

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco456493>

Аллельные варианты генов фолатного обмена у студентов, обучающихся в арктическом регионе России

А.С. Воронцова¹, Н.А. Воробьева¹, А.И. Воробьева¹, Е.Ю. Мельничук^{1,2}¹ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация;² Первая городская больница им. Е.Е. Волосевич, Архангельск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Основной причиной нарушения фолатного обмена является полиморфизм генов, ответственных за метаболизм фолатов и гомоцистеина. Известно, что нарушение фолатного обмена приводит к развитию состояния гипергомоцистеинемии и, как следствие, возникновению эндотелиальной дисфункции и неблагоприятных сосудистых событий (инфаркты, инсульты, тромбозы). Доказано, что развитию эндотелиальной дисфункции также способствует пребывание в дискомфортных природно-климатических условиях Европейского Севера. В связи с этим представляется важным изучение аллельных вариантов генов, ответственных за фолатный цикл у различных этносов, проживающих в условиях приарктической зоны России.

Цель. Анализ распространённости аллельных вариантов генов фолатного обмена у различных этносов — русских и индийцев, проживающих в арктическом регионе России.

Методы. Поперечное исследование выполнено на выборке этнических индийцев, обучающихся на международном факультете врача общей практики Северного государственного медицинского университета и проживающих на территории города Архангельска, и русских — уроженцев Архангельской области. В исследование включено 312 человек, из них 117 этнических индийцев и 195 русских. Проведено анкетирование обследуемых и молекулярно-генетическое исследование нуклеотидной последовательности в генах, участвующих в обмене фолатов, методом ПЦР в режиме реального времени. Сформированы две группы: группа русского этноса и группа индийского этноса. Проведено сравнение группы этнических индийцев с русскими по четырём вариантам нуклеотидной последовательности в генах, участвующих в обмене фолатов.

Результаты. Получены статистически значимые различия по частоте распространения аллеля Т гена *MTHFR* (rs1801133) ($p=0,001$). В группе русских частота встречаемости аллеля Т составила 26,3%, в группе индийцев — 7,7%. По распространению остальных полиморфных вариантов генов фолатного цикла статистически значимых различий в группах не выявлено. Установлено, что мутантный аллель G является наиболее распространённым вариантом полиморфизма rs1801394 гена *MTRR* в изучаемых нами группах.

Заключение. У русских участников по сравнению с этническими индийцами более распространено носительство неблагоприятного аллеля Т гена *MTHFR* (rs1801133), что может говорить о повышенном риске нарушения фолатного обмена среди местного населения.

Ключевые слова: фолатный обмен; аллельные варианты; гены; этносы; Арктика; Индия.

Как цитировать:

Воронцова А.С., Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Мельничук Е.Ю. Аллельные варианты генов фолатного обмена у студентов, обучающихся в арктическом регионе России // Экология человека. 2023. Т. 30, № 6. С. 429–438. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco456493>

Рукопись получена: 08.07.2022

Рукопись одобрена: 29.06.2023

Опубликована online: 11.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco456493>

Allelic variants of folate metabolism genes among students in Arctic Russia

Alexandra S. Vorontsova¹, Nadezda A. Vorobyeva¹, Alyona I. Vorobyeva¹, Elizaveta Y. Melnichuk^{1,2}

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation;

² First City Hospital named after E.E. Volosevich, Arkhangelsk, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The primary cause of folate metabolism disruption lies in the allelic variants of the genes responsible for its functioning. This disruption results in hyperhomocysteinemia, which may lead to the development of endothelial dysfunction resulting in adverse vascular events such as heart attacks, strokes, and thrombosis. Furthermore, it has been established that the climatic conditions of the European North of Russia may contribute to the development of endothelial dysfunction warranting further research on the allelic variants of genes regulating folate cycle metabolic pathway among different ethnic groups residing in the European part of Arctic Russia.

AIM: To assess the prevalence of allelic variants of folate metabolism genes in Russian and Indian students living in the Arctic region of Russia.

METHODS: A cross-sectional study was performed on a sample of ethnic Indians, students at the Faculty of General Practitioner of the Northern State Medical University, living in Arkhangelsk and ethnic Russians who were born in Arkhangelsk region. The study included 117 ethnic Indians and 195 Russian participants. A survey of participants and a molecular genetic study of the nucleotide sequence in the genes involved in the exchange of folate by real-time PCR were carried out. A group of ethnic Indians was compared with Russians according to 4 variants of the nucleotide sequence in the genes involved in folate metabolism.

RESULTS: Statistically significant differences were observed in the frequency distribution of the T allele of the *MTHFR* gene polymorphism (rs1801133) ($p=0.001$). Among Russians, the occurrence of the T allele was found to be 26.3%, whereas among Indians, it was only 7.7%. At the same time, no statistically significant differences were found in the distribution of other polymorphic variants of the folate cycle genes between the groups. The mutant allele G of the *MTRR* gene polymorphism (rs1801394) was the most frequently occurring polymorphism among the participants.

CONCLUSION: Greater prevalence of the unfavorable allele T of the *MTHFR* gene (rs1801133) compared to the group of ethnic Indians may suggest an elevated susceptibility to folate metabolism disorders in the Russian population.

Keywords: folate metabolism; allelic variants of folate cycle genes; Arctic; India.

