

CHAPTER «MEDICAL SCIENCES»

**THE ROLE OF THE FOLATE CYCLE GENOME
IN ESTABLISHING LINKS BETWEEN HOMOCYSTEINE,
HORMONES OF THE PITUITARY-THYROID AXIS
AND VITAMINS OF THE «B» GROUP IN CHILDREN
FROM THE DISTRICTS, BORDERING
THE CHERNOBYL EXCLUSION ZONE**

**РОЛЬ ГЕНОМА ФОЛАТНОГО ЦИКЛА В УСТАНОВЛЕНИИ
СВЯЗЕЙ МЕЖДУ ГОМОЦИСТЕИНОМ, ГОРМОНАМИ
ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ ОСИ И ВИТАМИНАМИ
ГРУППЫ «В» У ДЕТЕЙ ИЗ РАЙОНОВ, ГРАНИЧАЩИХ
С ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ ЗОНОЙ ОТЧУЖДЕНИЯ**

Yuri Bandazheuski¹

Nataliia Dubovaya²

DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-38-9-53>

Abstract. Abnormal production of thyroid hormones has been found in 44.8% of adolescent children living in raions of Kyiv region bordering the Chernobyl exclusion zone. Moreover, a change in the genome of folate cycle has been noted in 97.0% of cases. Many of these children have high blood levels of homocysteine. It is important to determine associations of folate cycle genome with the production of pituitary-thyroid axis hormones in order to investigate the pathogenesis of thyroid diseases in children from districts contaminated with radionuclides as a result of the Chernobyl nuclear power plant accident.

The purpose of the study is to determine the role of folate cycle genome in the formation of associations between the thyroid-stimulating hormone of

¹ Doctor of Medical Sciences, Professor,
President of the Ecology and Health Coordination and Analytical Centre, Ukraine

² Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor at the Department of Public Health,
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

the pituitary gland, thyroxine, triiodothyronine, homocysteine and vitamins B₆, B₉, B₁₂ in a group of children from a district bordering the Chernobyl exclusion zone.

Material and methods. 178 children aged 13.6 ± 0.1 years (95% CI 13.4 – 13.8 years) living in Ivankivsky district of Kyiv region, Ukraine, the territory of which is contaminated with radioactive elements after the Chernobyl NPP accident were subjected to laboratory examination. We determined blood concentrations of thyroid-stimulating hormone of the pituitary gland, free triiodothyronine, free thyroxine, homocysteine, vitamins B₆, B₉, B₁₂, as well as the state of the folate cycle genetic system in the children. Statistical processing of results was performed using the IBM SPSS Statistics 22 software programme (the USA). Associations between levels of analysed variables were determined with the help of Spearman's rank correlation coefficient.

Results. The formation of associations between homocysteine, pituitary-thyroid axis hormones and B vitamins in children from families permanently living under radiation exposure associated with the Chernobyl nuclear power plant accident depends on the state of folate cycle genome.

Hormonogenesis in the adenohypophysis and the thyroid gland is associated with the activity of folate cycle enzymes and blood homocysteine levels.

Abnormalities of homocysteine remethylation and its conversion into methionine led to a decrease in the formation of thyroxine in the thyroid gland.

Levels of vitamins B₉ and B₁₂ reflecting the activity of folate cycle enzymes had an inverse association with homocysteine levels and a direct association with free thyroxine levels. This effect was most pronounced in the case of carriership of the T allele of the MTHFR:677 polymorphism.

The carriership of the T risk allele of the MTHFR:677 polymorphism in the main genotype ensures a strong direct association between homocysteine and thyroid-stimulating hormone of the pituitary gland.

Hyperhomocysteinemia contributes to an increase in the production of the thyroid-stimulating hormone by the adenohypophysis, and as a result, a decrease in thyroidal production of thyroxine.

The physiological process of regulation of homocysteine remethylation with the use of vitamins B₉ and B₁₂ is observed in the Subgroup which excludes carriership of risk alleles of the MTR:2756 and MTHFR:677 polymorphisms. The onset of hyperhomocysteinemia is associated with

vitamin B₁₂. One should view the environmental effects in the form of radioactive substances present in the environment after the Chernobyl nuclear power plant accident along with a genetic factor (G risk allele of MTRR:66 polymorphism) as one of the reasons for high blood homocysteine concentrations and a high percentage of cases of hyperhomocysteinemia.

Carriership of the G risk allele of the MTR:2756 polymorphism resulting in blocking of the final stage of the transfer of the methyl group onto the homocysteine molecule leads to the activation of the synthesis of cystathionine and cysteine, followed by the formation of triiodothyronine. Vitamin B₆ takes an active part in this process, being a coenzyme of cystathionine β-synthase, which synthesizes cystathionine from homocysteine and serine.

The constant radiation effect on the damaged genetic system of folate cycle which occurs as a result of decay of ¹³⁷Cs incorporated into the body of children induces hyperhomocysteinemia and abnormal hormonogenesis in the adenohipophysis and the thyroid gland.

1. Введение

Спустя 30 лет после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) состояние здоровья населения, проживающего на пострадавшей территории, нельзя признать удовлетворительным. Как и в первое десятилетие, после трагедии 1986 года, вызывает обеспокоенность статистика злокачественных новообразований щитовидной железы [1, с. 14; 2, с. 94].

При углубленном лабораторном обследовании, у 44,8% детей подросткового возраста, проживающих в районах Киевской области, граничащих с Чернобыльской зоной отчуждения, выявлено нарушение функции щитовидной железы, в том числе, уменьшение продукции тироксина [3, с. 495]. У большинства детей из обследованной группы регистрировалось состояние гипергомоцистеинемии, свидетельствующее о нарушении процесса метилирования гомоцистеина [4, с. 28]. При этом, в 97,0% случаев отмечено изменение генома фолатного цикла [5, с. 94].

