

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.1.67>

## Ассоциация полиморфизмов A1298C и C677T гена MTHFR и уровень гомоцистеина у детей с артериальной гипертензией

А.В. Лукша

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №1. – С. 67-75.

## Association of A1298C and C677T polymorphisms of MTHFR gene and homocysteine level in children with arterial hypertension

A.V. Luksha

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(1):67-75.

---

### Резюме.

Цель – изучить распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов A1298C и C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и уровень гомоцистеина у детей с артериальной гипертензией (АГ). Материал и методы. Материалом для изучения частоты встречаемости однонуклеотидных замен A1298C и C677T в гене MTHFR послужили образцы геномной ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови 90 детей. Содержание гомоцистеина определяли в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентной детекцией.

Результаты. Выявлены достоверные различия в частоте встречаемости генотипов AA и AC полиморфного варианта A1298C гена MTHFR, генотипов CC и CT полиморфного локуса C677T гена MTHFR. Установлено, что у детей с высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД) и АГ уровень гомоцистеина статистически значимо выше по сравнению со здоровыми детьми. Наиболее высокий уровень Hcy наблюдался у детей с АГ с наличием генотипа 1298AC, у детей с высоким нормальным артериальным давлением – с генотипом 1298CC. При сравнении уровня Hcy внутри каждой из групп детей с точечной мутацией C677T в гене MTHFR не получено достоверных различий. Присутствие мутантного генотипа TT полиморфного варианта C677T гена MTHFR у детей с АГ ассоциировано с повышенной концентрацией гомоцистеина по сравнению с группой контроля. Установлено, что риск развития АГ повышен в 2,45 раза при наличии патологического генотипа 1298CC и возрастает в 1,9 раза при носительстве доминантной модели CC vs. CT/TT полиморфного варианта C677T среди пациентов с ВНАД. Заключение. Идентификация генотипов, аллелей риска полиморфных вариантов гена MTHFR и наличие гипергомоцистеинемии ассоциированы с повышенным риском развития артериальной гипертензии у детей.

*Ключевые слова:* однонуклеотидный полиморфизм, метилентетрагидрофолатредуктаза, гомоцистеин, артериальная гипертензия, дети.

### Abstract.

Objectives. To determine the distribution of genotypes and alleles frequency of polymorphic variants A1298C and C677T of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and the level of homocysteine in children with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The polymorphism of the above genes was studied using a real-time polymerase chain reaction (n=90). Blood plasma homocysteine was determined by high-pressure liquid chromatography.

Results. Significant differences in the frequency of occurrence of the AA and AC genotypes of the A1298C polymorphic variant of the MTHFR gene, CC and CT genotypes of the C677T of the MTHFR gene have been revealed. It has been established that in children with high normal blood pressure (HNBP) and AH, the level of homocysteine is statistically significantly higher compared to healthy children. The highest level of Hcy was observed in children with AH with the presence of the genotype 1298AC, in children with HNBP – with the pathological genotype 1298CC. When comparing the level of Hcy within each of the groups of children with the C677T mutation in the MTHFR gene, no significant

differences have been observed. The presence of the TT genotype of the polymorphic locus C677T of the MTHFR gene in children with AH is associated with the increased concentration of homocysteine compared with the control group. It has been established that the risk of developing AH is 2.45 times increased in the presence of the pathological genotype 1298CC and increases 1.9 times in the presence of the dominant CC vs. CT/TT polymorphic variant C677T among patients with HNBP.

Conclusions. Identification of genotypes, risk alleles of the MTHFR gene and the presence of hyperhomocysteinemia are associated with an increased risk of arterial hypertension development in children.

Keywords: *single-nucleotide polymorphism, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), homocysteine, arterial hypertension, children.*

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из широко распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящих к инвалидности и преждевременной смертности среди населения трудоспособного возраста [1-4]. В настоящее время серьезную обеспокоенность вызывает тенденция к увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости среди лиц молодого возраста, что делает проблему АГ весьма актуальной [4, 5].