To cite this article:

Vorontsova AS, Vorobyeva NA, Vorobyeva AI, Melnichuk EYu. Allelic variants of folate metabolism genes among students in Arctic Russia. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2023;30(6):429–438. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco456493>

Received: 08.07.2022

Accepted: 29.06.2023

Published online: 11.09.2023

ВВЕДЕНИЕ

Фолатный обмен является важным физиологическим процессом поддержания гомеостаза и представляет собой сложный каскадный процесс реметилирования гомоцистеина в метионин с участием ферментов и витаминов группы В (фолиевой кислоты и кобаламина) [1]. К ферментам фолатного цикла относятся тетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), метионинсинтаза (MTR) и метионинсинтаза редуктаза (MTRR) [2]. Известно, что нарушение фолатного обмена приводит к накоплению гомоцистеина в плазме крови и, как следствие, — к развитию патологического состояния гипергомоцистеинемии [3, 4]. Гомоцистеин — аминокислота, которая содержит серу, не принимает участия в синтезе белков, обладает выраженной цитотоксичностью и является промежуточным продуктом метаболизма между метионином и цистеином [5, 6]. Известно, что состояние гипергомоцистеинемии, возникшее в результате нарушения фолатного обмена, играет важную роль в формировании эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь является триггером развития неблагоприятных сосудистых событий [7, 8]. Одним из определяющих факторов, приводящих к нарушению обмена фолатов, являются аллельные варианты генов, детерминирующие состояние фолатного цикла [2, 9].

Ранее было показано, что в сочетании с немодифицирующими генетическими факторами риска предикторами развития заболеваний сердечно-сосудистой системы выступают и внешние факторы, один из которых — пребывание человека в северных широтах, характеризующихся крайне дискомфортными природно-климатическими условиями [10–12]. В связи с этим изучение фенотипических и генотипических основ регуляции фолатного обмена у различных этнических групп, временно или постоянно проживающих в условиях арктического региона РФ, актуально как для фундаментальной, так и клинической медицины.

Цель исследования. Анализ распространённости аллельных вариантов генов фолатного обмена у русских и индийских студентов, обучающихся в арктическом регионе России.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное исследование на выборке этнических индийцев, обучающихся на международном факультете врача общей практики ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» (СГМУ) и проживающих на территории города Архангельска, и русских — уроженцев Архангельской области, студентов различных факультетов СГМУ. Исследование выполнено на базах кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии СГМУ и лаборатории ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» (Архангельск).

Критерии включения в исследование: здоровые добровольцы обоих полов в возрасте от 18 до 44 лет; этнические индийцы и этнические русские по самоидентификации субъектов и их родителей (третье поколение включительно как со стороны матери, так и со стороны отца); письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерием исключения служил отказ от участия на любой стадии исследования.

В эпидемиологическое исследование включено 312 студентов, из них 117 этнических индийцев и 195 русских участников. Проведено анкетирование участников и лабораторное молекулярно-генетическое исследование генов, детерминирующих состояние фолатного обмена, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (протокол № 01/02-23 от 15.02.2023).

Генотипирование однонуклеотидных полиморфных аллельных вариантов генов фолатного цикла выполнено методом ПЦР в режиме реального времени с использованием реагентов «РеалБест-Генетика Гемостаз (12)» (АО «Вектор-Бест», Россия) на базе лаборатории Первой городской клинической больницы им. Е.Е. Волосевич г. Архангельска. Проведено исследование полиморфных вариантов генов фолатного обмена: *MTHFR* 677 C>T (rs1801133), *MTHFR* 1298 A>C (rs1801131), *MTR* 2756 A>G (rs1805087), *MTRR* 66 A>G (rs1801394).

Статистическую обработку данных, полученных в ходе исследования, проводили методами описательной и аналитической статистики с использованием языка программирования R 4.2.3 в программе Rstudio 1.2.5019. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Считали, что распределение данных отличается от нормального (распределения Гаусса) при значении статистического уровня значимости (p) менее 0,05. Для описания полученных данных, распределение которых не отличалось от распределения Гаусса, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ) в формате $M \pm \sigma$. Данные, распределение которых отличалось от распределения Гаусса, представлены в виде медианы (Me), первого ($Q1$) и третьего ($Q3$) квартилей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняло участие 312 студентов, из них 117 индийских и 195 русских участников. По половой принадлежности в выборке индийцев участники распределились следующим образом: доля женщин составила 38,5% ($n=45$), мужчин — 61,5% ($n=72$). Возраст индийских участников — $Me=21$ [20; 24]. Выборка этнических русских состояла из 152 женщин и 43 мужчин, возраст обследуемых — $Me=22$ [22; 24]. В ходе исследования участников разделили на две группы: группа русского этноса и группа индийского этноса. Исходя из цели исследования проведён анализ распространения генетических

маркёров, детерминирующих фолатный обмен (табл. 1, 2). Расчёт частоты аллельных вариантов генов рассчитывали по формуле Харди–Вайнберга [13].

По результатам проведённого анализа выявлено, что частота встречаемости аллеля Т гена *MTHFR* (rs1801133) в группе этнических индийцев составляла 7,7% (гетерозиготное носительство полиморфного аллельного варианта зарегистрировано в 15,0%), при этом гомозиготное носительство в исследуемой группе не наблюдалось. Частота встречаемости альтернативного (полиморфного) аллеля гена *MTHFR* (rs1801131) составила 36,3% (гетерозиготное и гомозиготное носительство минорных аллельных вариантов — 49,0 и 12,0% соответственно). Распространение аллеля G гена метионинсинтазы (rs1805087) в выборке составило 29,1%, удельный вес гетерозиготного варианта — 41,0%, гомозиготного — 9,0%. Альтернативный аллель G гена *MTRR* (rs1801394) встречался с частотой

54,7%, при этом 48,0% индийских студентов являлись носителями гетерозиготного и 31,0% — гомозиготного генотипа.

В группе русских студентов носительство вариантного аллеля Т гена *MTHFR* (rs1801133) составило 26,3% (гомозиготный вариант по аллелю Т отмечен у 7,0% лиц, а гетерозиготный — у 38%). Среди русских, так же, как и в выборке индийцев, самым распространённым явился аллельный вариант гена *MTRR* 66 (rs1801394): частота аллеля G в группе составила 53,68%, гомозиготные носители вариантного аллеля G — 30%, а гетерозиготные — 48%.