Для выяснения патогенеза заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) у детей из районов, загрязненных радионуклидами вследствие аварии на ЧАЭС, важно определить роль генома фолатного цикла в формировании связей гормонов гипофизарно-тиреоидной оси с витаминами группы В, участвующими в обмене гомоцистеина.

Целью исследования явилось определение роли генома фолатного цикла в формировании корреляционных связей между тиреотропным гормоном гипофиза, тироксином, трийодтиронином, гомоцистеином и витаминами В₆, В₉, В₁₂ в группе детей из района, граничащего с Чернобыльской зоной отчуждения.

2. Материал и методы

Исследование было выполнено в рамках реализации в Украине проектов Европейской комиссии «Оздоровительные и экологические программы, связанные с Чернобыльской зоной отчуждения. Подготовка, обучение и координация проектов по охране здоровья» и Регионального Совета региона Рон-Альп (Франция). Лабораторному обследованию были подвергнуты 178 детей, проживающих в Иванковском районе Киевской области Украины, территория которого, после аварии на ЧАЭС, загрязнена радиоактивными элементами (плотность загрязнения почвы ¹³⁷Cs находится в пределах 0,17 – 1,9 Ки/км² [6, с. 49, 50, 51]). Средний возраст обследованных детей составил 13,6 ± 0,1 лет (95% ДИ 13,4 – 13,8 лет).

У всех детей, посещавших школу, утром натощак производился забор крови из локтевой вены. Исследования образцов крови проводились в лаборатории, сертифицированной по международным стандартам качества, и были согласованы с родителями. При этом, оценивалось содержание в крови тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), свободного трийодтиронина (Т₃), свободного тироксина (Т₄), гомоцистеина (Hc), витаминов В₆, В₉, В₁₂, а также состояние генетической системы фолатного цикла (ФЦ).

Определение ТТГ, Т₃ и Т₄ осуществлялось с помощью иммунохимического метода с электрохемилюминесцентной детекцией (ECLIA). Анализатор и тест-система: Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцария).

Определение Hc в крови осуществлялось с помощью иммунохимического метода с хемилюминесцентной детекцией (ECLIA). Анализатор и тест-система: Architect 1000 (ABBOT Diagnostics (США)). Уровень гомоцистеина в крови детей свыше 10 мкмоль/л определялся как состояние гипергомоцистеинемии.

Определение витамина В₆ – HPLC (В₆) проводилось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Анализатор

и тест-система: HPLC-System 1100, Agilent with fluorescence detection; Recipe complet Kit (Germany).

Определение витамина B₉ – фолатина (B₉) проводилось с помощью иммунохимического метода с электрохемилюминесцентной детекцией (ECLIA). Анализатор и тест-система: Cobas e411; Roche Diagnostics (Швейцария).

Определение витамина B₁₂, голотранскобаламина – активный витамин B₁₂ (B₁₂), проводилось с помощью иммунохимического метода с хемилюминесцентной детекцией (CLIA). Анализатор и тест-система: Architect 1000 (Abbott Diagnostics), США.

При генетическом исследовании ФЦ определялись аллельные варианты C677T и A1298C гена MTHFR (синтез фермента метилентетрагидрофолатредуктаза), A2756G гена MTR (синтез фермента B₁₂-зависимая метионин-синтаза), A66G гена MTRR (синтез фермента метионин-синтаза редуктаза). Использовался метод: ПЦР в режиме Real-time. Анализатор и тест-система: детектирующий амплификатор «ДТ-96»; «ДНК-Технология» (Россия).

Учитывая то, что в процессах метилирования гомоцистеина основную роль играют ферменты метилентетрагидрофолатредуктаза и B₁₂ метионин-синтаза, исследованы генетические полиморфизмы MTHFR:677 и MTR:2756, ответственные за их синтез.

Каждая подгруппа включала основной генотип (табл. 1), формирующийся случаями 100% носительства гомозиготных вариантов нейтральных аллелей полиморфизмов MTHFR:677 и MTR:2756 (1-я и 3-я подгруппы), их сочетаний (6-я подгруппа), аллелей риска (2-я и 4-я подгруппа), их сочетаний (5-я подгруппа), а также случаями 100% носительства сочетания гомозиготного варианта нейтральной аллели одного полиморфизма с носительством аллели риска другого полиморфизма (7-я и 8-я подгруппы).

Проводилось сравнение значений указанных выше показателей обмена веществ в 6-й и остальных подгруппах. В каждой подгруппе оценивались корреляционные связи между анализируемыми показателями.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программы IBM SPSS Statistics 22 (США). Для изучаемых показателей рассчитывались среднеарифметическая величина (M) ± стандартная ошибка средней (m), доверительный интервал среднего

Подгруппы детей с основным генотипом полиморфизмов ФЦ

№ подгруппы	Число случаев	Основной генотип
1	106	A/A MTR:2756
2	72	A/G MTR:2756, G/G MTR:2756
3	80	C/C MTHFR:677
4	98	C/T MTHFR:677, T/T MTHFR:677
5	37	Сочетанное носительство аллели G полиморфизма MTR:2756 и аллели T полиморфизма MTHFR:677
6	45	Сочетанное носительство A/A MTR:2756 и C/C MTHFR:677
7	61	Сочетанное носительство A/A MTR:2756 и C/T или T/T MTHFR:677
8	35	Сочетанное носительство A/G или G/G MTR:2756 и C/C MTHFR:677

значения (95% ДИ), медиана (Me), интерквартильный размах (ИКР), минимальные и максимальные значения параметров, процентиля. Была проведена проверка гипотезы о виде распределений (критерий Колмогорова-Смирнова). Все исследуемые параметры не соответствовали закону нормального распределения, в связи с чем, для сравнения значений был использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Оценку статистической значимости показателей проводили, определив уровень значимости p с помощью статистической программы.

