



Д. В. МАЛЬЦЕВ<sup>1</sup>, Л. В. НАТРУС<sup>1</sup>, А. П. ЧУПРИКОВ<sup>2</sup>,  
Ю. И. ГОЛОВЧЕНКО<sup>2</sup>, Л. Г. КИРИЛОВА<sup>3</sup>,  
Е. И. АСАУЛЕНКО<sup>2</sup>, А. В. КЛИМЕНКО<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

<sup>2</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования  
им. П. Л. Шупика, Киев

<sup>3</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Киев

## Клинический полиморфизм генетического дефицита энзимов цикла фолиевой кислоты

Генетический дефицит фолатного цикла — распространенная в популяции генетическая болезнь, связанная с широким клиническим фенотипом, охватывающим бесплодие у мужчин и женщин, пороки сердца и нервной системы во время внутриутробного развития, расстройства аутистического спектра у детей, аутоиммунные и аллергические заболевания в разные периоды онтогенеза, тяжелые нейродегенеративные и психические поражения, остеопороз у женщин в постменопаузальный период, атеросклероз и связанные с ним сосудистые катастрофы в третьей части жизни, а также онкологические осложнения. Велика доля неврологических и нейропсихических расстройств. Нарушения иммунитета могут быть недостающим звеном патогенетической связи между наличием генетической поломки и развитием ряда важных клинических проявлений при первичном дефиците фолатного цикла, что обосновывает необходимость проведения дополнительных исследований в этом направлении.

**Ключевые слова:** дефицит фолатного цикла, гипергомоцистеинемия, иммунодефицит.

Дефицит энзимов цикла фолиевой кислоты относится к когорте наиболее распространенных в популяции генетических болезней человека. Считают, что носителями хотя бы одного полиморфизма/мутации в генах фолатного цикла являются, по крайней мере, 30% современного населения планеты. Контролируемые исследования, посвященные оценке клинической значимости генетического дефицита фолиевой кислоты, демонстрируют беспрецедентную гетерогенность проявлений — от пороков развития нервной системы во время внутриутробного периода до повышенного риска атеросклероза и связанных с этим цереброваскулярных событий в третьей части жизни. При дефиците фолатного цикла могут поражаться разные органы и системы, однако особенно велика доля неврологических и нейропсихических осложнений. Доказательная база указывает на необходимость рациональной диагностики первичного дефицита фолатного цикла в клинической практи-

ке. В Украине широко доступны соответствующие генетические тесты, которые можно выполнить в сжатые сроки и которые имеют низкую стоимость. Данный обзор посвящен всестороннему анализу клинко-генетических ассоциаций при первичном дефиците фолатного цикла, что, по нашему мнению, может помочь реализовать давно назревшую необходимость — внедрить генетическое тестирование в клиническую практику разных медицинских специалистов, включая неврологов и психиатров.

Как известно, цикл фолиевой кислоты реализуется благодаря функционированию трех ключевых ферментов: метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионинсинтазы-редуктазы (MTRR) и метионинсинтазы (MTR). Этот цикл функционирует в неразрывной связи с циклом метионина, в результате которого синтезируется гомоцистеин (рисунки). Показано, что этот метаболит оказывает токсическое воздействие на эндотелий сосудов, вызывая состояние эндотелиальной дисфункции, и нейроны ЦНС, индуцируя феномен синаптического дисбаланса и гибель нервных клеток. Нейротокси-

© Д. В. Мальцев, Л. В. Натрус, А. П. Чуприков, Ю. И. Головченко,  
Л. Г. Кирилова, О. И. Асауленко, О. В. Клименко, 2016



Таблиця 1

## Классические взгляды на разнообразие и клиническое значение полиморфизмов генов фолатного цикла у людей

| Ген   | Полиморфизм     | Аллель нейтральный | Аллель риска                 | Проявления генотипа с аллелями риска  |
|-------|-----------------|--------------------|------------------------------|---|
| MTHFR | MTHFR: 677 C>T  | C/C                | C/T, T/T<br>Частота — 30—40% | Снижение функциональной активности фермента, 3-кратное повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте, тромбоз, преэклампсия, отслойка плаценты. Антенатальная гибель плода, задержка и дефекты развития плода. Увеличение риска развития колоректальной аденомы в 3 раза при генотипе T/T. Риск развития рака молочной железы. Усиление побочных эффектов химиотерапии |
|       | MTHFR: 1298 A>C | A/A                | A/C, C/C<br>Частота — 20—30% | Снижение функциональной активности фермента. Рост уровня гомоцистеина в крови. Повышение риска развития синдрома Дауна. Нарушение развития плода — незаращение нервной трубки   |
| MTR   | MTR: 2756 A>G   | A/A                | A/G, G/G<br>Частота — 20—30% | Снижение функциональной активности фермента. Рост уровня гомоцистеина в крови. Повышение риска развития синдрома Дауна. Нарушение развития плода — незаращение нервной трубки   |
| MTRR  | MTRR: 66 A>G    | A/A                | A/A, G/G<br>Частота — 20—30% | Снижение функциональной активности фермента. Рост уровня гомоцистеина в крови. Дефекты развития нервной трубки. Усиливает патологический эффект, ассоциированный с полиморфизмом гена MTHFR   |

нию развития головного мозга плода. Так, L. M. Marseglia и соавт. в клиническом контролируемом исследовании установили связь генотипов MTHFR A1298C и A1298C/C677T с аномалиями белого вещества полушарий большого мозга у новорожденных, а именно — перивентрикулярной демиелинизацией и утратой объема белого вещества вокруг желудочков с развитием викарной вентрикуломегалии [30].

Связь генетического дефицита фолатного цикла с гипергомоцистеинемией, эндотелиальной дисфункцией, атеросклерозом сосудов и эссенциальной артериальной гипертензией получает новые доказательства. Y. Song и соавт. опубликовали результаты метаанализа данных 22 клинических исследований по типу случай — контроль, согласно которым генотип MTHFR C677T тесно ассоциирован с повышенным риском развития ишемического инсульта у людей в третьей части жизни [54].