Следующим этапом исследования стал сравнительный анализ частот распространения аллельных вариантов генов фолатного обмена в двух исследуемых группах. Получены статистически значимые различия по частоте распространения аллеля Т гена *MTHFR* (rs1801133), $p=0,001$.

Таблица 1. Распределение аллельных вариантов генов фолатного обмена в группе этнических индийцев ($n=117$)

Table 1. Distribution of the allelic variants of folate metabolism genes in the group of ethnic Indians ($n=117$)

| Исследуемый ген Gene | Аллельный вариант Allele | Частота генотипа, % (n) Genotype frequency, % (n) | 95% ДИ 95% CI | Частота аллеля, % Allele frequency, % | χ^2 при расчёте равновесия Харди–Вайнберга χ^2 when calculating the Hardy–Weinberg equilibrium |
|------------------------------------|-----------------------------|--|------------------|--|---|
| <i>MTHFR</i> 677 C>T rs1801133 | CC | 85 (99) | 77–90 | C=92,3 | 0,8125 |
| | CT | 15 (18) | 10–23 | T=7,7 | |
| | TT | 0 (0) | 0 | | |
| <i>MTHFR</i> 1298 A>C rs1801131 | AA | 39 (46) | 31–48 | A=63,8 | 0,3304 |
| | AC | 49 (57) | 40–58 | C=36,3 | |
| | CC | 12 (14) | 7–19 | | |
| <i>MTR</i> 2756 A>G rs1805087 | AA | 50 (59) | 42–59 | A=70,9 | 0,0029 |
| | AG | 41 (48) | 33–50 | G=29,1 | |
| | GG | 9 (10) | 5–15 | | |
| <i>MTRR</i> 66 A>G rs1801394 | AA | 21 (25) | 15–30 | A=45,3 | 0,1368 |
| | AG | 48 (56) | 39–57 | G=54,7 | |
| | GG | 31 (36) | 23–40 | | |

Таблица 2. Распределение аллельных вариантов генов фолатного обмена в группе этнических русских, $n=195$

Table 2. Distribution of the allelic variants of folate metabolism genes in the group of ethnic Russians, $n=195$

| Исследуемый ген Gene | Аллельный вариант Allele | Частота генотипа, % Genotype frequency, % (n) | 95% ДИ 95% CI | Частота аллеля, % Allele frequency, % | χ^2 при расчёте равновесия Харди–Вайнберга χ^2 when calculating the Hardy–Weinberg equilibrium |
|------------------------------------|-----------------------------|--|------------------|--|---|
| <i>MTHFR</i> 677 C>T rs1801133 | CC | 55 ($n=107$) | 44,74–64,37 | C=73,7 | 0,0496 |
| | CT | 38 ($n=74$) | 28,79–47,94 | T=26,3 | |
| | TT | 7 ($n=14$) | 3,62–14,44 | | |
| <i>MTHFR</i> 1298 A>C rs1801131 | AA | 35 ($n=68$) | 25,93–44,74 | A=61,6 | 1,7193 |
| | AC | 54 ($n=105$) | 43,71–63,37 | C=38,4 | |
| | CC | 12 ($n=22$) | 6,59–19,56 | | |
| <i>MTR</i> 2756 A>G rs1805087 | AA | 61 ($n=119$) | 51,0–70,25 | A=77,9 | 0,0455 |
| | AG | 34 ($n=66$) | 24,98–43,66 | G=22,1 | |
| | GG | 5 ($n=10$) | 2,27–11,73 | | |
| <i>MTRR</i> 66 A>G rs1801394 | AA | 22 ($n=43$) | 14,94–31,44 | A=46,3 | 0,0657 |
| | AG | 48 ($n=94$) | 38,63–58,33 | G=53,7 | |
| | GG | 30 ($n=58$) | 21,25–39,29 | | |

Так, в группе русских студентов частота встречаемости аллеля Т составила 26,3%, в группе индийцев — 7,7%. По распространению остальных полиморфных вариантов генов фолатного цикла (rs1801131, rs1805087, rs1801394) статистически значимых различий в группах не выявлено.

Сравнительный анализ распространения вариантных аллелей в изучаемых генах *MTHFR* (rs1801133, rs1801131), *MTR* (rs1805087), *MTRR* (rs1801394) в различных этнических группах, по данным нашего и других исследований, представлен в табл. 3–5 [14–17].

Сравнение частоты минорного аллеля G гена *MTRR* (rs1801394) демонстрирует статистически значимые отличия в популяциях Африки и Восточной Азии и в исследуемых нами группах ($p < 0,001$) (табл. 6).

Полученные результаты сравнительного анализа распространённости альтернативного аллельного варианта гена *MTHFR* (rs1801133) показали статистически значимые различия между этническими индийцами,

принимающими участие в нашем исследовании, и представителями европейской и восточноазиатской популяций ($p < 0,001$). Статистически значимых различий с африканской популяцией и популяцией Южной Азии не выявлено (следует отметить, что в популяционный состав Южной Азии в том числе входят и этнические индийцы). В группе русских участников статистически значимые различия по данному аллельному варианту выявлены только с африканской популяцией ($p=0,017$) (см. табл. 3).

Парное сравнение выборки этнических индийских и русских студентов СГМУ с другими этносами по частоте полиморфного аллеля С гена *MTHFR* (rs1801131) выявило статистически значимые различия с африканской и восточноазиатской популяциями (для выборки индийцев $p < 0,001$ и $p=0,03$ соответственно и для выборки русских студентов $p=0,001$ и $p=0,013$ соответственно) (см. табл. 4).