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (p) принят за 0,05. Связь между уровнями Hc, ТТГ, T_3 , T_4 , V_6 , V_9 и V_{12} в крови определялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_{xy}). Силу корреляционной связи оценивали по традиционной шкале: слабая – от 0 до 0,299; средняя – от 0,3 до 0,699; сильная – от 0,7 до 1,0.

Для сравнения относительных показателей был использован t-критерий Стьюдента.

3. Результаты исследований и их обсуждение

Статистические исследования показали то, что в подгруппе № 4, где основной генотип в 100% случаев включал аллель риска Т поли-

Таблица 2
Статистические характеристики показателей содержания витамина В9 и Нс в крови, удельный вес случаев гипергомоцистемии в подгруппах детей

Группы/подгруппы	Число случаев	Уровень витамина В ₉ в крови, нг/мл		Уровень Нс в крови, мкмоль/л		Удельный вес случаев гипергомоцистемии (Нс>10 мкмоль/л)	
		Ме	ИКР	Ме	ИКР	n	%
Общая	178	6,53	5,08 – 7,91	11,62	9,69 – 13,39	130	73,03
1	106	6,53	5,22 – 7,91	11,93	9,73 – 13,76	78	73,58
2	72	6,46	4,91 – 7,93	11,46	9,58 – 13,25	52	72,22
3	80	6,85	5,63 – 8,06	11,36	9,38 – 12,97	56	70,00
4	98	6,09	4,82 – 7,58	11,82	10,04 – 14,85	74	75,51
5	37	5,54	4,74 – 7,11	11,53	10,23 – 13,29	29	78,38
6	45	6,85	5,71 – 7,96	11,59	9,42 – 12,75	33	73,33
7	61	6,17	4,86 – 7,81	12,08	9,80 – 16,12	45	73,77
8	35	7,08	5,51 – 8,24	11,21	9,19 – 13,08	23	65,71

Примечание. Ме – медиана, ИКР – интерквартильный размах, n – число случаев.

морфизма MTHFR:677, и подгруппе № 5, где носительство аллели Т сочеталось с аллелью риска G полиморфизма MTR:2756, уровень витамина В₉ в крови был достоверно ниже, чем в подгруппе № 6, содержащей в качестве основного генотипа гомозиготные варианты нейтральных аллелей указанных полиморфизмов (табл. 2, 3).

В сравнении с данной подгруппой, в анализированных подгруппах, уровень Нс, Т₃, Т₄, ТТГ, витаминов В₆ и В₁₂ в крови, а также удельный вес случаев гипергомоцистеинемии, статистически не различались (табл. 2).

При оценке влияния основного генотипа на корреляционные связи между метаболическими показателями обмена веществ в организме детей из чернобыльской зоны, важно было учитывать присутствие в анализируемых подгруппах аллелей риска других полиморфизмов, влияющих на функционирование ФЦ.

Таблица 3

Результаты статистически значимых различий показателей содержания витамина В₉ в крови детей из анализируемых подгрупп

Показатели	Группы сравнения	Численность групп сравнения	Средний ранг	Значение U-критерия, уровень значимости p
В ₉	4	98	66,44	U = 1660,0; p = 0,018
	6	45	84,11	
В ₉	5	37	33,91	U = 551,5; p = 0,009
	6	45	47,74	

Наиболее часто в анализируемых подгруппах встречалась аллель риска G полиморфизма MTRR:66, наиболее редко – аллель риска G полиморфизма MTR:2756, а аллель Т полиморфизма MTHFR:677 встречалась чаще, по сравнению с аллелью G полиморфизма MTR:2756. Аллель риска С полиморфизма MTHFR:1298 наиболее часто встречалась в подгруппах, где одним из основных генотипов являлся С/С MTHFR:677. Аллель риска G полиморфизма MTRR:66 почти равномерно была представлена в изучаемых подгруппах (табл. 4).

В общей группе детей наибольшее число корреляционных связей среди рассматриваемых метаболитов имели Нс и В₉ – 4, Т₃, В₁₂, Т₄ и ТТГ имели по 3 связи (табл. 5).

Таблица 4

Удельный вес случаев носительства аллелей риска полиморфизмов
 MTHFR:677, MTR:2756, MTHFR:1298, MTRR:66 в подгруппах детей

Группа/ подгруппы	Генотип	Число случаев в подгруппах							
		Аллель риска Т полиморфизма MTHFR:C677T		Аллель риска G полиморфизма MTR:2756		Аллель риска С полиморфизма MTHFR:1298		Аллель риска G полиморфизма MTRR:66	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
	Общая группа	98	55,06	72	40,45	89	50,00	151	84,83
1	A/A MTR:2756	61	57,55	0	0	50	47,17	93	87,74
2	A/G MTR:2756+ G/G MTR:2756	37	50,69	72	100	39	54,17	58	80,56
3	C/C MTHFR:677	0	0	35	43,75	51	63,75	67	83,75
4	C/T MTHFR:677+ T/T MTHFR:677	98	100	37	37,76	38	38,78	84	85,71
5	A/G + G/G MTR:2756 связанный с C/T и T/T MTHFR:677	37	100	37	100	17	45,95	31	83,78
6	A/A MTR:2756 связанный с C/C MTHFR:677	0	0	0	0	29	64,44	40	88,89
7	A/A MTR:2756 связанный с C/T и T/T MTHFR:677	61	100	0	0	21	34,43	53	86,89
8	A/G и G/G MTR:2756, связанный с C/C MTHFR:677	0	0	35	100	22	62,86	27	77,14

Таблица 5
Корреляционные связи между метаболическими агентами в подгруппах обследованных детей