Дефицит фолатного цикла влияет на развитие некоторых тяжелых нейродегенеративных заболеваний. V. Rai по результатам последнего метаанализа материалов 41 контролируемого клинического испытания выявил тесную ассоциацию генотипа MTHFR C677T и болезни Альцгеймера в третьей части жизни [46]. Результаты метаанализа данных 40 клинических исследований по типу случай — контроль Q. Peng и соавт. также демонстрируют явную связь генотипа MTHFR C677T и болезни Альцгеймера [41].

S. García и соавт. в контролируемом исследовании с участием 140 пациентов (исследуемая группа) и 216 здоровых лиц (группа контроля) выявили тесную ассоциацию rs1801133 MTHFR со

спорадической формой болезни Паркинсона [16]. Y. Zhu и соавт. провели метаанализ результатов 15 контролируемых клинических исследований, продемонстрировав связь полиморфизма MTHFR C677T с болезнью Паркинсона среди европейцев, но не азиатов [68]. Результаты метаанализа L. Wu и соавт. (2013) свидетельствуют о тесной ассоциации генотипа MTHFR C677T и болезни Паркинсона как среди европейцев, так и азиатов [62]. Z. Todorović и соавт. продемонстрировали существенное возрастание сывороточной концентрации гомоцистеина у пациентов с болезнью Паркинсона, ассоциированной с генотипом MTHFR C677T, после назначения леводопы из-за негативного кумулятивного эффекта препарата и генетического нарушения [56]. M. Munisamy и соавт. в контролируемом исследовании установили, что при наличии аллеля MTHFR C677T применение антиконвульсантов разных фармакологических групп по поводу эпилептических синдромов приводит к резкому возрастанию уровня гомоцистеина в сыворотке крови, что ускоряет прогрессирование токсической энцефалопатии у пациентов с эпилепсиями [33].

A. Sazci и соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 437 пациентов (исследуемая группа) и 439 здоровых лиц (группа контроля) обнаружили тесную ассоциацию полиморфизмов MTHFR C677T и A1298C со спорадическим боковым амиотрофическим склерозом в гендер-зависимой манере, поскольку связь подтверждена только в женской популяции [52]. Результаты клинического испытания P. Kühnlein и соавт. указывают на ассоциацию генотипа MTHFR C677T и бокового амиотрофического склероза у немцев

без гендерных отличий [26]. Представляют интерес данные исследования С. Bellia и соавт., согласно которым полиморфизм MTHFR C677T связан с фенотипом латерального амиотрофического склероза, однако наличие указанного полиморфизма не коррелировало с феноменом повышенного содержания гомоцистеина в сыворотке крови и ликворе, что предполагает иной механизм повреждения нервных клеток при этой ассоциации [3]. Впервые о нарушенной активности ферментов, конвертирующих дериваты фолиевой кислоты, в ткани мозга при боковом амиотрофическом склерозе заявили Y. Yoshino и Y. Wakabayashi в 1983 г. [66].

Результаты последних клинических испытаний показывают, что генетический дефицит фолатного цикла — важный фактор риска ряда тяжелых психических расстройств у людей. А. Różycka и соавт. в исследовании по типу случай — контроль установили тесную ассоциацию полиморфизма MTHFR C677T и депрессии у женщин в постменопаузальный период в польской популяции [50]. V. L. Velichko и соавт. в контролируемом клиническом испытании выявили связь генотипа MTHFR C677T и униполярной депрессии среди украинцев [59]. А. Evinova и соавт. обнаружили ассоциацию генотипа MTHFR A1298C, но не C677T, и большой депрессии у словаков [14].

К. А. Roeklein и соавт. в контролируемом клиническом испытании показали отрицательную ассоциацию полиморфизма MTRR A66G и мигрени с аурой в американской популяции [49], что может объяснить снижение частоты и тяжести приступов головной боли в третьей части жизни, когда проявляется связь этого генетического нарушения с атеросклерозом и цереброваскулярными катастрофами.

Г. Nei и соавт. провели контролируемое клиническое исследование с участием 130 пациентов (исследуемая группа) и 80 здоровых лиц (группа контроля), продемонстрировав связь генотипа MTHFR C677T и ассоциированных с этим полиморфизмом низкой сывороточной концентрации фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии с шизофренией [19]. В другом контролируемом испытании М. А. El-Hadidy и соавт. установили ассоциацию генотипа MTHFR C677T с шизофренией и биполярным расстройством психики, причем наличие указанного полиморфизма было связано с более ранним клиническим дебютом биполярного расстройства [13]. Данные метаанализа, проведенного С. У. Ни и соавт., подтверждают ассоциацию генотипа MTHFR C677T с шизофренией и биполярным расстройством в азиатской и африканской популяциях [20]. Метаанализ контролируемых клинических испытаний, подготовленный А. Nishi и соавт., указывает на тесную ассоциацию полиморфизма MTHFR C677T с шизофренией среди японцев [36]. Результаты контролируемого клинического исследования Y. Zhang и соавт. свидетельствуют о связи гено-

типа MTHFR C677T с повышенным риском развития шизофрении, нарушения функции эпизодической памяти и снижения плотности серого вещества головного мозга у китайцев [67]. В. Regland и соавт. выявили связь полиморфизма MTHFR C677T с шизофреноподобным психозом среди шведов [48], а J. Lochman и соавт. — с классической шизофренией в чешской популяции [29]. L. Kevere и соавт. идентифицировали ассоциацию генотипа MTHFR C677T с шизофренией, психотическими эпизодами и расстройствами настроения среди латышей [25]. О. Peerbooms и соавт. в контролируемом клиническом испытании установили, что наличие генотипа MTHFR C677T критически видоизменяет психотическую реакцию на экзогенные стрессовые факторы у носителей замены аминокислот Val158Met COMT [39]. Метаанализ результатов контролируемых клинических исследований, проведенный в 2011 г., подтверждает ассоциацию генотипа MTHFR C677T, но не A1298C, с шизофренией, биполярным расстройством и униполярной депрессией как среди азиатов, так и среди европейцев [40].