При сравнении частоты встречаемости аллеля G гена *MTR* (rs1805087) в изучаемых выборках с некоторыми

Таблица 3. Сравнение частот аллеля Т гена *MTHFR* (rs1801133) в некоторых популяциях мира [14] с исследуемыми этническими группами студентов

Table 3. Comparison of the frequencies of the T allele of the *MTHFR* gene (rs1801133) in [14] with the studied ethnic groups of students

| Популяции мира World populations | Группа этнических индийцев (n=117) аллель Т=7,7% Ethnic Indian group (n=117) allele T=7.7% | | Группа этнических русских (n=195) аллель Т=26,3% Ethnic Russian group (n=195) allele T=26.3% | |
|--|---|----------|---|----------|
| | p | χ^2 | p | χ^2 |
| Популяция Южной Азии (n=5226), аллель Т=16,7% South Asian population (n=5226), T allele=16.7% | 0,083 | 3,456 | 0,138 | 2,111 |
| Популяция Восточной Азии (n=3184), аллель Т=38,6% East Asian population (n=3184), T allele=38.6% | <0,001 | 13,125 | 0,088 | 3,51 |
| Европейская популяция (n=322 326), аллель Т=34,9% European population (n=322,326), T allele=34.9% | <0,001 | 12,324 | 0,244 | 1,987 |
| Африканская популяция (n=11 720), аллель Т=12,1% African population (n=11,720), T allele=12.1% | 0,42 | 0,64799 | 0,017 | 10,06 |

Таблица 4. Сравнение частот аллеля С гена *MTHFR* (rs1801131) в некоторых популяциях мира [15] с исследуемыми этническими группами студентов

Table 4. Comparison of frequencies of allele C of the *MTHFR* gene (rs1801131) in some populations of the world [15] with the studied ethnic groups of students

| Популяции мира World populations | Группа этнических индийцев (n=117) аллель Т=36,3% Ethnic Indian group (n=117) allele T=36.3% | | Группа этнических русских (n=195) аллель Т=38,4% Group of ethnic Russians (n=195) allele T=38.4% | |
|--|---|----------|---|----------|
| | p | χ^2 | p | χ^2 |
| Популяция Южной Азии (n=5058), аллель С=41,0% South Asian population (n=5058), C allele=41.0% | 0,55 | 0,495 | 0,819 | 0,124 |
| Популяция Восточной Азии (n=676), аллель С=21,4% East Asian population (n=676), C allele=21.4% | 0,03 | 7,851 | 0,013 | 10,561 |
| Европейская популяция (n=211 780), аллель С=31,3% European population (n=211,780), C allele=31.3% | 0,58 | 0,511 | 0,363 | 0,987 |
| Африканская популяция (n=11 466), аллель С=16,9% African population (n=11,466), C allele=16.9% | <0,001 | 12,786 | 0,001 | 11,675 |

Таблица 5. Сравнение частот аллеля G гена *MTR* (rs1805087) в некоторых популяциях мира [16] с исследуемыми этническими группами студентов

Table 5. Comparison of the frequencies of the G allele of the *MTR* gene (rs1805087) in some populations of the world [16] with the studied ethnic groups of students

| Популяции мира World populations | Группа этнических индийцев (<i>n</i> =117) аллель T=29,1% Ethnic Indian group (<i>n</i> =117) allele T=29.1% | | Группа этнических русских (<i>n</i> =195) аллель T=22,1% Ethnic Russian group (<i>n</i> =195) allele T=22.1% | |
|--|---|----------|---|----------|
| | <i>p</i> | χ^2 | <i>p</i> | χ^2 |
| Популяция Южной Азии (<i>n</i> =5238), аллель G=30,3% South Asian population (<i>n</i> =5238), allele G=30.3% | 0,98 | 0,092 | 0,25 | 0,721 |
| Популяция Восточной Азии (<i>n</i> =5012), аллель G=10,8% East Asian population (<i>n</i> =5012), allele G=10.8% | <0,001 | 13,213 | 0,05 | 8,112 |
| Европейская популяция (<i>n</i> =325 792), аллель G=18,9% European population (<i>n</i> =325,792), allele G=18.9% | 0,127 | 2,927 | 0,70 | 0,323 |
| Африканская популяция (<i>n</i> =12 396), аллель G=26,6% African population (<i>n</i> =12,396), allele G=26.6% | 0,813 | 0,121 | 0,57 | 0,501 |

Таблица 6. Сравнение частот аллеля G гена *MTRR* (rs1801394) в некоторых популяциях мира [17] с исследуемыми этническими группами студентов

Table 6. Comparison of the frequencies of the G allele of the *MTRR* gene (rs1801394) in some populations of the world [17] with the studied ethnic groups of students

| Популяции мира World populations | Группа этнических индийцев (<i>n</i> =117) аллель T=54,7% Ethnic Indian group (<i>n</i> =117) allele T=54.7% | | Группа этнических русских (<i>n</i> =195) аллель T=53,7% Ethnic Russian group (<i>n</i> =195) allele T=53.7% | |
|--|---|----------|---|----------|
| | <i>p</i> | χ^2 | <i>p</i> | χ^2 |
| Популяция Южной Азии (<i>n</i> =368), аллель G=50,5% South Asian population (<i>n</i> =368), allele G=50.5% | 0,65 | 0,401 | 0,76 | 0,320 |
| Популяция Восточной Азии (<i>n</i> =4898), аллель G=27,3% East Asian population (<i>n</i> =4898), allele G=27.3% | <0,001 | 12,487 | <0,001 | 13,390 |
| Европейская популяция (<i>n</i> =254 192), аллель G=54,3% European population (<i>n</i> =254,192), allele G=54.3% | 0,9 | 0,089 | 1 | 0,07 |
| Африканская популяция (<i>n</i> =10 132), аллель G=29,2% African population (<i>n</i> =10,132), allele G=29.2% | <0,001 | 14,001 | <0,001 | 12,983 |

популяциями мира выявлено статистически значимое различие группы индийских студентов с популяцией южной Азии ($p < 0,001$). В группе русских студентов с представленными к сравнению популяциями статистически значимых различий нет (см. табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что на фенотипические проявления фолатного обмена влияет аллельный вариант генов, кодирующих ферменты фолатного цикла. Нарушение фолатного обмена неизбежно приводит к повышению уровня гомоцистеина в плазме [7, 18]. По данным отдельных авторов, состояние гипергомоцистеинемии является независимым и значимым фактором риска развития неблагоприятных сосудистых событий [19]. К развитию данного состояния кроме немодифицируемых факторов,