Группа/ под- группы	Коэффициент корреляции	Параметры											
		T ₄ и B ₁₂	T ₄ и B ₉	T ₃ и B ₆	T ₃ и B ₉	T ₃ и Hc	TTT и Hc	TTT и B ₁₂	TTT и T ₃	TTT и T ₄	B ₉ и Hc	B ₁₂ и Hc	B ₁₂ и B ₉
Общая	Спирмена	,223	,172	-,052	,153	,157	,206	-,133	,236	-,149	-,409	,257	-,128
	Знач.*	,003	,022	,488	,042	,037	,006	,078	,001	,047	,000	,001	,089
N		178	178	178	178	178	178	178	178	178	178	178	178
1	Спирмена	,217	,283	,033	-,003	,171	,140	-,119	,240	-,140	-,443	,350	-,012
	Знач.*	,025	,003	,736	,979	,080	,152	,225	,013	,151	,000	,000	,906
N		106	106	106	106	106	106	106	106	106	106	106	106
2	Спирмена	,238	-,010	-,185	,387	,147	,266	-,142	,258	-,178	-,376	,102	-,347
	Знач.*	,044	,935	,120	,001	,218	,024	,235	,029	,135	,001	,002	,392
N		72	72	72	72	72	72	72	72	72	72	72	72
3	Спирмена	,175	,084	-,047	,083	,256	,023	-,009	,264	-,278	-,361	,167	-,123
	Знач.*	,119	,459	,679	,467	,022	,838	,936	,018	,012	,001	,000	,138
N		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
4	Спирмена	,267	,268	-,036	,172	,113	,343	-,233	,222	-,056	-,442	,357	-,132
	Знач.*	,008	,008	,723	,090	,270	,001	,021	,028	,581	,000	,002	,000
N		98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98
5	Спирмена	,397	,172	-,110	,413	,021	,448	-,185	,232	-,083	-,242	,317	-,394
	Знач.*	,015	,308	,515	,011	,900	,005	,274	,167	,625	,150	,193	,016
N		37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37

Закінчення таблиці 5

Група/ под- групи	Коефіцієнт корреляції	Параметри												
		T ₄ и B ₁₂	T ₄ и B ₉	T ₃ и B ₆	T ₃ и B ₉	T ₃ и Hc	TТГ и Hc	TТГ и B ₁₂	TТГ и T ₃	TТГ и T ₄	B ₉ и Hc	B ₁₂ и Hc	B ₁₂ и B ₉	B ₁₂ и B ₆
6	Спирмена	,237	,240	,126	-,062	,235	-,005	,002	,275	-,277	-,290	-,536	,331	-,069
	Знач.*	,117	,409	,684	,120	,972	,45	,45	,067	,065	,054	,000	,027	,652
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
7	Спирмена	,180	,302	-,013	,028	,147	,250	-,246	,205	-,035	-,551	-,339	,363	,022
	Знач.*	,165	,018	,923	,833	,259	,052	,056	,112	,786	,000	,008	,004	,865
	N	61	61	61	61	61	61	61	61	61	61	61	61	61
8	Спирмена	,076	-,115	-,345	,273	,282	,053	-,082	,329	-,292	-,406	-,486	-,089	-,281
	Знач.*	,666	,509	,042	,112	,101	,761	,640	,054	,089	,016	,003	,610	,102
	N	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35

Примечание. * двухсторонняя проверка значимости.

Между Hc и B₉, Hc и B₁₂ зафиксированы обратные корреляционные связи средней силы. Остальные связи между анализируемыми показателями были слабыми.

Зарегистрированы прямые корреляционные связи между Hc и ТТГ, Hc и T₃, при этом, ТТГ и T₃ прямо связаны между собой. Кроме того, T₃ прямо связан с витамином B₉, а ТТГ имел обратную связь с T₄. Последний имел прямые связи с витаминами B₉ и B₁₂.

Между указанными витаминами также были обнаружены прямые корреляции (табл. 5). Таким образом, T₄ не образовывал видимых корреляционных связей с Hc, однако, оба метаболита находились в определенной зависимости друг от друга, так как имели корреляционные связи с B₉ и B₁₂.

В подгруппе № 1, где A/A MTR:2756 являлся основным генотипом, определялись корреляционные связи средней силы: обратные между Hc и B₁₂, Hc

и V_9 , прямые между V_{12} и V_9 . Прямые корреляционные связи слабой силы регистрировались между T_4 и V_9 , T_4 и V_{12} , ТТГ и T_3 (табл. 5).

В подгруппе № 2, где основной генотип формировали носители аллели риска G полиморфизма MTR:2756, установлены обратные корреляционные связи средней силы между Hc и V_{12} , Hc и V_9 , V_6 и V_{12} . Прямые связи средней силы определялись между T_3 и V_9 , слабой силы – между T_4 и V_{12} , Hc и ТТГ, T_3 и ТТГ (табл. 5).

Подгруппа № 3 была представлена основным генотипом, который включал случаи с генотипом C/C MTHFR:677. При этом, установлены обратные корреляционные связи средней силы между Hc и V_{12} , Hc и V_9 , слабой силы между ТТГ и T_4 . Прямые слабые корреляционные связи сформированы между Hc и T_3 , ТТГ и T_3 (табл. 5).

В подгруппе № 4 основной генотип включал аллели риска T полиморфизма MTHFR:677. В ней зарегистрированы обратные корреляционные связи средней силы между Hc и V_{12} , Hc и V_9 , слабой силы между V_{12} и ТТГ. Прямые корреляционные средней силы наблюдались между Hc и ТТГ, V_9 и V_{12} , слабой силы – между T_3 и ТТГ, T_4 и V_{12} , T_4 и V_9 (табл. 5).

В подгруппе № 5, составленной из случаев сочетанного носительства аллелей риска полиморфизмов MTR:2756 и MTHFR:677, установлены прямые связи средней силы между V_9 и T_3 , Hc и ТТГ, V_{12} и T_4 , а также обратная связь средней силы между V_{12} и V_6 (табл. 5).