Исследования последних лет демонстрируют несомненную роль в формировании АГ и ее осложнений генетических факторов [6]. Большое внимание в практике современных научных исследований уделяют идентификации полиморфных участков генов, мутации в которых повышают риск развития заболевания [5, 6]. Спектр генов-кандидатов, принимающих участие в реализации АГ, достаточно широк и включает группы генов, контролирующих различные метаболические и гомеостатические системы [7, 8]. Идентифицировано более 30 генов и около 1500 полиморфных вариантов системы регуляции уровня артериального давления, которые детерминируют фенотипическую разнообразность артериального давления [7].

Современные научные исследования демонстрируют данные о влиянии нарушений фолатного обмена в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [9-12]. Активно изучается роль в развитии АГ генетически обусловленной гипергомоцистеинемии (ННсу), связанной с геном метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) [13, 14]. Дефицит основных ферментов фолатного цикла (5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, метионинсинтазы-редуктазы, метионинсинтазы) является предрасполагающим фактором, способствующим повышению гомоцистеина (Нсу) в крови [15, 16].

MTHFR – внутриклеточный фермент, который является основным звеном в превращении Нсу в метионин [16, 17]. MTHFR катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, который используется для превращения Нсу в метионин ферментом метионин-синтазой [16-18]. Дефицит MTHFR, вызванный однонуклеотидными полиморфизмами, способствует развитию ННсу [16, 19].

Нуклеотидные замены в гене MTHFR являются причиной ННсу, что, в свою очередь, повышает риск развития АГ [12]. Известно около десяти полиморфных генетических локусов этого гена, обуславливающих изменение функциональной активности кодируемого им фермента. Наиболее изучаемыми полиморфными вариантами являются: C677T, представляющий собой однонуклеотидную замену цитозина на тимин в позиции 677 и полиморфизм A1298C – характеризующийся заменой аденина на цитозин в кодоне 1298.

Как известно, полиморфизм C677T в гене MTHFR наследуется по аутосомно-рецессивному типу и сопряжен с нарушением реметилирования Нсу и формированием гипергомоцистеинемии – одного из ключевых факторов риска прогрессирующей дисфункции эндотелия и артериальной гипертензии [20-22]. Носительство генотипов риска 677CT и 677TT гена MTHFR характеризуется снижением функциональной активности фермента, что приводит к ННсу и, как следствие, повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний [22-24]. Наличие патологической аллели T проявляется также снижением активности фермента, кодируемого данным геном до 30% от исходного [22].

Полиморфизм A1298C гена MTHFR связан с изменением биохимических свойств фермента относительно его нормального типа. Установлено, что наиболее выраженное снижение активности фермента наблюдается у лиц с мутантным генотипом 1298CC [12, 24].

Поэтому одним из активно изучаемых направлений в диагностике, лечении и профилактике АГ является идентификация полиморфных локусов генов, изменения нуклеотидной последовательности в которых повышают риск развития заболевания, что определяет актуальность исследования.

Цель исследования – изучить распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов A1298C и C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы и уровень гомоцистеина у детей с артериальной гипертензией.

### Материал и методы

На базе учреждения здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница» 5-го педиатрического отделения в период 2018-2021 гг. было обследовано 111 детей в возрасте от 14 до 18 лет, из них: мальчиков 77 (69,4%), девочек – 34 (30,6%). Медиана возраста обследуемых пациентов была равна 15,2 года (14,0-16,5). Обследование детей осуществлялось согласно отраслевым стандартам обследования и лечения детей с кардиоревматологической патологией в амбулаторно-поликлинических условиях (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь, № 156 от 30.09.2003).