таких как наличие полиморфных аллельных вариантов генов, кодирующих ферменты фолатного обмена, могут привести и модифицируемые факторы риска, к которым относятся диета с низким содержанием фолатов, табакокурение, злоупотребление алкоголем и чрезмерное употребление кофе [20, 21]. Доказано, что уровень гомоцистеина у любителей кофе выше на 2–3 мкмоль/л, чем у непьющих кофе людей [22]. Чрезмерное употребление кофе (более 6 чашек в день) рассматривается как фактор риска развития гомоцистеинемии, так как кофеин способен ингибировать фермент метионинсинтазу. Известно блокирующее воздействие этанола на метионинсинтазу и витамин B6, при котором нарушается функционирование переносчиков фолатов из кишечника в клетки. Установлено, что у лиц, страдающих алкоголизмом, уровень гомоцистеина в крови в два раза выше, чем у здоровых людей. Обнаружено, что цианиды, содержащиеся

в табачном дыме, снижают уровень витаминов В12 и В6 в сыворотке крови. В ряде исследований продемонстрировано, что уровень гомоцистеина в плазме крови и слюне у курящих выше, чем у некурящих, а концентрация гомоцистеина зависит от количества выкуренных сигарет в день. Доказано, что каждая выкуренная сигарета повышает уровень гомоцистеина на 0,5% у мужчин и на 1% у женщин [21, 23, 24].

В нашем исследовании проведено сравнение проживающих в условиях Европейского Севера этнических индийцев и русских по четырём вариантам нуклеотидной последовательности в генах, участвующих в обмене фолатов. Показано, что 7,0% участников из группы русских студентов являлись гомозиготными носителями аллеля Т гена *MTHFR* (rs1801133). Вместе с тем среди индийских студентов гомозиготных носителей данного аллельного варианта не отмечено. Полиморфный аллель Т статистически значимо чаще встречался в группе русских по сравнению с группой этнических индийцев. Известно, что ген *MTHFR* кодирует активность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, функция которого заключается в преобразовании неактивной формы фолиевой кислоты в активный метаболит 5-метилтетрагидрофолат. Ранее было показано, что у гомозиготных носителей неблагоприятного аллельного варианта rs1801133 функциональная активность данного фермента снижается на 70%, а у гетерозиготных носителей — на 30% [25, 26]. Во многих исследованиях установлена взаимосвязь между гомозиготным вариантом носительства аллеля Т данного варианта с повышенным уровнем гомоцистеина и различными патологическими состояниями, в первую очередь такими, как ишемический инсульт, тромбоз эмболия лёгочной артерии [3, 26, 27].

Следующий изученный нами аллельный вариант гена *MTHFR* (rs1801131) был широко представлен в группах русских и индийских участников: носительство полиморфного аллеля С в группе русских и индийцев составило 38,4 и 36,3% соответственно. Ранее было выявлено, что у гомозиготных носителей неблагоприятного аллеля С активность данного фермента снижена на 40%, что негативно влияет на метаболизм фолатов [28].

Частота носительства минорного аллельного варианта гена *MTR* (rs1805087) в изучаемой выборке индийского и русского этноса составила 29,0 и 22,1% соответственно. Известно, что ген *MTR* кодирует фермент метионинсинтазу, ответственную за процесс реметилирования гомоцистеина в метионин, при этом снижение активности данного фермента вследствие аллельного варианта кодирующего его гена приводит к развитию состояния гипергомоцистеинемии, что в свою очередь повышает риск развития кардиоваскулярной патологии и возникновения врождённых пороков развития плода [29].

Наиболее распространённым как в изучаемых нами группах, так и в популяциях Южной Азии и Европы является аллельный вариант гена *MTRR* (rs1801394). Ген *MTRR*

кодирует физиологическую активность фермента метионинсинтазы редуктазы, при участии которого происходит восстановление активности фермента метионинсинтазы [30]. Показано, что у носителей полиморфного аллеля G обнаруживается повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови [31, 32]. В нашем исследовании носительство аллеля G регистрировалось более чем у половины участников в обеих группах студентов.

В целом полученные нами данные по распространению генетических предикторов состояния фолатного цикла в группах этнических русских и индийцев соотносятся с результатами других зарубежных и отечественных исследований [30, 33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение генов фолатного обмена представляется нам крайне важным, так как нарушение физиологии обмена фолатов значимо повышает риск развития сердечно-сосудистых и других заболеваний. Так, в нашем исследовании в группе русских студентов по сравнению с группой этнических индийцев более распространено носительство неблагоприятного аллеля Т гена *MTHFR* (rs1801133), что является предиктором нарушения фолатного обмена и развития состояния гипергомоцистеинемии в группе русских участников.

Кроме того, наличие неблагоприятных аллельных вариантов генов фолатного обмена в сочетании с поведенческими факторами, такими как табакокурение, алиментарный дефицит фолатов и злоупотребление алкоголем, может существенно повысить риск развития гипергомоцистеинемии и связанных с ней патологических состояний. Знание генетических особенностей фолатного обмена даёт возможность для целенаправленной разработки программ персонализированной нутритивной профилактики, направленной на сохранение здоровья человека в условиях жизнедеятельности в арктической зоне России.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Благодарности. Авторы выражают свою признательность и благодарность за участие в проведении исследования студентам медико-биологического факультета СГМУ Мурашкиной Александре Алексеевне, Македонской Анастасии Николаевне, Цимляковой Кристине Алексеевне.