В подгруппе № 6, включающей случаи сочетанного носительства гомозиготных вариантов нейтральных аллелей генетических полиморфизмов MTR:2756 и MTHFR:677, установлены связи средней силы: обратная – между Hc и V_{12} , прямая – между V_9 и V_{12} (табл. 5).

В подгруппе № 7, включающей случаи сочетанного носительства гомозиготного варианта нейтральной аллели A полиморфизма MTR:2756 и гомо-гетерозиготных вариантов аллели риска T полиморфизма MTHFR:677, выявлены обратные связи средней силы между Hc и V_9 , Hc и V_{12} , прямые связи средней силы между V_9 и V_{12} , V_9 и T_4 (табл. 5). Связь между Hc и V_9 более сильная в сравнении со связью Hc и V_{12} .

В подгруппе № 8 представлены случаи сочетанного носительства гомозиготного варианта нейтральной аллели C полиморфизма MTHFR:677 и гомо-гетерозиготных вариантов аллели риска G полиморфизма MTR:2756. Выявлены обратные связи средней силы между Hc и V_9 , Hc и V_{12} (табл. 5), в также между V_6 и T_3 ($-0,345$; $p < 0,042$; $n = 35$).

Связь между Hc и B_{12} – более сильная, в сравнении со связью между Hc и B_9 .

Полученные результаты свидетельствуют о зависимости корреляционных связей между Hc, гормонами гипофизарно-тиреоидной оси и витаминами группы B, от состояния генома ФЦ у детей из семей, постоянно проживающих в условиях радиационного воздействия, связанного с аварией на ЧАЭС.

Прямая связь между T_4 и B_9 является отражением взаимодействия ЩЖ с ФЦ. Встречалась она в общей группе (рис. 1), а также, в подгруппах, включающих случаи носительства аллели риска T полиморфизма MTHFR:677. Это либо основной генотип в 4-й и 7-й подгруппах, либо высокая частота гетерозиготного носительства аллели T в 1-й подгруппе (табл. 4).

Аналогичное заключение можно сделать и в отношении прямой связи между T_4 и B_{12} , которая выявлялась в общей группе и в 1-й, 2-й, 4-й и 5-й подгруппах.

Витамины B_9 и B_{12} входят в состав ферментов метилентетрагидрофолатредуктазы и B_{12} -метионин-синтазы, обеспечивающих процесс превращения гомоцистеина в метионин. Прямая связь между

этим витамином наиболее четко проявляется в подгруппе № 6 при отсутствии в геноме детей аллелей риска полиморфизмов MTR:2756 и MTHFR:677. Недостаток этих витаминов может приводить к увеличению уровня гомоцистеина в крови.

При генотипе T/T MTHFR:677, блокирующем синтез метилентетрагидрофолатредуктазы, участвующей в преобразовании 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат (необратимая реакция) регистрируются наименьшие уровни витамина B_9 в крови [7, с. 307; 8, с. 252]. Таким образом, концен-

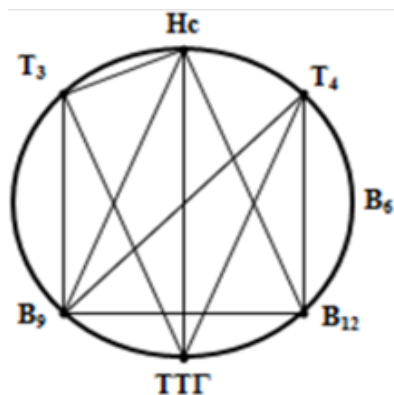


Рис. 1. Корреляционные связи между метаболическими показателями в общей группе детей

трация указанных витаминов в крови отражает степень активности ферментов ФЦ. При снижении активности ферментов, уменьшается концентрация витаминов B_9 и B_{12} в крови, что сопровождается уменьшением образования T_4 в ЩЖ.

Следует отметить то, что в подгруппе № 4 обратная связь витаминов B_9 и B_{12} с Нс была более сильной, чем их прямая связь с T_4 . При этом, непосредственной связи между Нс и T_4 не выявлено. Исходя из этого можно сделать заключение о том, что при нарушении процессов реметилирования гомоцистеина, и превращения его в метионин, снижается образование T_4 в ЩЖ. В этом процессе участвует ТТГ, синтез которого повышается при увеличении концентрации Нс в крови. Именно, в случае носительства аллели Т полиморфизма МТНFR:677 в основном генотипе (4-я и 5-я подгруппы) связь ТТГ и Нс наиболее прочная.

При повышении концентрации в крови ТТГ снижается продукция T_4 ЩЖ, что и подтверждает обратная связь между данными метаболитами в общей группе.

Таким образом, состояние гипергомоцистеинемии способствует повышению продукции аденогипофизом ТТГ, и как следствие этого, снижению продукции T_4 ЩЖ.

Мутации генов, ответственных за синтез основных ферментов ФЦ в подгруппе № 5 (генотип включает все аллели риска полиморфизмов МTR:2756 и МТНFR:677), нарушают регуляцию последних, о чем свидетельствует потеря корреляционных связей между Нс и витаминами B_9 , B_{12} . При этом, проявляется прямая связь между Нс и ТТГ, а также между T_3 и B_9 , T_4 и B_{12} (рис. 2).

Подгруппа № 6 (основной генотип – А/А МTR:2756 и С/С МТНFR:677) в наибольшей степени, из всех анализируемых подгрупп, освобождена от влияния, на процессы обмена Нс, генетического фактора в виде аллелей риска полиморфизмов МTR:2756 и МТНFR:677. В этой подгруппе отсутствуют связи гормонов и витаминов, лишь витамин B_{12} связан с Нс и витамином B_9 (рис. 3) Этот вариант носительства отражает процесс физиологической регуляции функционирования ФЦ с помощью витаминов B_9 и B_{12} . Следует обратить внимание на отсутствие связи между Нс и ТТГ, что свидетельствует о влиянии ФЦ на продукцию ТТГ, а не наоборот.