Материалом для изучения частоты встречаемости однонуклеотидных замен A1298C и C677T в гене MTHFR послужили образцы геномной ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови 90 детей. Выделение геномной ДНК проводилось из образцов крови, набранных с использованием вакуумных систем с ЭДТА и комплекта реагентов для выделения ДНК из цельной крови методом магнитной сорбции, производства ООО «Синтол», РФ. Выявление каждого полиморфного варианта A1298C и C677T в гене MTHFR проводили с помощью соответствующего набора реактивов производства «Литех», РФ. Генотипирование изучаемых полиморфизмов проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени» посредством термоциклирующей системы Rotor Gene Q5 plex HRM (Qiagen, Германия) в соответствии с протоколами реакции фирм производителей к указанным полиморфизмам.

По результатам генотипирования дети были разделены на 3 группы. Группа 1 (n=39) – дети с эссенциальной (первичной) гипертензией (АГ), из них: 13 (33,3%) девочек и 26 мальчиков

(66,7%). Группа 2 (n=22) включала пациентов с высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД): 8 девочек (36,4%) и 14 мальчиков (63,6%). Группу сравнения (группа 3, n=29) составили условно здоровые дети из групп периодического диспансерного наблюдения (дети I-II группы здоровья, без острых респираторных заболеваний в течение месяца перед обследованием, не имеющих в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, с соответствующими возрастными массо-ростовыми показателями), из которых 11 (37,9%) девочек и 18 мальчиков (62,1%).

С помощью онлайн-калькулятора произведен расчет соответствия распределения генотипов и аллелей в выборке детей равновесию Харди-Вайнберга. Значение  $p > 0,05$ , полученное в результате анализа (A1298C –  $\chi^2 = 2,85$ ,  $p = 0,2$ ; C677T –  $\chi^2 = 2,60$ ,  $p = 0,2$ ), соответствует выполнению условий данного равновесия и позволяет интерпретировать результаты, полученные при обследовании данной выборки.

Содержание гомоцистеина определяли в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентной детекцией (ВЭЖХ) по методике В.М. Gilfix [25] в модификации А. В. Наумова с соавторами [26].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 10.0.

### Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены данные средних величин показателей холтеровского мониторинга артериального давления в зависимости от нозологической принадлежности обследованных детей.

При статистическом анализе данных, представленных в таблице 1, получены статистически значимые различия в показателях холтеровского мониторинга артериального давления между пациентами группы 1 и группы 2. Установлено, что среди детей с АГ, средний уровень САД / ДАД ( $p \leq 0,001$ ), гипертонический индекс САД / ДАД ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,02$ ) характеризуются более высокими показателями по сравнению с пациентами с ВНАД. Аналогичная закономерность прослеживается при сравнении детей с артериальной гипертензией и группой сравнения. Статистически достоверных различий между группой 2 и группой 3 не установлено ( $p > 0,05$ ).

При определении уровня Hcy в плазме крови у детей были получены статистически достовер-

Таблица 1 – Средние величины показателей холтеровского мониторирования артериального давления обследованных детей в зависимости от нозологического распределения

Показатель	Группа 1 (n=51)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	p
Среднее САД, мм рт. ст.	132,7 (125,6; 135,9)	122,5 (116,4; 128,9)	120,1 (118,9; 124,6)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,04$ $p_{2-3} > 0,05$
Среднее ДАД, мм рт. ст.	76,2 (72,6; 80,6)	70,8 (66,1; 74,3)	69,2 (68,7; 70,0)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,04$ $p_{2-3} > 0,05$
Гипертонический индекс времени САД, %	61,1 (33,7; 75,0)	25,9 (7,7; 43,7)	14,7 (13,4; 22,4)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,007$ $p_{2-3} > 0,05$
Гипертонический индекс времени ДАД, %	31,8 (15,9; 52,2)	16,1 (9,6; 24,2)	10,0 (8,0; 11,0)	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