Вклад авторов. А.С. Воронцова — сбор данных, лабораторные исследования, подготовка первичного варианта рукописи; Н.А. Воробьева — концепция, дизайн исследования, работа над конечным вариантом рукописи; А.И. Воробьева — подготовка первичного варианта рукописи, подготовка списка литературы; Е.Ю. Мельничук — математический анализ данных.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания № НИОТКР 121030300111-9.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Acknowledgments. The authors thank Alexandra A. Murashkina, Anastasia N. Makedonskaya and Kristina A. Tsimlyakova — the students of the medico-biological faculty of the Northern State Medical University — for their assistance in conducting the study.

Authors' contribution. A.S. Vorontsova — data collection, laboratory research, drafting the manuscript; N.A. Vorobyeva — concept, study design, editing the final version of the manuscript; A.I. Vorobyeva — drafting the manuscript, literature review; E.Yu. Melnichuk — data analysis.

Funding sources. This study was financed through the State Assignment mechanism (Project # 121030300111-9).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пристром А.М. Роль фолатов в сердечно-сосудистой профилактике: современное состояние проблемы // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2020. № 1. С. 62–77.
2. Кушнаренко Н.Н., Мишко М.Ю., Медведев Т.А. Полиморфизм генов фолатного цикла у больных подагрой в популяции русских забайкальского края // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2020. Т. 35, № 1. С. 142–150. doi: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-142-150
3. Шмелева В.М., Капустин С.И., Блинов М.Н., и др. Роль гипергомоцистеинемии в развитии тромбозоболоческих осложнений // Медицина экстремальных ситуаций. 2012. № 1. С. 106–117.
4. Clément A., Amar E., Brami C., et al. MTHFR SNPs (methyl tetrahydrofolate reductase, single nucleotide polymorphisms) C677T and A1298C prevalence and serum homocysteine levels in >2100 hypofertile caucasian male patients // *Biomolecules*. 2022. Vol. 12, N 8. P. 1086. doi: 10.3390/biom12081086
5. Yuan D., Chu J., Lin H., et al. Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences for atherosclerosis // *Front Cardiovasc Med*. 2023. Vol. 9. P. 1109445. doi: 10.3389/fcvm.2022.1109445
6. Zaric B.L., Obradovic M., Bajic V., et al. Homocysteine and hyperhomocysteinemia // *Curr Med Chem*. 2019. Vol. 26, N 16. P. 2948–2961. doi: 10.2174/0929867325666180313105949
7. Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Юрьев Н.А., Неманова С.Б. К вопросу диагностики эндотелиальной дисфункции в условиях транширотного рейса в Арктике // *Экология человека*. 2018. Т. 25, № 1. С. 53–59.
8. Guéant J.L., Guéant-Rodriguez R.M., Oussalah A., et al. Hyperhomocysteinemia in cardiovascular diseases: revisiting observational studies and clinical trials // *Thromb Haemost*. 2023. Vol. 123, N 3. P. 270–282. doi: 10.1055/a-1952-1946
9. George A.K., Majumder A., Ice H., et al. Genes and genetics in hyperhomocysteinemia and the “1-carbon metabolism”: implications for retinal structure and eye functions // *Can J Physiol Pharmacol*. 2020. Vol. 98, N 2. P. 51–60. doi: 10.1139/cjpp-2019-0236
10. Гудков А.Б., Попова О.Н., Лукманова Н.Б. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Севера. Обзор литературы // *Экология человека*. 2012. № 1. С. 12–17.
11. Багнетова Е.А., Малюкова Т.И., Болотов С.В. К вопросу об адаптации организма человека к условиям жизни в северном регионе // *Успехи современного естествознания*. 2021. № 4. С. 111–116. doi: 10.17513/use.37616
12. Говорухина А.А., Мальков О.А., Новоселова А.А. Состояние сосудов как один из вариантов адаптации организма в условиях Севера // *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2016. № 11. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-sosudov-kak-odin-iz-kriteriev-adaptatsii-organizma-v-usloviyah-severa>
13. <https://wpcalc.com/> [интернет]. Equilibrium Hardy–Weinberg [дата обращения: 18.04.2023]. Доступ по ссылке: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>
14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> [интернет]. rs1801133 [дата обращения: 18.03.2023]. Доступ по ссылке: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1801133>
15. <https://www.snpedia.com/> [интернет]. rs1801131 [дата обращения: 18.03.2023]. Доступ по ссылке: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1801131>
16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> [интернет]. rs1805087 [дата обращения: 18.03.2023]. Доступ по ссылке: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1805087>
17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> [интернет]. rs1805087 [дата обращения: 18.03.2023]. Доступ по ссылке: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1805087>
18. Козиолова Н.А., Чернявина А.И. Взаимосвязь полиморфизма генов с риском развития хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности к лечению // *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т. 25, № 3. С. 82–88. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3708
19. Шмелева В.М., Папаян Л.П., Капустин С.И., и др. Гипергомоцистеинемия — независимый и значимый фактор риска привычного невынашивания беременности в Северо-Западном регионе России // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011. Т. 60, № 3. С. 169–175.
20. Иванов А.М., Гильманов А.Ж., Малютина Н.Н., и др. Полиморфизм генов фолатного цикла как фактор риска формирования гипергомоцистеинемии // *Анализ риска здоровью*. 2020. № 4. С. 137–146. doi: 10.21668/health.risk/2020.4.16
21. Лебедева А.Ю., Михайлова К.В. Гипергомоцистеинемия: современный взгляд на проблему // *Российский кардиологический журнал*. 2006. С. 149–157.
22. Муркамов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., и др. Гомоцистеин и риск нефроцереброваскулярных заболеваний // *The scientific heritage*. 2020. № 50. С. 29–35.
23. Фефелова Е.В., Измestьев С.В., Терешков П.П., и др. К патогенезу формирования гомоцистеином дисфункции эндотелия у никотинозависимых лиц // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013. № 5. С. 184–188.
24. Фефелова Е.В., Измestьев С.В., Терешков П.П., и др. Содержание цитокинов, циркулирующих эндотелиоцитов и ауто-