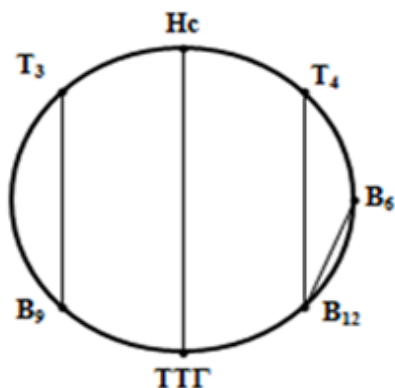


Рис. 2. Корреляционные связи между метаболическими показателями в группе детей – носителей аллелей риска полиморфизмов MTR:2756 и MTHFR:677 (группа № 5)

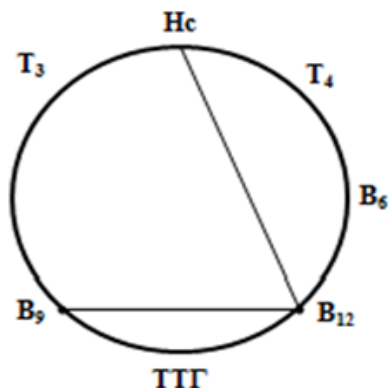


Рис. 3. Корреляционные связи между метаболическими показателями в группе детей – носителей ассоциации генотипов A/A MTR:2756+ C/C MTHFR:677 (группа № 6)

Уровень Hc в крови и удельный вес случаев гипергомоцистеинемии в подгруппах № 5 и 6 статистически не различаются, в то время, как уровень витамина B₉ в крови детей из подгруппы № 6 выше, чем в крови детей из подгруппы № 5.

Таким образом, состояние гипергомоцистеинемии в подгруппе № 6 не связано с активностью фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, в состав коферментной группы которого входит витамин B₉. Причиной его, на наш взгляд, является нарушение процесса метилирования Hc, в котором принимает участие витамин B₁₂. При этом, исключаются генетические изменения фермента B₁₂-зависимой метионин-синтазы.

Высокий уровень Hc в крови детей этой подгруппы может быть связан с высоким удельным весом носительства (88,9%) аллели риска G полиморфизма MTRR:66, влияющего на синтез метионин-синтазы редуктазы – фермента, ответственного за восстановление активности B₁₂-зависимой метионин-синтазы. В связи с этим, нарушается реметилирование Hc.

Однако, присутствие, в исследуемой подгруппе детей, как и в других подгруппах, гетерозиготных вариантов носительства аллелей риска анализируемых полиморфизмов, полностью не блокирует ферментные системы ФЦ, вследствие чего среди причин гипергомоцистеинемии, наряду с генетическим фактором, следует учитывать внешнесредовое воздействие, которое нарушает процесс восстановления окисленной формы B_{12} -зависимой метионин-синтазы. В качестве последнего, с большой долей вероятности, можно рассматривать радиоактивные агенты, присутствующие в окружающей среде, после аварии на ЧАЭС.

Экспериментальные исследования показали то, что поступление ^{137}Cs в составе продуктов питания, в организм лабораторных животных, приводит к снижению содержания метионина в ткани миокарда и скелетных мышц [9, с. 85, 99] – тех органов, которые интенсивно инкорпорируют указанные радионуклиды [10, с. 489]. Нехватка в организме метионина, а следовательно, и S-аденозилметионина – важнейшего донора метильных групп [11, с. 71], негативно сказывается на восстановлении B_{12} -зависимой метионин-синтазы.

Установлена обратная корреляционная связь между показателем удельной активности ^{137}Cs в организме, и индексом физического развития, а также количеством эритроцитов и уровнем гемоглобина в крови в группе детей подросткового возраста, проживающих в районе, почвы которого загрязнены радионуклидами вследствие аварии на Чернобыльской атомной электростанции [12, с. 33, 35, 36]. В этих условиях в группе детей с недостаточной массой тела уровень Hc в крови был статистически выше, чем в группе детей с гармоничным физическим развитием [13, с. 180].

Увеличение концентрации Hc, свидетельствующее о нарушении обмена метионина, отмечалось в крови детей после пожаров леса, содержащего радионуклиды [14, с. 13, 15].

Продукция T_3 напрямую связана с уровнем Hc в крови, зависящим от функционирования ферментов ФЦ. При носительстве аллели риска G полиморфизма MTR:2756 происходит подавление активности B_{12} -метионин-синтазы, что способствует активации цистатионин-β-синтазы, в состав которого в качестве кофермента входит витамин B_6 . При этом, из Hc и серина образуется цистатионин, а затем, с участием этого же витамина, цистатионин гамма-лиаза переводит цистатионин в цисте-

ин. Последний, вступая в контакт с селеном, образует коферментную группу фермента 5-Ді дийодиназы, осуществляющего процесс превращения T_4 в T_3 [15, с. 198]. В наших исследованиях иллюстрацией этого процесса является обратная корреляционная связь между витаминами B_{12} и B_6 в подгруппах, где основной генотип содержит аллель риска G полиморфизма MTR:2756 (2-я и 5-я подгруппы). В этих же подгруппах, а также, в общей группе, T_3 имел прямую связь с витамином B_9 . Это может быть объяснено тем, что процессы превращения витамина B_9 (фолиевой кислоты) и синтеза T_3 , в котором участвует Hc, связаны с аминокислотой серин.

Обратная связь между T_3 и витамином B_6 в 8-й подгруппе (связь генотипов A/G и G/G MTR:2756 с генотипом C/C MTHFR:677), на наш взгляд, является проявлением регуляторного процесса, когда повышенные концентрации T_3 блокируют синтез цистатионина и цистеина из гомоцистеина. Об участии ТТГ в образовании T_3 свидетельствуют прямые корреляционные связи между ними. Участие в данном процессе Hc подтверждается прямыми связями Hc -ТТГ, Hc- T_3 .