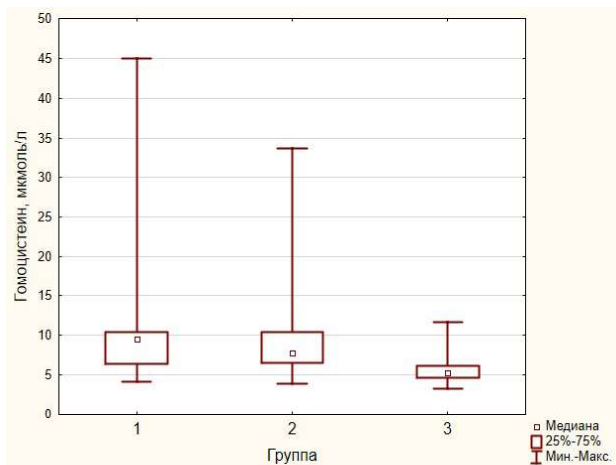


Рисунок – Уровень гомоцистеина в плазме крови у обследованных детей

ные различия между группами обследуемых пациентов (рис.).

Медиана уровня Нсу у детей с АГ составила 9,49 (6,44; 10,36) мкмоль/л, у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением – 7,76 (6,47; 10,35) мкмоль/л, у детей из группы сравнения – 5,26 (4,62; 6,17) мкмоль/л ( $p_{1-3} < 0,001$ ;  $p_{2-3} < 0,001$ ). Статистически достоверных различий в концентрации гомоцистеина между группой 1 и группой 2 не установлено ( $p > 0,05$ ).

По результатам генотипирования полиморфизма А1298С гена МТНFR у обследуемых детей (n=90), установлено, что в 44,4% случаев встречался гомозиготный генотип 1298АА, гетерозиготный генотип 1298АС – в 50,0%, носителями мутантного генотипа 1298СС были 5,6% детей. Генотип 1298АС и 1298АА в отличие от генотипа 1298СС встречались чаще ( $p = 0,02$  и

$p = 0,04$  соответственно). Носителями аллели 1298А являлись 69,4% детей, аллели 1298С – 30,6% ( $p < 0,001$ ).

При генотипировании полиморфного локуса С677Т гена МТНFR у пациентов (n=90) установлено, что гомозиготный генотип СС выявлен у 42,2% детей, у 51,1% – генотип СТ, у 6,7% детей – мутантный генотип ТТ. Генотипы 677СС и 677СТ в отличие от генотипа риска 677ТТ встречались чаще ( $p = 0,04$ ,  $p = 0,02$  соответственно). Частота аллели С составила 67,8%, аллели Т – 32,2% ( $p = 0,0000$ ).

В таблице 2 представлены результаты молекулярно-генетического обследования детей по полиморфным локусам изучаемых генов в зависимости от нозологической принадлежности.

Согласно данным в таблице 2, в группе детей с АГ достоверно чаще встречался генотип АА, по сравнению с группой 3 ( $\chi^2 = 3,51$ ;  $p = 0,05$ ). Генотип АС встречался чаще среди здоровых детей по сравнению с группой 1 ( $\chi^2 = 6,20$ ;  $p = 0,01$ ). Генотип СС у детей с АГ и ВНАД по сравнению с пациентами группы сравнения статистически не различался ( $p > 0,05$ ).

При анализе распределения частот генотипов между пациентами каждой группы установили статистически значимое преобладание генотипа АА в группе детей с АГ ( $\chi^2 = 19,50$ ;  $p < 0,001$ ), АА и АС – в группе 2 ( $\chi^2 = 7,33$ ;  $p = 0,007$ ), гетерозиготного генотипа АС среди здоровых детей ( $\chi^2 = 30,53$ ;  $p < 0,001$ ) по сравнению с мутантным генотипом СС.

Распределение аллелей между пациентами сформированных групп показало достоверное преобладание аллели А по сравнению с аллелью С полиморфного варианта А1298С гена МТНFR ( $p < 0,001$ ).