Результаты метаанализа D. Pu и соавт. 8 контролируемых клинических исследований по типу случай — контроль с участием 1672 пациентов свидетельствуют о тесной связи генотипа MTHFR C677T с расстройствами спектра аутизма у детей [43]. Результаты контролируемого клинического исследования N. S. Mohammad и соавт. с участием 138 психически больных детей демонстрируют, что аллель MTHFR C677T тесно ассоциирован с аутистическим спектром, а аллель MTHFR A1298C играет роль дополнительного отягощающего фактора. Авторы выявили, что полиморфизмы MTRR A66G и SHMT C1420T, напротив, имеют некоторое протективное значение [31]. S. P. Paşca и соавт. в контролируемом испытании установили, что аллель MTHFR C677T достоверно чаще выявляют у детей с аутизмом по сравнению с пациентами с нарушениями аутистического спектра, синдромом Аспергера, неклассифицированным и комплексными расстройствами психического развития. Также продемонстрированы типичные биохимические нарушения у психически больных детей с полиморфизмом MTHFR C677T [38]. Данные контролируемого клинического исследования T. Guo и соавт. с участием 186 детей (исследуемая группа) и 186 здоровых лиц (группа контроля) указывают на тесную ассоциацию расстройств спектра аутизма и полиморфизма MTHFR C677T, особенно варианта TT, в китайской популяции [18].

Известна связь генетического дефицита фолатного цикла со многими экстрацеребральными осложнениями. По результатам последнего дополненного метаанализа, генотип MTHFR C677T связан со сниженной плотностью костной ткани на уровне поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости у европейцев в целом и особенно у женщин в постменопаузальный период, а также с

общим снижением плотности костной ткани среди лиц женского пола [28].

Продемонстрирована связь генетического дефицита фолатного цикла с некоторыми аутоиммунными болезнями человека, преимущественно с патологией, развивающейся по клеточному механизму согласно классификации Джелла и Кумбса. В. Sevik и соавт. в контролируемом клиническом испытании с участием 130 пациентов (исследуемая группа) и 150 здоровых лиц (группа контроля) установили тесную связь генотипа MTHFR C677T и рассеянного склероза среди турков [9]. N. Fekih Mrissa и соавт. выявили ассоциацию полиморфизма MTHFR A1298C, но не C677T, и рассеянного склероза в тунисской популяции [15]. В контролируемом исследовании с участием 180 пациентов (исследуемая группа) и 231 здорового лица (группа контроля) F. Naghibalhossaini и соавт. показали тесную ассоциацию полиморфизмов MTHFR C677T и A1298C с рассеянным склерозом, причем отмечен кумулятивный эффект накопления различных полиморфизмов в отношении риска развития аутоиммунного осложнения [34].

W. Boughrara и соавт. в исследовании по типу случай—контроль с участием 110 пациентов (исследуемая группа) и 110 здоровых лиц (группа контроля) установили тесную ассоциацию MTHFR A1298C с ревматоидным артритом [7]. S. Yigit и соавт. выявили связь полиморфизма MTHFR C677T с анкилозирующим спондилоартритом [65], а G. Kalkan и соавт. — с *alopecia areata* [24]. В контролируемом клиническом испытании с участием 106 пациентов (исследуемая группа) и 141 здорового лица (группа контроля) продемонстрирована ассоциация генотипа MTR A2756G с системной красной волчанкой в польской популяции. S. J. Carlus и соавт. в контролируемом исследовании выявили связь MTHFR C677T с ревмокардитом, сопровождающимся поражением сердечных клапанов [8].

Имеется доказательная база связи генетического дефицита фолатного цикла с аллергической патологией человека. T. Wang и соавт. провели метаанализ 26 контролируемых клинических исследований (16 когортных, 7 по типу случай—контроль и 3 перекрестно-секционных) и выявили ассоциацию генотипа MTHFR C677T и бронхиальной астмы [60]. L. L. Husemoen и соавт. в контролируемом клиническом исследовании показали тесную связь генотипа MTHFR C677T с атопией у людей, причем уровень гомоцистеина не влиял напрямую на риск развития аллергических проявлений [21].

Генетический дефицит фолатного цикла негативно влияет на фертильность человека. H. Chen и соавт. опубликовали результаты систематического обзора и метаанализа 16 клинических исследований по типу случай—контроль с участием 1420 пациенток и 1408 лиц группы контроля, согласно

которым мутация MTHFR C677T связана с высоким риском спонтанных повторных прерываний беременности при доминантной (ТТ + СТ по сравнению с СС; отношение шансов (ОШ) 2,10; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,76—2,50), рецессивной (ТТ по сравнению с СС + СТ; ОШ 2,36; 95 % ДИ 1,92—2,90), гетерозиготной (СТ по сравнению с СС; ОШ 1,77; 95 % ДИ 1,32—2,37), гомозиготной (ТТ по сравнению с СС; ОШ 3,55; 95 % ДИ 2,76—4,56) и аддитивной (Т по сравнению с С; ОШ 1,83; 95 % ДИ 1,64—2,05) моделях [10]. Q. Qi и соавт. в контролируемом клиническом исследовании выявили ассоциацию генотипа MTHFR C677T, но не A1298C, с синдромом поликистозных яичников у женщин, причем вариант ТТ оказался дополнительно связан с инсулинорезистентностью при синдроме поликистозных яичников [44]. Последний метаанализ результатов 26 контролируемых клинических испытаний свидетельствует о тесной связи генотипа MTHFR C677T с бесплодием у мужчин [17].

Укрепились представления о связи генетического дефицита фолатного цикла и канцерогенеза. Систематический обзор и метаанализ контролируемых клинических исследований, проведенные K. Yi и соавт. и охватывающие результаты 13 испытаний с изучением 677 случаев и 1191 контроль, показали ассоциацию MTHFR A1298C с цервикальным раком [64]. Результаты дополненного кумулятивного метаанализа Y. Wang и соавт. свидетельствуют о том, что генотипы MTHFR A1298C AC + CC связаны с развитием рака молочной железы в китайской популяции [61]. Метаанализ контролируемых клинических испытаний, проведенный C. Li и соавт., продемонстрировал ассоциацию MTHFR A1298C и хронического миелоцитарного лейкоза у людей [27]. L. Chen и соавт. по данным метаанализа клинических испытаний по типу случай—контроль, охватывающего 5757 случаев и 8501 контроль, установили, что генотип MTHFR C677T связан с раком желудка среди азиатов [11].