Таким образом, у детей, проживающих в районе, пострадавшем от аварии на ЧАЭС, следует констатировать сочетанные изменения в геноме ФЦ, способствующие возникновению состояния гипергомоцистеинемии и нарушений гормоногенеза в системе гипофиз-щитовидная железа в условиях воздействия внешнесредового фактора, включающего радиационные агенты.

4. Выводы и перспектива дальнейших исследований

1. У детей из семей, постоянно проживающих в условиях радиационного воздействия, связанного с аварией на Чернобыльской атомной электростанции, формирование корреляционных связей между гомоцистеином, гормонами гипофизарно-тиреоидной оси и витаминами группы В, зависит от состояния генома фолатного цикла.

2. Гормоногенез в аденогипофизе и щитовидной железе связан с активностью ферментов фолатного цикла и содержанием гомоцистеина в крови.

3. Нарушение процессов реметилирования гомоцистеина и превращения его в метионин, приводит к снижению образования тироксина в щитовидной железе.

4. Уровень витаминов B_9 и B_{12} , отражающий активность ферментов фолатного цикла, имел обратную связь с уровнем гомоцистеина и прямую – с уровнем свободного тироксина. Наиболее ярко данный эффект проявлялся в случае носительства аллели Т полиморфизма MTHFR:677.

5. Носительство аллели риска Т полиморфизма MTHFR:677 в основном генотипе обеспечивает прочную прямую связь между гомоцистеином и тиреотропным гормоном гипофиза. Состояние гипергомоцистеинемии способствует повышению продукции аденогипофизом тиреотропного гормона, и как следствие этого, снижению продукции тироксина щитовидной железой.

6. В подгруппе, исключаяющей носительство аллелей риска полиморфизмов MTR:2756 и MTHFR:677, наблюдается физиологический процесс регуляции процесса реметилирования гомоцистеина с помощью витаминов B_9 и B_{12} . Возникновение состояния гипергомоцистеинемии связано с витамином B_{12} . Среди причин высокой концентрации гомоцистеина в крови и высокого удельного веса случаев гипергомоцистеинемии, следует рассматривать, наряду с генетическим фактором (аллель риска G полиморфизма MTRR:66), внешнесредовое воздействие в виде радиоактивных агентов, присутствующих в окружающей среде после аварии на Чернобыльской атомной электростанции.

7. Носительство аллели риска G полиморфизма MTR:2756, следствием которого является блокирование заключительной стадии процесса передачи метильной группы на молекулу гомоцистеина, приводит к активации синтеза цистатионина и цистеина, с последующим образованием трийодтиронина. В этом процессе активное участие принимает витамин B_6 , являясь коферментом цистатионин- β -синтазы, осуществляющей синтез цистатионина из гомоцистеина и серина.

8. Постоянное радиационное воздействие на поврежденную генетическую систему фолатного цикла, возникающее в результате распада ^{137}Cs , инкорпорированного в организм детей, индуцирует у них состояние гипергомоцистеинемии и нарушение гормонагенеза в аденогипофизе и щитовидной железе.

9. Учитывая полученные результаты, можно рассматривать проблему гипотиреоза, широко распространенного в районах, пострадавших от аварии на Чернобыльской атомной электростанции, в разрезе ги-

пергомоцистеинемии, обусловленной сочетанием генетических изменений фолатного цикла и воздействием инкорпорированных в организм радионуклидов ^{137}Cs .

Перспективой дальнейших научных исследований является изучение роли генома фолатного цикла в возникновении нарушений функционирования щитовидной железы у детей, проживающих в условиях постоянного воздействия на организм радиационного фактора, на территории пострадавшей от аварии на Чернобыльской атомной электростанции.

Список литературы:

1. Каприна А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.
2. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 20 – «Рак в Україні, 2017-2018». 2018. С. 94.
3. Бандажевский Ю.И., Дубовая Н.Ф. Лабораторный скрининг в диагностике состояний щитовидной железы у детей из радиоактивно загрязненных районов спустя 30 лет после аварии на Чернобыльской атомной электростанции. *Збірник наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л. Шупика*, 2016. № 26. С. 494–499.
4. Бандажевский Ю.И., Дубовая Н.Ф. Гипергомоцистеинемия и B_{12} -фолиевый дефицит у детей, проживающих на территории, загрязненной радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2017. № 5(1). С. 25–32.
5. Бандажевский Ю.И., Дубовая Н.Ф. Генетические дефекты при нарушении функционирования цикла фолиевой кислоты у детей, проживающих на территории, пострадавшей от аварии на ЧАЭС. *Збірник наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2016. № 25. С. 93–98.
6. МОЗ України, НАМНУ України, МНС України, ДАЗВ, ДУ «ННЦРМ НАМН України», НД ІРЗ АТН України Загальнодозиметрична паспортизація та результати ЛВЛ-моніторингу в населених пунктах України, які зазнали радіоактивного забруднення після Чорнобильської катастрофи. Дані за 2011 р. Збірка 14. Київ, 2012. 99 с.
7. Bandazheuski Yu.I., Dubova N.F. Genome of folate metabolism and folic acid deficiency in children living in areas affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. *Collected scientific works of employees of NMAPE named after P.L. Shupik*. 2018. No. 29, pp. 304–311.
8. Bandazheuski Yu., Dubovaya N. MTHFR: 677TT genotype and the level of vitamin B_9 in children, who live in the areas affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2018. № 6(2), pp. 249–255.
9. Sheybak V.M., Lelevich V.V., Bandazheuski Yu.I. Amino acids of blood plasma and tissues of animals after of cesium and strontium radionuclides. *Clinical*

and experimental aspects of the effect of incorporated radionuclides upon the organism / Ed. By Yu.I. Bandazhevsky, V.V. Lelevich. Gomel, 1995, pp. 83–106.