Таблица 2 – Распределение генотипов и аллелей полиморфных локусов изучаемых генов в зависимости от нозологической принадлежности

Генотип, аллель	Группа 1, n=39	Группа 2, n=22	Группа 3, n=29	p	
<i>MTHFR A1298C</i>					
AA	21 (53,8%)*#	10 (45,5%)#	9 (31,0%)#	p <sub>1-2</sub> p <sub>1-3</sub> p <sub>2-3</sub>	>0,05 =0,05 >0,05
AC	15 (38,5%)*	10 (45,5%)#	20 (69,0%)#	p <sub>1-2</sub> p <sub>1-3</sub> p <sub>2-3</sub>	>0,05 =0,01 >0,05
CC	3 (7,7%)	2 (9,0%)	0 (0,0%)	>0,05	
Аллель А	57 (73,1%)	30 (68,2%)	38 (65,5%)	>0,05	
Аллель С	21 (26,9%)	14 (31,8%)	20 (34,5%)	>0,05	
<i>MTHFR C677T</i>					
CC	16 (41,0%)##	13 (59,1%)*##	9 (31,0%)##	p <sub>1-2</sub> p <sub>1-3</sub> p <sub>2-3</sub>	>0,05 >0,05 =0,04
CT	22 (56,4%)##	10 (27,3%)*	18 (62,1%)##	p <sub>1-2</sub> p <sub>1-3</sub> p <sub>2-3</sub>	=0,02 >0,05 =0,01
TT	1 (2,6%)	3 (13,6%)	2 (6,9%)	>0,05	
Аллель С	54 (69,2%)	32 (72,7%)	36 (62,1%)	>0,05	
Аллель Т	24 (30,8%)	12 (27,3%)	22 (37,9%)	>0,05	

Примечание: \* – статистически значимые различия при сравнении с группой 3 (p<0,05); # – статистически значимые различия при сравнении внутри группы с генотипом 1298CC гена MTHFR; ## – статистически значимые различия при сравнении внутри группы с генотипом 677TT гена MTHFR.

Учитывая распространенность генотипов и аллелей полиморфного локуса A1298C гена MTHFR среди обследуемых детей, был проведен расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом относительного риска развития АГ у детей в зависимости от полиморфного варианта гена. Установлено, что среди обследуемых детей пациенты-носители патологического генотипа 1298CC имели в 2,45 раза (95% ДИ 1,74-3,43) выше риск развития артериальной гипертензии, в то же время присутствие рецессивного варианта модели AA/AC vs. CC в генотипе (OR=0,40; 95% ДИ 0,29-0,57) снижает риск развития артериальной гипертензии у детей с высоким нормальным артериальным давлением.

По результатам статистического анализа установлено преобладание генотипа 677CC в группе детей с высоким нормальным артериальным давлением по сравнению с группой сравнения (p=0,04). Гетерозиготный генотип 677CT достоверно чаще встречался в группе детей с АГ по сравнению с группой 2 (p=0,02). Мутантный

генотип CC статистически не различался среди обследованных детей (p>0,05).

Распределение частот генотипов и аллелей между пациентами каждой группы установило наибольшую встречаемость генотипа СТ в группе детей с АГ ( $\chi^2=27,19$ ; p<0,001), CC – в группе 2 ( $\chi^2=9,82$ ; p=0,002), гетерозиготного генотипа СТ среди здоровых детей ( $\chi^2=19,54$ ; p<0,001) по сравнению с мутантным генотипом 677TT, а также преобладание аллели С по сравнению с аллелью Т полиморфного маркера C677T (p<0,001).

При оценке относительного риска с 95% доверительным интервалом установлено, что среди детей с высоким нормальным давлением носительство доминантного варианта аллели CC vs. СТ/ТТ в 1,9 раза (95% ДИ 1,0-3,62) увеличивает риск развития артериальной гипертензии, в то же время присутствие генотипа СТ (OR=0,42; 95% ДИ 0,19-0,90) снижает риск развития артериальной гипертензии.