Дефицит фолатного цикла отягощает течение и повышает риск развития другой генетической патологии человека из-за нарушения процесса метилирования ДНК. Классическими считаются данные о связи дефицита энзимов цикла фолиевой кислоты и синдрома Дауна. Результаты последнего метаанализа 34 контролируемых клинических исследований подтверждают тесную ассоциацию полиморфизма MTHFR C677T и риска развития синдрома Дауна у людей [55]. M. F. Ismail и соавт. провели небольшое контролируемое испытание с участием 33 пациентов (исследуемая группа) и 15 здоровых лиц (группа контроля), результаты которого свидетельствуют о повышенном риске развития синдрома Тернера у детей, матери которых имеют генотип MTHFR A1298C [22] (табл. 2).

Чем объяснить широкий клинический фенотип генетического нарушения фолатного цикла, вклю-

Таблиця 2

## Ассоциация полиморфизмов генов цикла фолиевой кислоты и клинических проявлений

| Полиморфизм  | Клинический фенотип  |
|--------------|--|
| MTHFR C677T  | Атеросклероз сосудов, эссенциальная артериальная гипертензия, острые кардио- и цереброваскулярные события, нейродегенеративные и психические заболевания, включая аутистический спектр у детей и шизофрению у взрослых, а также многие аутоиммунные болезни, включая рассеянный склероз и ревматоидный артрит, а также остеопороз у женщин, бесплодие у мужчин и женщин, пороки развития нервной системы плода, повышенный риск синдрома Дауна, бронхиальная астма и атопия, онкологические осложнения, особенно рак толстой и прямой кишки, молочной железы, шейки матки, желудка, желчного пузыря и простаты, гепатоцеллюлярная карцинома, острый лимфобластный лейкоз, менингиомы и глиомы мозга, а также токсический эффект леводопы при болезни Паркинсона и антиконвульсантов при эпилептических синдромах |
| MTHFR A1298C | Отягощение полиморфизма MTHFR C677T, атеросклероз сосудов, эссенциальная артериальная гипертензия, острые цереброваскулярные события, некоторые аутоиммунные и онкологические осложнения (в том числе рак шейки матки и молочной железы, хронический миелолейкоз), повышенный риск синдрома Тернера, токсический эффект метотрексата при остром лимфобластном лейкозе  |
| MTHFR G1793A | Болезнь Паркинсона, рак желчного пузыря и почки, неспецифический язвенный колит  |
| MTRR A66G    | Онкологические осложнения, особенно колоректальный рак, менингиома, рак молочной железы, а также атеросклероз сосудов, тромбоз глубоких вен, врожденные пороки развития сердца и нервной системы, повышенный риск синдрома Дауна, но снижение риска аутизма у детей, тяжести мигрени с аурой и ишемической болезни сердца в третьей части жизни  |
| MTRR C524T   | Врожденные пороки сердца   |
| MTR A2756G   | Онкологические осложнения, особенно ретинобластома, рак молочной железы, головы и шеи, желчного пузыря, множественная миелома, а также атеросклероз сосудов, бесплодие у мужчин, болезнь Паркинсона, системная красная волчанка, отягощение течения синдрома Дауна, но протективный эффект в отношении острого лимфобластного лейкоза у детей и колоректального рака у взрослых  |

чающий, на первый взгляд, не связанную между собой патологию, в том числе атеросклероз сосудов и цереброваскулярные катастрофы, нейродегенеративные процессы, психические заболевания, рассеянный склероз и другие аутоиммунные синдромы, аллергию, бесплодие и онкологические осложнения? Только метаболическим дефектом и связанной с этим гипергомоцистеинемией нельзя исчерпывающе объяснить гетерогенные проявления болезни. Нарушения иммунитета, ассоциированные с генетическим дефицитом фолатного цикла, могут быть недостающим звеном для объяснения широкого клинического фенотипа заболевания, поскольку в таком случае развивается преимущественно иммунозависимая патология. Хорошо известно, что атеросклероз и цереброваскулярные события тесно связаны с иммуновоспалительными процессами в организме человека. Церебральное локальное иммунное воспаление описано при нейродегенеративных болезнях и ключевых психических расстройствах человека. Аутоиммунные, аллергические и онкологические осложнения позиционируются как проявления первичных иммунодефицитов. Установлен ряд иммунозависимых форм бесплодия у людей, включая множественные эпизоды спонтанных аборт.

Известен первичный иммунодефицит, который обусловлен не менделевскими мутациями, а подобно дефициту фолатного цикла — накоплением генетических полиморфизмов. Речь идет о дефиците маннозосвязывающего белка, фенотип кото-

рого очень напоминает таковой нарушения фолатного цикла и включает, помимо инфекционного синдрома, быстрое прогрессирование атеросклероза и высокий риск сосудистых катастроф, множественные эпизоды спонтанных аборт, болезнь Альцгеймера и биполярное расстройство личности, ряд аутоиммунных проявлений, в том числе ревматоидный артрит, системную красную волчанку, ревмокардит и спондилоартрит, такие аллергические проявления, как бронхиальная астма и атопия, а также онкологические осложнения [5, 51] (табл. 3). Разительное сходство фенотипов первичного иммунодефицита и генетического метаболического расстройства может указывать на то, что при дефиците фолатного цикла формируется клинически значимая иммуносупрессия.

