкую распространённость отдельных «патологических» вариантов генов, сочетание многих таких вариантов в генах фолатного цикла у одного человека встречается довольно редко и может приводить к клиническим последствиям. При снижении активности определённого фермента дефицит его субстрата или кофактора будет иметь большие последствия, чем при его нормальной работе. Выявив полиморфизмы генов фолатного цикла, можно определить спектр витаминов и микроэлементов, которые особо необходимы данному пациенту, и избежать патологических состояний.

Так как процесс реметилирования гомоцистеина очень важен для организма, существуют три альтернативных ферментативных пути, описанных ниже.

Метионин-синтаза — MTR — реметилюет гомоцистеин с помощью витамина B₁₂ и производного фолиевой кислоты, при этом образуется метионин, а сам фермент MTR переходит в неактивную форму. Для восстановления работы MTR необходим фермент метионин-синтаз редуказа (MTRR). Полиморфизмы генов rs1805087 *MTR* и rs1801394 *MTRR* приводят к снижению активности восстановления метионина из гомоцистеина, что усиливается при дефиците витамина B₁₂. Донором метильной группы для данной реакции служит 5-метил-тетрагидрофолат — активная форма фолиевой кислоты, для образования которой необходимы фермент метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) и витамин B₂. Известен полиморфизм rs1801133 в гене *MTHFR*, снижающий его активность. У лиц, гомозиготных по данной мутации, отмечаются термоллабильность MTHFR и снижение активности фермента примерно до 35% от среднего значения. Соответственно, наличие этой мутации — фактор риска повышения уровня гомоцистеина [5] и снижения уровня фолатов в крови [17].

Фермент бетаин-гомоцистеин-метилтрансфераза (BHMT) осуществляет альтернативный путь утилизации гомоцистеина, в котором донором метильной группы выступает не фолиевая кислота, а бетаин. Для работы данного фермента также необходим Zn. Полиморфизм rs3733890 приводит к снижению активности фермента у гомозигот по патологическому варианту в 2 раза, а у гетерозигот — в 1,5 раза. Дефицит бетаина и Zn тормозит работу фермента. Бетаин поступает с пищей (содержится в свекле) или образуется в митохондриях из холина, который также поступает с пищей (особенно много в куриных яйцах). Для транспорта холина в митохондрии необходим переносчик, который кодируется геном *SLC44A1*, а для непосредственного образования бетаина необходимы два фермента — хо-

линдегидрогеназа (CHDH) и бетаинальдегид-дегидрогеназа (ALDH7A1).

Третий путь метаболизма гомоцистеина — это присоединение к нему серина с образованием цистатионина, катализируемое ферментом цистатионин-β-синтазой (CBS); в качестве кофермента необходим витамин B₆. Цистатионин в дальнейшем служит субстратом для образования цистеина и α-кетобутирата под действием другого пиридоксаль фосфатзависимого фермента — цистатионин-γ-лиазы (CTH). Цистеин используется при синтезе белка и таких биологически значимых соединений, как глутатион и таурин — мощных антиоксидантов, дефицит которых неблагоприятно сказывается на организме человека. Полиморфный локус — инсерция (вставка) 68 п.н., обозначаемая как 844ins68 (связанная с полиморфизмом rs72058776), располагается в регуляторной области гена, и приводит к альтернативному сплайсингу. Однако нет убедительных данных о влиянии этой мутации на риск гомоцистеинемии и гомоцистеинурии. Существуют редкие мутации в гене *CBS*, обнаруживаемые у пациентов с гомоцистеинурией.

Другая важная функция ферментов фолатного цикла — участие в синтезе нуклеотидов, составляющих основу ДНК. Дефицит фолатов и нарушение работы некоторых генов фолатного цикла оказывает негативное воздействие на целостность ДНК — появление ломких сайтов и разрывов хромосом. Предположительным механизмом образования разрывов является снижение эффективности синтеза одного из будущих нуклеотидов — тимидилата и ошибочное встраивание в ДНК его предшественника — урацила [8]. Последующее удаление урацила ферментами репарации ДНК приводит к появлению одноцепочечного разрыва в ней, а одновременное выщепление двух рядом расположенных урацилов на соседних цепях ДНК может вызывать образование двуцепочечного разрыва [9]. Повышенное содержание урацила в ДНК при нарушениях метаболизма фолатов было показано на культивируемых клетках эпителия кишечника [12].