В таблице 3 представлены результаты определения уровня Нсу в зависимости от геноти-

Таблица 3 – Уровень гомоцистеина в зависимости от генотипирования полиморфных вариантов изучаемых генов

Генотип, аллель	Группа 1, n=39	Группа 2, n=22	Группа 3, n=29	p	
<i>MTHFR A1298C</i>					
<i>AA</i>	9,04 (7,05; 9,78)	8,36 (5,55; 11,98)	5,33 (4,62; 6,42)	$p_{1-2}$ $p_{1-3}$ $p_{2-3}$	>0,05 =0,02 >0,05
<i>AC</i>	9,83 (7,00; 13,04)	8,28 (6,47; 10,15)	5,26 (4,66; 6,13)	$p_{1-2}$ $p_{1-3}$ $p_{2-3}$	>0,05 <0,001 <0,001
<i>CC</i>	6,67 (5,39; 10,47)	12,89 (12,09; 13,68)	–	$p_{1-2}$ $p_{1-3}$ $p_{2-3}$	>0,05 – –
<i>Аллель А</i>	9,04 (7,05; 9,78)	8,36 (5,55; 11,98)	5,33 (4,62; 6,42)	$p_{1-2}$ $p_{1-3}$ $p_{2-3}$	>0,05 <0,001 <0,001
<i>Аллель С</i>	6,67 (5,39; 10,47)	12,89 (12,09; 13,68)	5,26 (4,66; 6,13)	$p_{1-2}$ $p_{1-3}$ $p_{2-3}$	>0,05 <0,001 <0,001
<i>MTHFR C677T</i>					
<i>CC</i>	8,99 (6,54; 10,35)	7,55 (6,40; 10,15)	4,67 (3,60; 5,00)	$p_{1-2}$ $p_{1-3}$ $p_{2-3}$	>0,05 <0,001 =0,001
<i>CT</i>	9,13 (7,00; 9,83)	10,43 (7,76; 12,09)	5,78 (5,29; 7,16)	$p_{1-2}$ $p_{1-3}$ $p_{2-3}$	>0,05 <0,001 =0,01
<i>TT</i>	10,20 (10,20; 10,20)	8,97 (8,96; 33,65)	4,68 (4,62; 4,74)	$p_{1-2}$ $p_{1-3}$ $p_{2-3}$	>0,05 <0,001 >0,05
<i>Аллель С</i>	8,99 (6,54; 10,35)	7,55 (6,40; 10,15)	4,67 (3,60; 5,00)	$p_{1-2}$ $p_{1-3}$ $p_{2-3}$	>0,05 <0,001 <0,001
<i>Аллель Т</i>	10,20 (10,20; 10,20)	8,97 (8,96; 33,65)	4,68 (4,62; 4,74)	$p_{1-2}$ $p_{1-3}$ $p_{2-3}$	>0,05 <0,001 <0,001

пирования полиморфных вариантов A1298C и C677T гена MTHFR.

Учитывая, что уровень гомоцистеина у детей с АГ и у пациентов с ВНАД был статистически выше, чем у здоровых детей (рис.), при сравнении концентрации Нсу внутри каждой из обследуемых групп в зависимости от распределения генотипов и аллелей изучаемых генов было установлено, что среди группы детей с АГ носители генотипа 1298AC имели более высокий уровень Нсу по сравнению к мутантному генотипу 1298CC ( $p=0,02$ ). Наиболее высокий уровень гомоцистеина наблюдался у детей с ВНАД с патологическим генотипом 1298CC ( $p=0,04$ ). Среди здоровых детей уровень Нсу в зависимости от генотипов и аллелей не различался ( $p>0,05$ ).

При сравнении уровня Нсу внутри каждой из групп детей с точечной мутацией C677T в гене MTHFR не получено достоверных различий. Присутствие мутантного генотипа TT полиморфного варианта C677T гена MTHFR у детей с АГ ассоциировано с повышенной концентрацией гомоцистеина по сравнению с группой контроля.