Наличие иммунодефицита при болезнях обмена веществ не является редкостью. Например, дефицит аденозиндезаминазы, пуриноклеозидфосфорилазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и гликогеноз I типа. Имеется описание разнообразных нарушений иммунного статуса при дефиците фолиевой кислоты, которые могут быть в определенной степени экстраполированы на первичный дефицит фолатного цикла, для которого типична низкая концентрация или дисбаланс фолиевой кислоты в сыворотке крови. M. V. van der Weyden и соавт. выявили угнетение метаболизма лимфоцитов при фолатном дефиците, включающее нарушение дезоксирибонуклеотидного метаболизма и тимидилатного цикла [58]. C. Courtemanche и со-

Таблиця 3

## Сравнительная характеристика фенотипов генетического дефицита фолатного цикла и первичного дефицита маннозосвязывающего белка

| Признак                                  | Дефицит фолатного цикла   | Дефицит маннозосвязывающего белка  |
|--|---|--|
| Инфекционный синдром                     | Сниженная резистентность к стрептококку [23], герпес-вирусам, вирусу кори и краснухи [35] у детей с аутизмом, ассоциированным с дефицитом фолатного цикла | Склонность к стрептококковой, нейссеральной, герпес-вирусной инфекции        |
| Аутоиммунный синдром                     | Ревматоидный артрит, системная красная волчанка, ревмокардит, спондилоартрит  | Ревматоидный артрит, системная красная волчанка, ревмокардит, спондилоартрит |
| Аллергический синдром                    | Бронхиальная астма, атопия  | Бронхиальная астма, атопия   |
| Психическая патология                    | Биполярное расстройство, депрессия, аутизм  | Биполярное расстройство, панические атаки                                    |
| Нейродегенеративная патология            | Болезнь Альцгеймера   | Болезнь Альцгеймера  |
| Онкологический синдром                   | Острый лимфолейкоз, рак яичников, гепатоцеллюлярная карцинома и др.   | Острый лимфолейкоз, рак яичников, гепатоцеллюлярная карцинома и др.          |
| Иммуновоспалительные поражения           | Неспецифический язвенный колит  | Неспецифический язвенный колит, болезнь Крона                                |
| Отягощение другой генетической патологии | Повышение риска развития и отягощение синдрома Дауна  | Отягощение синдрома Дауна  |
| Сосудистые поражения                     | Атеросклероз и связанные с этим осложнения  | Атеросклероз и связанные с этим осложнения                                   |
| Бесплодие                                | Множественные эпизоды спонтанных аборт  | Множественные эпизоды спонтанных аборт                                       |
| Гемокоагуляционные нарушения             | Склонность к тромбозам  | Склонность к тромбозам   |

авт. продемонстрировали, что фолатный дефицит приводит к угнетению пролиферации первичных CD8<sup>+</sup>-цитотоксических Т-лимфоцитов [12]. I. Abe и соавт. показали, что дефицит фолиевой кислоты приводит к уменьшению количества естественных киллеров, Т-лимфоцитов и В-клеток, но не базофилов и гранулоцитов [1]. А. М. Троен и соавт. установили, что неметаболизированная фолиевая кислота в сыворотке крови приводит к угнетению цитотоксичности естественных киллеров у женщин в постменопаузальный период [57]. N. Bhatnagar и соавт. описали панцитопению при тяжелом фолатном дефиците [4].

Кроме того, показано, что полиморфизмы/мутации генов фолатного цикла могут отягощать первичные иммунодефициты. С. Nucera и соавт. продемонстрировали, что именно гетерозиготные мутации MTHFR C677T и A1298C ответственны за развитие первичного антифосфолипидного синдрома при синдроме Ди Джорджи [37]. Поэтому представляется перспективным проведение специально спланированных исследований по оценке иммунного статуса при генетическом дефиците фолатного цикла.

Таким образом, первичный дефицит фолатного цикла — распространенная в популяции генетическая болезнь, которая оказывает выраженное негативное влияние на здоровье человека. Установ-

лен широкий клинический фенотип заболевания, охватывающий бесплодие у мужчин и женщин, пороки развития нервной системы плода, аутизм и расстройства аутистического спектра у детей, нейродегенеративные и психические поражения, аутоиммунную и аллергическую патологию во время разных этапов онтогенеза, остеопороз у женщин в постменопаузальный период, атеросклероз сосудов, эссенциальную артериальную гипертензию и связанные с этим острые кардио- и цереброваскулярные события в третьей части жизни, а также потенциально летальные онкологические осложнения. На характер клинической манифестации фолатного дефицита влияют природа генетического полиморфизма, кумулятивный эффект аллелей риска, возраст, пол, этническая принадлежность пациента, факторы внутренней и внешней среды, взаимодействие с другими генетическими поломками и медикаментозная терапия. Один и тот же полиморфизм может предрасполагать к одной патологии и защищать от развития другой. Некоторые ассоциированные болезни чаще встречаются среди азиатов, другие — среди европейцев. Украинская популяция — особенная в этом отношении, поскольку испытала влияние как европейского, так и азиатского генофонда. Поэтому представляет интерес проведение соответствующих популяционных исследований в Украине. Широкий клиниче-

ский фенотип болезни трудно объяснить исключительно метаболическим дефектом, причем результаты некоторых испытаний не подтверждают корреляцию установленной клинико-генетической ассоциации с уровнем гомоцистеина в биологических средах [3, 6]. Нарушения иммунитета могут

быть недостающим звеном патогенетической связи между наличием генетической поломки и развитием ряда важных клинических проявлений при первичном дефиците фолатного цикла, что обосновывает необходимость проведения дополнительных исследований в этом направлении.