Для синтеза тимина из урацила необходим N⁵,N¹⁰-метилен-H₄-фолат, пополнение запасов которого осуществляется при участии двух ферментов: дигидрофолат-редуктазы (DHFR) и серин гидроксиметилтрансферазы (SHMT1), которая осуществляет перенос одноуглеродной группы от серина на тетрагидрофолат, при этом образуется глицин (для реакции необходим пиридоксаль-фосфат — B₆). Реакция является обратной и может служить как для синтеза глицина, так и для образования серина. При повышении концентрации глицина в цитоплазме SHMT1 синтезирует серин и конкурирует за 5,10-метилентетрагидрофолат с ферментом MTHFR, снижая концентрацию 5-метилтетрагидрофолата [13]. Полиморфный вариант rs1979277 в гене *SHMT1* приводит к нарушению оптимальной работы фермента и снижению соотношения тимидилат/урацил

и повышению вероятности встраивания в ДНК урацила вместо тимидина и некоторому повышению риска спонтанных мутаций.

Для синтеза пуриновых нуклеотидов необходим одноуглеродный фрагмент, донором которого является 10-формилтетрагидрофолат. Последний образуется в ходе превращений, осуществляемых ферментом MTHFD [6]. Полиморфный сайт rs2236225 гена *MTHFD* влияет на снижение термостабильности и метаболической активности фермента [11].

Нарушения в генах фолатного цикла или дефицит фолиевой кислоты обуславливают дефекты нервной трубки, риск пороков сердца и расщелины неба, пороков мочевыделительной системы у плода, нарушение сегрегации хромосом и риски мультифакториальных заболеваний, связанные с патологическим влиянием гомоцистеина на эндотелий сосудов, часто приводят к тромботическим осложнениям. Особенно важно определение этих молекулярно-генетических маркеров у пациентов, имеющих отягощённый сердечно-сосудистый

Таблица

Подходы к интерпретации молекулярно-генетического тестирования частых полиморфных вариантов генов фолатного цикла

Ген, ОНП, частоты генотипов	Аллель	Функциональные, клинические признаки. Ассоциированные проявления	Нутриент*
Пути образования 5,10-метилтетрагидрофолата (для MTHFR) из тетрагидрофолата			
<i>MTHFD</i> rs2236225 G/G — 32% G/A — 52% A/A — 16%	A	Снижение активности фермента, кодируемого данным геном. Фактор риска нарушения образования активной формы фолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов (для ДНК) и реметилирования гомоцистеина. Фактор, повышающий риск врожденных пороков развития плода на фоне дефицита фолиевой кислоты и витамина B ₆ . Необходимо включать в рацион продукты, содержащие холин (яичный желток, печень, капуста и др.) и фолиевую кислоту.	Фолиевая кислота, B ₆
<i>SHMT</i> rs1979277 C/C — 52% C/T — 35% T/T — 12%	T	Приводит к нарушению оптимальной работы фермента SHMT, результат которой — образование кофактора для тимидилатсинтазы и глицина. В сочетании с дефицитом B ₆ может приводить к повышению риска спонтанных мутаций.	Серин, B ₆
Путь образования 5-метилтетрагидрофолата (для MTRR, MTR) из 5,10-метилтетрагидрофолата			
<i>MTHFR</i> rs1801133 C/C — 50% C/T — 38% T/T — 12%	T	Снижение активности фермента, кодируемого данным геном до 30% от исходного. Фактор риска гипергомоцистеинемии и как следствие риска эндотелиальной дисфункции и венозного тромбоза. При беременности, фактор риска гестоза и фетоплацентарной недостаточности. Риск нивелируется приёмом фолиевой кислоты и витамина B ₂	Фолиевая кислота, B ₂ (рибофлавин)
Пути превращения гомоцистеина: реметилирования до метионина; с образованием цистеина			
<i>MTRR</i> rs1801394 A/A -58% G/A -36% G/G -6%	G	Снижение активности фермента, кодируемого данным геном. Фактор риска гипергомоцистеинемии. Фактор риска дефектов развития нервной трубки у плода. Риск увеличивается в сочетании с низким уровнем B ₁₂ в плазме. Риск ниже при достаточном уровне фолиевой кислоты в организме и витамина B ₁₂ .	Фолиевая кислота B ₁₂
<i>MTR</i> rs1805087 A/A -77% G/A -21% G/G -2%	G	Снижение активности фермента, кодируемого данным геном. Фактор риска гипергомоцистеинемии. Фактор риска дефектов развития нервной трубки у плода. Риск ниже при достаточном уровне фолиевой кислоты в организме и витамина B ₁₂ .	Фолиевая кислота B ₁₂
<i>BHMT</i> rs3733890 G/G — 50% G/A — 43% A/A — 7%	A	Снижение активности работы фермента в 2 раза по сравнению с носителями варианта G/G. Фермент бетаин-гомоцистеин-метилтрансфераза (BHMT) осуществляет альтернативный путь утилизации гомоцистеина, в котором донором метильной группы выступает не фолиевая кислота, а бетаин.	Холин Бетаин Zn
<i>CBS</i> rs5742905 D/D — 92% I/D — 8% I/I — <1%	I	Значительное снижение активности фермента. Высокий риск гипергомоцистеинемии и гипергомоцистеинурии.	B ₆
Примечание. * — витамин или микроэлемент, необходимый для осуществления реакции, при дефиците которого усугубляется патологический эффект изменений в соответствующем гене.			