- антител к альбумину, модифицированному гомоцистеином, у никотинзависимых лиц // Дальневосточный медицинский журнал. 2014. № 1. С. 22–24.
25. Ларина Т.Н., Супрун С.В. Фолатный цикл: патогенетические механизмы осложнений беременности (литературный обзор) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. № 70. С. 113–120.
26. Huang L.W., Li L.L., Li J., et al. Association of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene variant C677T with serum homocysteine levels and the severity of ischaemic stroke: a casecontrol study in the southwest of China // J Int Med Res. 2022. Vol. 50, N 2. P. 3000605221081632. doi: 10.1177/03000605221081632
27. Крючкова Н.М., Чернова А.А., Никулина С.Ю., и др. Прогностическая роль полиморфизмов генов MTHFR, FGB, F2 и F5 в развитии тромбоза легочной артерии // CardioСоматика. 2022. Т. 13, № 1. С. 12–16. doi: 10.17816/22217185.2022.1.201526
28. Чуйкин О.С., Топольницкий О.З., Гильманов М.В., и др. Значение определения полиморфных вариантов -1298A>C и -677C>T гена метилентетрагидрофолатредуктазы в прогнозировании врожденной патологии челюстно-лицевой области // Проблемы стоматологии. 2018. Т. 14, № 2. С. 126–130. doi: 10.18481/2077-7566-2018-14-2-126-130
29. Путинцева А.В., Ших Е.В. Влияние различных режимов фолатной поддержки в прегравидарный период на уровень гомоцистеина в зависимости от полиморфизма генов ферментов фолатного цикла // Фармакология & Фармакотерапия. 2022. № 5. С. 80–85. doi: 10.46393/27132129_2022_5_80
30. Крылов М.Ю., Гриднева Г.И., Муравьев Ю.В. Факторы, ассоциированные с полиморфизмом rs1801394 гена редуктазы метионин синтазы у больных ревматоидным артритом // Современная ревматология. 2021. Т. 15, № 3. С. 15–19. doi: 10.14412/1996-70122021-3-15-19
31. 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. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-25-29
32. Li D., Zhao Q., Zhang C., et al. Associations of MTRR A66G polymorphism and promoter methylation with ischemic stroke in patients with hyperhomocysteinemia // J Gene Med. 2020. Vol. 22, N 5. P. e3170. doi: 10.1002/jgm.3170
33. Yadav U., Kumar P., Rai V. Distribution of methionine synthase reductase (MTRR) gene A66G polymorphism in Indian population. Indian // J Clin Biochem. 2021. Vol. 36, N 1. P. 23–32. doi: 10.1007/s12291-019-00862-9

REFERENCES

1. Prystrom AM. The role of folate in cardiovascular prophylaxis: current status of the problem. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaja praktika i zdorov'e*. 2020;(1):62–77. (In Russ).
2. Kushnarenko NN, Mishko MYu, Medvedev TA. Polymorphism in folate cycle genes in patients with gout in the Russian population of trans-Baikal territory. *The Siberian Medical Journal*. 2020;35(1):142–150. (In Russ). doi: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-142-150
3. Shmeleva VM, Kapustin SI, Blinov MN, et al. The role of hyperhomocysteinemia in development of thromboembolic complications. *Medicine of Extreme Situations*. 2012;(1):106–117. (In Russ).
4. Clément A, Amar E, Brami C, et al. MTHFR SNPs (methyl tetrahydrofolate reductase, single nucleotide polymorphisms) C677T and A1298C prevalence and serum homocysteine levels in >2100 hypofertile caucasian male patients. *Biomolecules*. 2022;12(8):1086. doi: 10.3390/biom12081086
5. Yuan D, Chu J, Lin H, et al. Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences for atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2023;9:1109445. doi: 10.3389/fcvm.2022.1109445
6. Zarich BL, Obradovich M, Bajich V, et al. Homocysteine and hyperhomocysteinemia. *Curr Med Chem*. 2019;26(16):2948–2961. doi: 10.2174/0929867325666180313105949
7. Vorobyeva NA, Vorobyeva AI, Yuryev NA, Nemanova SB. To the question of diagnoses of endothelial dysfunction under the conditions of the transported flight in the arctic. *Ekologija cheloveka (Human Ecology)*. 2018;25(1):53–59. (In Russ).
8. Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM, Oussalah A, et al. Hyperhomocysteinemia in cardiovascular diseases: revisiting observational studies and clinical trials. *Thromb Haemost*. 2023;123(3):270–282. doi: 10.1055/a-1952-1946
9. George AK, Majumder A, Ice H, et al. Genes and genetics in hyperhomocysteinemia and the "1-carbon metabolism": implications for retinal structure and eye functions. *Can J Physiol Pharmacol*. 2020;98(2):51–60. doi: 10.1139/cjpp-2019-0236
10. Gudkov AB, Popova ON, Lukmanova NB. Ecological-physiological characteristic of northern climatic factors. Literature review. *Ekologija cheloveka (Human Ecology)*. 2012;(1):12–17. (In Russ).
11. Bagnetova EA, Malyukova TI, Bolotov SV. Adapting the human body to living conditions in the northern region. *Advances in Current Natural Sciences*. 2021;(4):111–116. (In Russ). doi: 10.17513/use.37616
12. Govoruhina AA, Mal'kov OA, Novoselova AA. Vascular condition as one of the criteria of adaptation in the North. *Online Scientific Educational Bulletin "Health and Education Millennium"*. 2016;18(11). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-sosudov-kak-odin-iz-kriteriev-adaptatsii-organizma-v-usloviyah-severa> (In Russ).
13. <https://wpcalc.com/> [Internet]. Equilibrium Hardy–Weinberg [cited: 18.04.2023]. Available from: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>
14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> [Internet]. rs1801133 [cited: 18.03.2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1801133>
15. <https://www.snpedia.com/> [Internet]. rs1801131 [cited: 18.03.2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1801131>
16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> [Internet]. rs1805087 [cited: 18.03.2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1805087>
17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> [Internet]. rs1805087 [cited: 18.03.2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1805087>