## Литература

1. Abe I., Shirato K., Hashizume Y. Folate-deficiency induced cell-specific changes in the distribution of lymphocytes and granulocytes in rats // *Environ. Health Prev. Med.* — 2013. — Vol. 18(1). — P. 78—84.
2. Badiga S., Johanning G. L., Macaluso M. et al. A lower degree of PBMC L1 methylation in women with lower folate status may explain the MTHFR C677T polymorphism associated higher risk of CIN in the US post folic acid fortification era // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9(10) — e110093.
3. Bellia C., Bivona G., Caruso A. et al. MTHFR C677T allelic variant is not associated with plasma and cerebrospinal fluid homocysteine in amyotrophic lateral sclerosis // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2015. — Vol. 53(3). — e73—75.
4. Bhatnagar N., Wechalekar A., McNamara C. Pancytopenia due to severe folate deficiency // *Intern. Med. J.* — 2012. — Vol. 42(9). — P. 1063—1064.
5. Birbian N., Singh J., Jindal S. K. et al. Association of the wild-type A/A genotype of MBL2 codon 54 with asthma in a North Indian population // *Dis. Markers.* — 2012. — Vol. 32(5). — P. 301—308.
6. Borges M. C., Hartwig F. P., Oliveira I. O., Horta B. L. Is there a causal role for homocysteine concentration in blood pressure? A Mendelian randomization study // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2016. — Vol. 103(1). — P. 39—49.
7. Boughrara W., Aberkane M., Fodil M. et al. Impact of MTHFR rs1801133, MTHFR rs1801131 and ABCB1 rs1045642 polymorphisms with increased susceptibility of rheumatoid arthritis in the West Algerian population: A case-control study // *Acta Reumatol. Port.* — 2015. — Vol. 40(4). — P. 363—371.
8. Carlus S. J., Abdallah A. M., Bhaskar L. V. et al. The MTHFR C677T polymorphism is associated with mitral valve rheumatic heart disease // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2016. — Vol. 20(1). — P. 109—114.
9. Cevik B., Yigit S., Karakus N. et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism with multiple sclerosis in Turkish patients // *J. Investig. Med.* — 2014. — Vol. 62(8). — P. 980—984.
10. Chen H., Yang X., Lu M. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and meta-analysis // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2016. — Vol. 293(2). — P. 283—290.
11. Chen L., Lu N., Zhang B. H. et al. Association between the MTHFR C677T polymorphism and gastric cancer susceptibility: A meta-analysis of 5,757 cases and 8,501 controls // *Oncol Lett.* — 2015. — Vol. 10(2). — P. 1159—1165.
12. Courtemanche C., Elson-Schwab I., Mashiyama S. T. Folate deficiency inhibits the proliferation of primary human CD8<sup>+</sup> T lymphocytes in vitro // *J. Immunol.* — 2004. — Vol. 173(5). — P. 3186—3192.
13. El-Hadidy M. A., Abdeen H. M., Abd El-Aziz S. M., Al-Harrass M. MTHFR gene polymorphism and age of onset of schizophrenia and bipolar disorder // *Biomed. Res. Int.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 318483.
14. Evinova A., Babusikova E., Straka S. et al. Analysis of genetic polymorphisms of brain-derived neurotrophic factor and methylenetetrahydrofolate reductase in depressed patients in a Slovak (Caucasian) population // *Gen. Physiol. Biophys.* — 2012. — Vol. 31(4). — P. 415—422.
15. Fekih Mrissa N., Mrad M., Klai S. et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase A1298C polymorphism but not of C677T with multiple sclerosis in Tunisian patients // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2013. — Vol. 115(9). — P. 1657—1660.
16. García S., Coral-Vázquez R., Gallegos-Areola M. P. et al. Association of the rs1801133 variant in the MTHFR gene and sporadic Parkinson's disease // *Folia Neuropathol.* — 2015. — 53(1). — P. 24—28.
17. Gong M., Dong W., He T. et al. MTHFR 677C>T polymorphism increases the male infertility risk: a meta-analysis involving 26 studies // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10(3). — e0121147.
18. Guo T., Chen H., Liu B. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms C677T and risk of autism in the Chinese Han population // *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* — 2012. — Vol. 16(8). — P. 968—973.
19. Hei G., Pang L., Chen X. et al. Association of serum folic acid and homocysteine levels and 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism with schizophrenia // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2014. — Vol. 94(37). — P. 2897—2901.
20. Hu C. Y., Qian Z. Z., Gong F. F. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism susceptibility to schizophrenia and bipolar disorder: an updated meta-analysis // *J. Neural. Transm. (Vienna).* — 2015. — Vol. 122(2). — P. 307—320.
21. Husemoen L. L., Toft U., Fenger M. et al. The association between atopy and factors influencing folate metabolism: is low folate status causally related to the development of atopy? // *Int. J. Epidemiol.* — 2006. — Vol. 35(4). — P. 954—961.
22. Ismail M. F., Zarouk W. A., Ruby M. O. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in Egyptian Turner Syndrome patients // *Acta Biochim. Pol.* — 2015. — Vol. 62(3). — P. 529—532.
23. Jyonouchi H., Geng L., Streck D. L., Toruner G. A. Immunological characterization and transcription profiling of peripheral blood (PB) monocytes in children with autism spectrum disorders (ASD) and specific polysaccharide antibody deficiency (SPAD): case study // *J. Neuroinflammation.* — 2012. — Vol. 9. — P. 4.
24. Kalkan G., Yigit S., Karakus N. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation in patients with alopecia areata in Turkish population // *Gene.* — 2013. — Vol. 530(1). — P. 109—112.
25. Kevere L., Purvina S., Bauze D. et al. Homocysteine and MTHFR C677T polymorphism in children and adolescents with psychotic and mood disorders // *Nord. J. Psychiatry.* — 2014. — Vol. 68(2). — P. 129—136.
26. Kühnlein P., Jung H., Farkas M. et al. The thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase is a possible risk factor for amyotrophic lateral sclerosis // *Amyotroph. Lateral. Scler.* — 2011. — Vol. 12(2). — P. 136—139.
27. Li C., Yichao J., Jiabin L. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and risk of chronic myelogenous leukemia: a meta-analysis // *J. BUON.* — 2015. — Vol. 20(6). — P. 1534—1545.
28. Li H. Z., Wang W., Liu Y. L., He X. F. Association between the methylenetetrahydrofolate reductase c.677C>T polymorphism and bone mineral density: an updated meta-analysis // *Mol. Genet. Genomics.* — 2016. — Vol. 291(1). — P. 169—180.
29. Lochman J., Plesnik J., Janout V. et al. Interactive effect of MTHFR and ADRA2A gene polymorphisms on pathogenesis of schizophrenia // *NeuroEndocrinol. Lett.* — 2013. — Vol. 34(8). — P. 792—797.
30. Marseglia L. M., Nicotera A., Salpietro V. et al. Hyperhomocysteinemia and MTHFR polymorphisms as antenatal risk factors of white matter abnormalities in two cohorts of late preterm and full term newborns // *Oxid. Med. Cell. Longev.* — 2015. — Vol. 2015. — P. 543134.
31. Mohammad N. S., Jain J. M., Chintakindi K. P. et al. Aberrations in folate metabolic pathway and altered susceptibility to autism // *Psychiatr. Genet.* — 2009. — Vol. 19(4). — P. 171—176.