### Заключение

По результатам генотипирования установлена частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфных маркеров A1298C и C677T гена MTHFR у детей с артериальной гипертензией, с высоким нормальным артериальным давлением и среди здоровых детей.

В указанных группах выявлены достоверные различия в частоте встречаемости генотипов АА и АС полиморфного локуса А1298С гена МТНFR, генотипов СС и СТ полиморфизма С677Т гена МТНFR.

У детей с высоким нормальным артериальным давлением и артериальной гипертензией уровень гомоцистеина статистически достоверно выше по сравнению с контрольной группой детей.

Наиболее высокий уровень Нсу наблюдался у детей с АГ с наличием генотипа 1298АС, у детей с высоким нормальным артериальным давлением – с патологическим генотипом 1298СС. При сравнении уровня Нсу внутри каждой из групп детей с точечной мутацией С677Т в гене МТНFR не получено достоверных различий. Присутствие мутантного генотипа ТТ полиморфного варианта С677Т гена МТНFR у детей с АГ ассоциировано с повышенной концентрацией гомоцистеина по сравнению с группой контроля.

Риск развития артериальной гипертензии повышен в 2,45 раза при наличии патологического генотипа 1298СС и возрастает в 1,9 раза при носительстве доминантной модели СС vs. СТ/ТТ полиморфного варианта С677Т среди пациентов с высоким нормальным артериальным давлением.

Идентификация генотипов, аллелей риска полиморфных вариантов гена МТНFR, ассоциированных с гипергомоцистеинемией, сможет улучшить качество выявления детей с высокой вероятностью развития эссенциальной [первичной] гипертензии, будет способствовать проведению дифференцированной терапии таких пациентов, что позволит своевременно снизить прогрессирование заболевания, уменьшить частоту госпитализаций и вероятность поражения органов-мишеней в будущем.

## Литература

- Hypertension in children and adolescents / G. de Simone [et al.] // *Eur. Heart J.* 2022 Sep. Vol. 43, N 35. P. 3290–3301.
- How to Apply European and American Guidelines on High Blood Pressure in Children and Adolescents. A Position Paper Endorsed by the Italian Society of Hypertension and the Italian Society of Pediatrics / S. Genovesi [et al.] // *High Blood Press Cardiovasc. Prev.* 2020 Jun. Vol. 27, N 3. P. 183–193.
- 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescent / E. Lurbe [et al.] // *J. Hypertens.* 2016 Oct. Vol. 34, N 10. P. 1887–1920.
- Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children / D. M. Rabi [et al.] // *Can. J. Cardiol.* 2020 May. Vol. 36, N 5. P. 596–624.
- Ватутин, Н. Т. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста / Н. Т. Ватутин, Е. В. Складная // *Арх. внутр. медицины.* 2017. Т. 7, № 1. С. 30–34.
- Wang, Y. Genome-Wide Association Studies of Hypertension and Several Other Cardiovascular Diseases / Y. Wang, J. G. Wang // *Pulse (Basel).* 2019 Apr. Vol. 6, N 3/4. P. 169–186.
- Елькина, А. Ю. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии / А. Ю. Елькина, Н. С. Акимова, Ю. Г. Шварц // *Рос. кардиол. журн.* 2021. Т. 26, № 1S. С. 41–43.
- Кох, Н. В. Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакологические подходы / Н. В. Кох, А. А. Слепухина, Г. И. Лифшиц // *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2015. № 2. С. 4–8.
- Association of МТНFR С677Т and А1298С gene polymorphisms with hypertension / A. Alghasham [et al.] // *Int. J. Health Sci. (Qassim).* 2012 Jan. Vol. 6, N 1. P. 3–11.
- Association of МТНFR Polymorphisms with H-Type Hypertension: A Systemic Review and Network Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy / Y. Kong [et al.] // *Int. J. Hypertens.* 2022 Mar. Vol. 2022. P. 1–7.
- Association between МТНFR Polymorphisms and the Risk of Essential Hypertension: An Updated Meta-analysis / H. Meng [et al.] // *Front Genet.* 2021 Nov. Vol. 12. 698590.
- Association between methylenetetrahydrofolate reductase (МТНFR) С677Т/А1298С polymorphisms and essential hypertension: a systematic review and meta-analysis / Y. L. Wu [et al.] // *Metabolism.* 2014 Dec. Vol. 63, N 12. P. 1503–1511.
- Артериальная гипертензия и полиморфизм С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы / О. С. Павлова [и др.] // *Кардиология.* 2018. Т. 58, № 10. С. 5–11.
- A Meta-Analysis of Folic Acid in Combination with Anti-Hypertension Drugs in Patients with Hypertension and Hyperhomocysteinemia / W. W. Wang [et al.] // *Front. Pharmacol.* 2017 Aug. Vol. 8. Art. 585.
- Изменчивость генов фолатного цикла у детей с эссенциальной артериальной гипертензией / В. В. Долгих [и др.] // *Acta Biomed. Scientifica.* 2012. № 2. С. 26–29.
- Наумов, А. В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы / А. В. Наумов. – Минск : Проф. изд., 2013. 312 с.
- Наумов, А. В. Три пути реметилирования гомоцистеина / А. В. Наумов, И. В. Данильчик, Ю. В. Сарана // *Журн. ГрГМУ.* 2016. № 2. С. 27–32.
- Донников, А. Е. Фармакогенетический подход при профилактике фолатного дефицита. L-5-метилтетрагидрофолат или фолиевая кислота? / А. Е. Донников // *Акушерство и гинекология.* 2015. № 10. С. 11–18.
- Роль полиморфизмов генов фолатного цикла в развитии периферического атеросклероза в этнических группах Республики Адыгея / И. В. Смольков [и др.] // *Вестн. Адыгейского гос. ун-та. Сер. 4, Естеств.-мат. и техн. науки.* 2017. № 1. С. 72–80.
- Полиморфизм генов II, V факторов свертывания крови и метилентетрагидрофолатредуктазы у больных с диабетической нефропатией: распространенность, клиниче-