18. Koziolova NA, Chernyavina AI. The relationship of gene polymorphism with the heart failure risk in patients with hypertension and high adherence to treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(3):82–87. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3708
19. Shmeleva VM, Papayan LP, Kapustin SI, et al. Hyperhomocysteinemia is common and independent risk factor for recurrent pregnancy loss in North-Western Russia. *Rossii Journal of Obstetrics and Womens Diseases*. 2011;60(3):169–175. (In Russ).
20. Ivanov AM, Gil'manov AZh, Malyutina NN, et al. Polymorphism of folate cycle genes as a risk factor of hyperhomocysteinemia. *Health Risk Analysis*. 2020;(4):137–146. (In Russ). doi: 10.21668/health.risk/2020.4.16
21. Lebedeva AYu, Mihajlova KV. Gipergomocisteinemiya: sovremennyy vzglyad na problemu. *Russian Journal of Cardiology*. 2006;149–157. (In Russ).
22. Murkamilov IT, Aitbaev KA, Fomin VV, et al. Homocystein and risk of nephrocerebrovascular diseases. *The Scientific Heritage*. 2020;(50):29–35. (In Russ).
23. Fefelova EV, Izmestyev SV, Tereshkov PP, et al. To pathogenesis of endothelial dysfunction formation by homocysteine in nicotine dependent persons. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2013;(5):184–188. (In Russ).
24. Fefelova EV, Izmest'ev SV, Tereshkov PP, et al. The evaluation of cytokines, circulating endotheliocytes and autoantibodies level to homocysteine modified albumin in smoking people. *Dal'nevostochnyy medicinskij zhurnal*. 2014;(1):22–24. (In Russ).
25. Larina TN, Suprun SV. Folate cycle: pathogenetic mechanisms of pregnancy complications (review). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2018;(70):113–120. (In Russ).
26. Huang LW, Li LL, Li J, et al. Association of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene variant C67T with serum homocysteine levels and the severity of ischaemic stroke: a casecontrol study in the southwest of China. *J Int Med Res*. 2022;50(2):3000605221081632. doi: 10.1177/03000605221081632
27. Kriuchkova NM, Chernova AA, Nikulina SYu, et al. Predictive role of MTHFR, FGB, F2 and F5 genes polymorphisms in the development of pulmonary embolism. *CardioSomatics*. 2022;13(1):12–16. (In Russ). doi: 10.17816/22217185.2022.1.201526
28. Chuykin O, Topol'nickiy O, Gil'manov M, et al. Importance of the determination of polymorphic variants -1298A>C AND -677C>T methylenetheradhydrofolate reductase gene in prediction of the congenital pathology of maxillofacial area. *Actual Problems in Dentistry*. 2018;14(2):126–130. (In Russ). doi: 10.18481/2077-7566-2018-14-2-126-130
29. Putinceva AV, Shih EV. Influence of various folate support regimes in the pregravidary period on the level of homocystein depending on the polymorphism of the folate cycle enzyme genes. *Farmakologiya & Farmakoterapiya*. 2022;(5):80–85. (In Russ). doi: 10.46393/27132129_2022_5_80
30. Krylov MYu, Gridneva GI, Muravyev YuV. Factors associated with rs1801394 of the methionine synthase reductase gene polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):15–19. (In Russ). doi: 10.14412/1996-70122021-3-15-19
31. Tsyganenko OV, Volkova LI, Alasheev AM. Methionine synthase reductase A66G polymorphism and ischemic stroke in younger patients. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):25–29. (In Russ). doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-25-29
32. Li D, Zhao Q, Zhang C, et al. Associations of MTRR A66G polymorphism and promoter methylation with ischemic stroke in patients with hyperhomocysteinemia. *J Gene Med*. 2020;22(5):e3170. doi: 10.1002/jgm.3170
33. Yadav U, Kumar P, Rai V. Distribution of methionine synthase reductase (MTRR) gene A66G polymorphism in Indian population. *Indian J Clin Biochem*. 2021;36(1):23–32. doi: 10.1007/s12291-019-00862-9

ОБ АВТОРАХ

* Воронцова Александра Сергеевна,

младший научный сотрудник;
адрес: Российская Федерация, 163000, Архангельск,
пр-т Троицкий, д. 51;
ORCID: 0000-0003-3643-0515;
e-mail: baklab1gkb@yandex.ru

Воробьева Надежда Александровна, д.м.н., профессор;

ORCID: 0000-0001-6613-2485;
eLibrary SPIN: 4545-2558;
e-mail: nadejdav0@gmail.com

Воробьева Алена Ивановна, научный сотрудник;

ORCID: 0000-0003-4817-6884;
e-mail: greenhamster@rambler.ru

Мельничук Елизавета Юрьевна, врач;

ORCID: 0000-0002-7000-5451;
e-mail: 51melnichukelisaveta@gmail.com

AUTHORS' INFO

* Alexandra S. Vorontsova, junior research associate;

address: 51 Troickij avenue, 163000 Arkhangelsk,
Russian Federation;
ORCID: 0000-0003-3643-0515;
e-mail: baklab1gkb@yandex.ru

Nadezda A. Vorobyeva, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;

ORCID: 0000-0001-6613-2485;
eLibrary SPIN: 4545-2558;
e-mail: nadejdav0@gmail.com

Alyona I. Vorobyeva, research associate;

ORCID: 0000-0003-4817-6884;
e-mail: greenhamster@rambler.ru

Elizaveta Y. Melnichuk, MD;

ORCID: 0000-0002-7000-5451;
e-mail: 51melnichukelisaveta@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author