анамнез с высоким риском тромботических осложнений.

Ниже представлено наше видение современных подходов к интерпретации данных молекулярно-генетического исследования генов фолатного цикла (таблица).

В данной таблице приведены наиболее изученные полиморфные варианты, которые предлагаются в качестве дополнительного исследования для пациентов в некоторых лабораториях. Существует проблема с формой выдачи и интерпретацией результатов подобных исследований. Необходима регламентация описания результата анализа полиморфного варианта гена, обязательно, помимо наименования гена и выявленного генотипа, должны присутствовать номер rsSNP, если полиморфизм находится в кодирующей последовательности, то аминокислотная замена, частота встречаемости генотипа, выявленного у пациента, и краткое описание физиологической функции продукта гена и эффекта замены. Rs-номер полиморфного варианта необходим врачу для более быстрого поиска описания аллеля в базах данных, поиска обновлённой информации по замене. Частоты указанных SNP также должны быть представлены, по ним врач и пациент могут ориентироваться в значимости аллельной замены: в классическом представлении, чем реже встречается «мутантный» аллель, тем сильнее проявления его эффекта. И поэтому, когда врач видит гомозиготный генотип по аллелю, например с встречаемостью около 30%, он должен понимать, что приписанные особенности должны проявляться у каждого 3-го пациента, и относиться к таким SNP более критично. Указанные частоты должны быть максимально приближены к региону нахождения, для Новосибирска и области, например, многие частоты генотипов опубликованы [2]. Если же для некоторых полиморфизмов они не доступны, следует выбрать таковые в родственных популяциях или на крайний случай выбрать приблизительные частоты для европейской (или иной нужной) популяции, пользуясь, например, информацией проекта 1000 геномов. При представлении информации по частотам мы предпочитаем маркировать генотипы как «светофор», для более чёткого понимания, при каком генотипе риск может быть максимально реализован, для SNP, где более редкий вариант является аллелем риска. Также при описании эффектов возможно приведение значений отношения шансов (OR) из исследований «случай-контроль» или относительного риска (RR), который обычно приводится в результатах сравнения группы «случай» с частотой генотипа в популяции. При описании эффектов желательно использовать не отдельные ассоциативные исследования, а результаты мета-анализов. В первую очередь, врач, использующий генотипирование полиморфных локусов в своей практике, должен помнить, что выявленные варианты не являются диагностическими, а лишь с достаточной достоверностью указывают на изменение риска определённого состояния. Рекомендации, данные на основе результата

такого теста должны быть оценены с точки зрения их максимальной безопасности для пациента.

В целом, трудно переоценить значимость фолатного цикла в жизненно важных процессах клетки. За последние годы полиморфизм генов фолатного цикла связывают с предрасположенностью к самым разнообразным состояниям, в том числе онкологическим, которые исчисляются десятками: рак простаты, колоректальный рак, неходжкинская лимфома, рак яичников, шейки матки, молочных желез, окклюзия вен сетчатки, ишемическая болезнь сердца, тромботические состояния, болезнь Альцгеймера, патология беременности, заболевания и пороки развития у плода. Некоторые из этих ассоциаций опровергаются с течением времени и данные исследователей остаются противоречивыми. Но существует неоспоримый факт важности нормального функционирования фолатного цикла, что, в первую очередь, обязывает пересмотреть отношение к рациону, обогатить диету фолатами и витаминами группы В, что значительно снижает риск и в некоторых случаях нивелирует его при адекватной профилактике.