10. Bandazhevsky Yu.I. Chronic Cs-137 incorporation in children's organs. *Swiss Medical Weekly*. 2003. № 133, pp. 488–490.

11. Добролюбов А.С., Липин М.А., Поляков А.В., Фетисова И.Н. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека. *Вестник новых медицинских технологий*. 2006. XIII (4). С. 71–73.

12. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. Physical growth of children in the presence of ¹³⁷Cs incorporation 30 years after the Chernobyl nuclear power plant accident. Collection of Scientific and Practical Articles «Chernobyl: ecology and health»: Under general editorship of Prof. Yu.I. Bandazhevsky. 2019. № 9. С. 29–41.

13. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. Associations between thyroid hormones and homocysteine in children living in areas affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. *Гігієна населених місць*. 2018. № 68. С. 177–183.

14. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. The state of folate metabolism and its link with thyroid system in children after forest fires in the Chornobyl exclusion zone. *Environment&Health*. 2019. № 2(91). С. 10–16.

15. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. The role of folate metabolism genome in the formation of triiodothyronine in children living in areas affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. Фактори експериментальної еволюції організмів: зб. наук. пр. / Національна академія наук України, Інститут молекулярної біології і генетики, Укр. т-во генетиків і селекціонерів ім. М.І. Вавилова. Київ, 2019. № 24. С. 197–201.

References:

1. Kaprina A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (2018). *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNII them. P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia. 250 p.

2. *Byuleten' Natsional'nogo kantser-recstru № 20 – «Rak v Ukraïni, 2017-2018»* [Bulletin of the National Cancer Registry No. 20 – «Cancer in Ukraine, 2017-2018»] (2018). P. 94.

3. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. (2016). *Laboratornyy skринing v diagnostike sostoyaniy shchitovidnoy zhelezy u detey iz radioaktivno zagryaznennykh rayonov spustya 30 let posle avarii na Chernobyl'skoy atomnoy elektrostantsii* [Laboratory screening in diagnosing thyroid conditions in children from radioactively contaminated areas 30 years after the Chernobyl nuclear power plant accident]. Collection of scientific works of staff members of NMAPE named after P.L. Shupyk, 26: 494–499.

4. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. (2017). *Gipergomotsisteinemiya i V12-folievyy defitsit u detey, prozhivayushchikh na territorii, zagryaznennoy radionuklidami v rezul'tate avarii na Chernobyl'skoy atomnoy elektrostantsii* [Hyperhomocysteinemia and vitamin B12 and folate deficiency in children, who

live in the area contaminated with radionuclides after the accident at Chernobyl nuclear power plant]. *Pediatrics. Eastern Europe*, 5(1): 25–32.

5. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. (2016). [Genetic defects in violation of functioning cycle folic acid in children living in areas affected by the Chernobyl accident]. Collection of scientific works of staff members of NMAPE named after P.L. Shupyk, 25: 93–98.

6. Ministry of Health of Ukraine, NAMSU of Ukraine, Ministry of Emergencies of Ukraine, State Inspectorate of Public Health, NSCRM NAMS of Ukraine, ND IRZ ATN of Ukraine (2012). *Zahalnodozymetrychna pasportyzatsiia ta rezultaty LVL-monitorynhu v naselennykh punktakh Ukrainy, yaki zaznaly radioaktyvnoho zabrudnennia pislia Chornobylskoi katastrofy. Dani za 2011 r. Zbirka 14*. [General dosimetric certification and results of LVL monitoring in the settlements of Ukraine, which have been exposed to radioactive contamination after the Chernobyl disaster. Data for 2011. Collection 14]. Kyiv, 99 p.

7. Bandazhevsky Yu.I., Dubova N.F. (2018). Genome of folate metabolism and folic acid deficiency in children living in areas affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. Collected scientific works of employees of NMAPE named after P.L. Shupik, 29: 304–311.

8. Bandazheuski Yu., Dubovaya N. (2018). MTHFR: 677TT genotype and the level of vitamin B₉ in children, who live in the areas affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. *Pediatrics. Eastern Europe*, 6(2): 249–255.

9. Sheybak V.M., Lelevich V.V., Bandazhevsky Yu.I. (1995). Amino acids of blood plasma and tissues of animals after of cesium and strontium radionuclides. Clinical and experimental aspects of the effect of incorporated radionuclides upon the organism / Ed. By Yu.I. Bandazhevsky, V.V. Lelevich. Gomel, 1995. P. 83–106.

10. Bandazhevsky Yu.I. (2003). Chronic Cs-137 incorporation in children's organs. *Swiss Medical Weekly*, (133): 488–490.

11. Dobrolyubov A.S., Lipin M.A., Polyakov A.V., Fetisova I.N. (2006). *Polimorfizm genov folatnogo obmena i bolezni cheloveka* [Polymorphism of folate metabolism genes and human disease]. *Bulletin of new medical technologies*, XIII (4): 71–73.

12. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. (2019). Physical growth of children in the presence of ¹³⁷Cs incorporation 30 years after the Chernobyl nuclear power plant accident. Collection of Scientific and Practical Articles «Chernobyl: ecology and health»: Under general editorship of Prof. Yu.I. Bandazhevsky, 9: 29–41.

13. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. (2018). Associations between thyroid hormones and homocysteine in children living in areas affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. *Гігієна населених місць*, 68: 177–183.

14. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. (2019). The state of folate metabolism and its link with thyroid system in children after forest fires in the Chernobyl exclusion zone. *Environment&Health*, 2(91): 10–16.

15. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. (2019). The role of folate metabolism genome in the formation of triiodothyronine in children living in areas affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. Factors of experimental evolution of organisms: Coll. of sciences. / National Academy of Sciences of Ukraine, Institute of Molecular Biology and Genetics, Ukr. t-in geneticists and breeders them. E. Vavilov. Kyiv, 2019, 24: 197–201.