32. Morales de Machín A., Méndez K., Solís E. et al. C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in mothers of children affected with neural tube defects // *Invest. Clin.* — 2015. — Vol. 56 (3). — P. 284—295.
33. Munisamy M., Al-Gahtany M., Tripathi M., Subbiah V. Impact of MTHFR (C677T) gene polymorphism on antiepileptic drug monotherapy in North Indian epileptic population // *Ann. Saudi. Med.* — 2015. — Vol. 35 (1). — P. 51—57.
34. Naghibalhossaini F., Ehyakonandeh H., Nikseresht A., Kamali E. Association Between MTHFR Genetic Variants and Multiple Sclerosis in a Southern Iranian Population // *Int. J. Mol. Cell. Med.* — 2015. — Vol. 4 (2). — P. 87—93.
35. Nicolson G. L., Gan R., Nicolson N. L., Haier J. Evidence for *Mycoplasma* ssp., *Chlamydia pneumoniae*, and human herpes virus-6 coinfections in the blood of patients with autistic spectrum disorders // *J. Neurosci. Res.* — 2007 — Vol. 85 (5). — P. 1143—1148.
36. Nishi A., Numata S., Tajima A. et al. Meta-analyses of blood homocysteine levels for gender and genetic association studies of the MTHFR C677T polymorphism in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* — 2014. — Vol. 40 (5). — P. 1154—1163.
37. Nucera C., Vaccaro M., Moleti M. et al. Antiphospholipid antibodies syndrome associated with hyperhomocysteinemia related to MTHFR Gene C677T and A1298C heterozygous mutations in a young man with idiopathic hypoparathyroidism (DiGeorge syndrome) // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91 (6). — P. 2021—2026.
38. Paşca S. P., Dronca E., Kaucsár T. et al. One carbon metabolism disturbances and the C677T MTHFR gene polymorphism in children with autism spectrum disorders // *J. Cell. Mol. Med.* — 2009. — Vol. 13 (10). — P. 4229—4238.
39. Peerbooms O., Rutten B. P., Collip D. et al. Evidence that interactive effects of COMT and MTHFR moderate psychotic response to environmental stress // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2012. — Vol. 125 (3). — P. 247—256.
40. Peerbooms O. L., van Os J., Drukker M. et al. Meta-analysis of MTHFR gene variants in schizophrenia, bipolar disorder and unipolar depressive disorder: evidence for a common genetic vulnerability? // *Brain. Behav. Immun.* — 2011. — Vol. 25 (8). — P. 1530—1543.
41. Peng Q., Lao X., Huang X. et al. The MTHFR C677T polymorphism contributes to increased risk of Alzheimer's disease: evidence based on 40 case-control studies // *Neurosci. Lett.* — 2015. — Vol. 586. — P. 36—42.
42. Promthet S., Pientong C., Ekalaksananan T. et al. Risk factors for rectal cancer and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in a population in Northeast Thailand // *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* — 2012. — Vol. 13 (8). — P. 4017—4023.
43. Pu D., Shen Y., Wu J. Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis // *Autism Res.* — 2013. — Vol. 6 (5). — P. 384—392.
44. Qi Q., Zhang H., Yu M., Wang X. et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* — 2015. — Vol. 32 (3). — P. 400—404.
45. Qi X., Sun X., Xu J. et al. Associations between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and hepatocellular carcinoma risk in Chinese population // *Tumour. Biol.* — 2014. — Vol. 35 (3). — P. 1757—1762.
46. Rai V. Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T Polymorphism and Alzheimer Disease Risk: a Meta-Analysis // *Mol. Neurobiol.* — 2016. Jan 28. [Epub ahead of print].
47. Rai V., Yadav U., Kumar P. et al. Maternal methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and down syndrome risk: a meta-analysis from 34 studies // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9 (9). — e108552.
48. Regland B., Germgård T., Gottfries C. G. et al. Homozygous thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in schizophrenia-like psychosis // *J. Neural. Transm. (Vienna).* — 1997. — Vol. 104 (8—9). — P. 931—941.
49. Roeklein K. A., Scher A. I., Smith A. et al. Haplotype analysis of the folate-related genes MTHFR, MTRR, and MTR and migraine with aura // *Cephalalgia.* — 2013. — Vol. 33 (7). — P. 469—482.
50. Różycka A., Słopeń R., Słopeń A. et al. The MAOA, COMT, MTHFR and ESR1 gene polymorphisms are associated with the risk of depression in menopausal women // *Maturitas.* — 2016. — Vol. 84. — P. 42—54.
51. Saevarsdottir S., Vikingsdottir T., Vikingsson A. et al. Low mannose binding lectin predicts poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis. A prospective study // *J. Rheumatol.* — 2001. — Vol. 28 (4). — P. 728—734.
52. Sazci A., Ozel M. D., Emel E., Idrisoglu H. A. Gender-specific association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with sporadic amyotrophic lateral sclerosis // *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* — 2012. — Vol. 16 (7). — P. 716—721.
53. Singh A., Pandey S., Pandey L. K., Saxena A. K. In human alleles specific variation of MTHFR C677T and A1298C associated «risk factor» for the development of ovarian cancer // *J. Exp. Ther. Oncol.* — 2015. — Vol. 11 (1). — P. 67—70.
54. Song Y., Li B., Wang C., Wang P. et al. Association between 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Gene Polymorphism and Risk of Ischemic Stroke: A Meta-analysis // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2016. — Vol. 25 (3). — P. 679—687.
55. Sukla K. K., Jaiswal S. K., Rai A. K. et al. Role of folate-homocysteine pathway gene polymorphisms and nutritional cofactors in Down syndrome: A triad study // *Hum. Reprod.* — 2015. — Vol. 30 (8). — P. 1982—1993.
56. Todorović Z., Džoljić E., Novaković I. et al. Homocysteine serum levels and MTHFR C677T genotype in patients with Parkinson's disease, with and without levodopa therapy // *J. Neurol. Sci.* — 2006. — Vol. 248 (1—2). — P. 56—61.
57. Troen A. M., Mitchell B., Sorensen B. Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women // *J. Nutr.* — 2006. — Vol. 136 (1). — P. 189—194.
58. Van der Weyden M. B., Hayman R. J. et al. Folate-deficient human lymphoblasts: changes in deoxynucleotide metabolism and thymidylate cycle activities // *Eur. J. Haematol.* — 1991. — Vol. 47 (2). — P. 109—114.
59. Velichko V. L., Kudlach O. I., Shelepina O. A. A study of occurrence frequency of c677t polymorphism of the gene mthfr and plasma folate levels in patients with unipolar depression // *Lik. Sprava.* — 2015. — Vol. (1—2). — P. 156—157.
60. Wang T., Zhang H. P., Zhang X. et al. Is Folate Status a Risk Factor for Asthma or Other Allergic Diseases? // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2015. — Vol. 7 (6). — P. 538—546.
61. Wang Y., Yang H., Duan G. et al. MTHFR gene A1298C polymorphisms are associated with breast cancer risk among Chinese population: evidence based on an updated cumulative meta-analysis // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2015. — Vol. 8 (11). — P. 20146—20156.
62. Wu Y. L., Ding X. X., Sun Y. H. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T/A1298C polymorphisms and susceptibility to Parkinson's disease: a meta-analysis // *J. Neurol. Sci.* — 2013. — Vol. 335 (1—2). — P. 14—21.
63. Yang Y., Luo Y., Yuan J. et al. Association between maternal, fetal and paternal MTHFR gene C677T and A1298C polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: a comprehensive evaluation // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2015. [Epub ahead of print].
64. Yi K., Yang L., Lan Z., Xi M. The association between MTHFR polymorphisms and cervical cancer risk: a system review and meta analysis // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2016. Feb 15. [Epub ahead of print].
65. Yigit S., Inanir A., Tural S. et al. The effect of IL-4 and MTHFR gene variants in ankylosing spondylitis // *Z. Rheumatol.* — 2015. — Vol. 74 (1). — P. 60—66.
66. Yoshino Y., Wakabayashi Y. Activities of folate-derivative converting enzymes in the brain of patients with amyotrophic lateral sclerosis // *Rinsho Shinkeigaku.* — 1983. — Vol. 23 (7). — P. 563—569.
67. Zhang Y., Yan H., Tian L. et al. Association of MTHFR C677T polymorphism with schizophrenia and its effect on episodic memory and gray matter density in patients // *Behav. Brain. Res.* — 2013. — Vol. 243. — P. 146—152.
68. Zhu Y., Zhu R. X., He Z. Y. et al. Association of MTHFR C677T with total homocysteine plasma levels and susceptibility to Parkinson's disease: a meta-analysis // *Neurol. Sci.* — 2015. — Vol. 36 (6). — P. 945—951.