Список литературы

1. Болдырев А.А. Молекулярные механизмы токсичности гомоцистеина // Биохимия. — 2009. — Т. 74, №6. — С. 725–736.
2. Вайнер А.С., Воронина Е.Н., Кострыкина Н.А. и др. Полиморфные варианты генов фолатного цикла в популяции жителей Новосибирска // Вестник НГУ. Серия биология и клиническая медицина. — 2008. — Т. 6, №2. — С. 13–19.
3. Кох Н.В., Воронина Е.Н., Пасман Н.М., и др. Исследование влияния генетической предрасположенности к тромбофилии на течение беременности // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. — 2008. — Т. 6, №2. — С. 20–24.
4. Лифшиц Г.И., Отева Э.А., Николаев К.Ю., и др. Особенности формирования факторов риска ишемической болезни сердца у детей сотягощённым анамнезом и подходы к профилактике // Консилиум. — 1999. — №6. — С. 60–63.
5. Николаева А.А., Отева Э.А., Егорова Н.А., и др. Кабинет семейного консультирования в крупной поликлинике города как первое звено профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Педиатрия. — 2001. — Т. 80, №2. — С. 102–104.
6. Appling D.R. Compartmentation of folate-mediated one-carbon metabolism in eukaryotes // FASEB journal. — 1991. — Vol. 5, №12. — P. 2645–2651.
7. Beaudin A.E., Stover P.J. Folate-mediated one-carbon metabolism and neural tube defects: balancing genome synthesis and gene expression // Birth defects research. Part C. — 2007. — Vol. 81, №3. — P. 183–203.
8. Blount B.C., Ames B.N. DNA damage in folate deficiency // Baillieres Clinical Haematology. — 1995. — Vol. 8, №3. — P. 461–478.
9. Blount B.C., Mack M.M., Wehr C.M. et al. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 1997. — Vol. 94, №7. — P. 3290–3295.
10. Chango A., Emery-Fillon N., De Courcy G.P. et al. A polymorphism (80G->A) in the reduced folate carrier gene and its associations with folate status and homocysteinemia // Molecular genetics and metabolism. — 2000. — Vol. 70, №4. — P. 310–315.
11. Christensen K.E., Rohlicek C.V., Andelfinger G.U. et al. The MTHFD1 p.Arg653Gln variant alters enzyme function and inc-

reases risk for congenital heart defects // *Human mutation*. — 2009. — Vol. 30, №2. — P. 212—220.

12. Duthie S.J., Narayanan S., Blum et al. Folate Deficiency In Vitro Induces Uracil Misincorporation and DNA Hypomethylation and Inhibits DNA Excision Repair in Immortalized Normal Human Colon Epithelial Cells // *Nutrition and Cancer*. — 2013. — Vol. 37, №2. — P. 37—41.

13. Herbig K., Chiang E.-P., Lee L.-R. et al. Cytoplasmic serine hydroxymethyltransferase mediates competition between folate-dependent deoxyribonucleotide and S-adenosylmethionine biosyntheses // *The Journal of biological chemistry*. — 2002. — Vol. 277, №41. — P. 38381—38389.

14. Luccock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes // *Molecular genetics and metabolism*. — 2000. — Vol. 71, №1—2. — P. 121—138.

15. Ni W., Li H., Wu A. et al. Lack of association between genetic polymorphisms in three folate-related enzyme genes and male infertility in the Chinese population // *Journal of Assisted*

Reproduction and Genetics. — 2015. — Vol. 32(3). — P. 363—374.

16. Pare G., Chasman D.I., Parker A.N. et al. Novel associations of CPS1, MUT, NOX4, and DPEP1 with plasma homocysteine in a healthy population: a genome-wide evaluation of 13 974 participants in the Women's Genome Health Study // *Circ. Cardiovasc. Genet*. — 2009. — Vol. 2(2). — P. 142—150.

17. Tsang B.L., Devine O.J., Cordero A.M. et al. Assessing the association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T polymorphism and blood folate concentrations: a systematic review and meta-analysis of trials and observational studies // *Am. J. Clin. Nutr*. — 2015. — Vol. 101(6). — P. 1286—1294.

18. Wald D.S., Law M., Morris J.K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis // *BMJ*. — 2002. — Vol. 325, №7374. — P. 1202.

19. Zeisel S.H. Epigenetic mechanisms for nutrition determinants of later health outcomes // *Am. J. Clin. Nutr*. — 2009. — Vol. 89(5). — P. 1488—1493.

Folate cycle: review and practical recommendations for the interpretation of genetic tests

Kokh N.V., Slepukhina A.A., Lifshits G.I.

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SBRAS,
630090, Novosibirsk, 8 Lavrentiev Avenue, Novosibirsk; e-mail: natalikohh@gmail.com

The existence of numerous studies the association of single nucleotide polymorphisms (SNP) of folate cycle with various pathological conditions has led to testing genetic markers of folate cycle for patients in routine practice in some laboratories. At the same time, there are some differences issuing opinions and interpretation of results, in some cases, there is ambiguity in understanding what specific marker was analyzed. This review includes a description of the physiological effects of folate cycle enzymes, the influence of the most studied polymorphic replacements and the option to enter into the detection of minor alleles in the patient.

Key words: folate cycle, polymorphism, folic acid, MTHFR, MTR, MTRR