Д. В. МАЛЬЦЕВ<sup>1</sup>, Л. В. НАТРУС<sup>1</sup>, А. П. ЧУПРИКОВ<sup>2</sup>, Ю. І. ГОЛОВЧЕНКО<sup>2</sup>,  
Л. Г. КИРИЛОВА<sup>3</sup>, О. І. АСАУЛЕНКО<sup>2</sup>, О. В. КЛИМЕНКО<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Київ

<sup>3</sup> ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», Київ

## Клінічний поліморфізм генетичного дефіциту ензимів циклу фолієвої кислоти

Генетичний дефіцит фолатного циклу — поширене в популяції генетичне захворювання, пов'язане з широким клінічним фенотипом, який охоплює безпліддя у чоловіків і жінок, вади серця та нервової системи під час внутрішньоутробного розвитку, розлади аутистичного спектра в дітей, аутоімунні та алергійні захворювання в різні періоди онтогенезу, тяжкі нейродегенеративні та психічні ураження, остеопороз у жінок у постменопаузальний період, атеросклероз і пов'язані з ним судинні катастрофи в третій частині життя, а також онкологічні ускладнення. Великою є частка неврологічних і нейропсихічних розладів. Порушення імунітету можуть бути невідомою ланкою патогенетичного зв'язку між наявністю генетичної поломки і розвитком низки важливих клінічних виявів при первинному дефіциті фолатного циклу, що обґрунтовує необхідність проведення додаткових досліджень у цьому напрямі.

**Ключові слова:** дефіцит фолатного циклу, гіпергомоцистеїнемія, імунодефіцит.

D. V. MALTSEV<sup>1</sup>, L. V. NATRUS<sup>1</sup>, A. P. CHUPRIKOV<sup>2</sup>, Yu. I. GOLOVCHENKO<sup>2</sup>,  
L. G. KIRILOVA<sup>3</sup>, O. I. ASAULENKO<sup>2</sup>, O. V. KLIMENKO<sup>2</sup>

<sup>1</sup> O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup> P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

<sup>3</sup> Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine, Kyiv

## Clinical polymorphism of genetic enzymes deficiency of folic acid cycle

The genetic deficiency of folate cycle is common in the population genetic disease associated with a wide clinical phenotype, which covers infertility in men and women, heart and nervous system abnormalities during fetal development, autism spectrum disorders in children, autoimmune and allergic diseases in different periods of ontogeny, severe neurodegenerative and psychiatric injury, osteoporosis in postmenopausal women, atherosclerosis and associated cardio- and cerebrovascular catastrophes in the third part of life, as well as — oncological complications. It causes the large proportion of neurological and neuropsychiatric disorders. Violations of immunity may be the missing link of pathogenetic association between genetic damage and the development of a number of important clinical manifestations of primary deficiency of folate cycle, which justifies the need for further research in this direction.

**Key words:** deficiency of folate cycle, hyperhomocysteinemia, immunodeficiency.