- ское и прогностическое значение / О. Ф. Сибирева [и др.] // Сахар. диабет. 2010. Т. 13, № 1. С. 6–9.
21. Homocysteine Metabolism Gene Polymorphisms (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G) Jointly Elevate the Risk of Folate Deficiency / W. X. Li [et al.] // Nutrients. 2015 Aug. Vol. 7, N 8. P. 6670–6687.
  22. Кох, Н. В. Фолатный цикл: обзор и практические рекомендации по интерпретации генетических тестов / Н. В. Кох, А. А. Слепихина, Г. И. Лифшиц // Мед. генетика. 2015. Т. 14, № 11. С. 3–8.
  23. Козилова, Н. А. Вклад полиморфизма генов AGT, GNB3, MTHFR, MTRR, APOE, PPAR $\alpha$  в развитие маскированной артериальной гипертензии у пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска / Н. А. Козилова, А. И. Чернявина // Альм. клин. мед. 2021. Т. 49, № 2. С. 142–148.
  24. Клинический полиморфизм генетического дефицита энзимов цикла фолиевой кислоты / Д. В. Мальцев [и др.] // Укр. неврол. журн. 2016. № 2. С. 7–16.
  25. Giflix, B. M. Novel reductant for determination of total plasma homocystein / B. M. Gilfix, D. W. Blank, D. S. Rosenblatt // Clin. Chem. 1997 Apr. Vol. 43, N 4. P. 687–688.
  26. Наумов, А. В. Определение гомоцистеина методом ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией в микрообъемах биологических жидкостей / А. В. Наумов, Е. М. Дорошенко // Аналитика РБ – 2010 : сб. тез. докл. респ. науч. конф. по аналит. химии с междунар. участием «Аналитика РБ – 2010», Минск, Беларусь, 14–15 мая 2010 г. / отв. за вып. В. В. Егоров, А. Л. Гулевич, В. А. Назаров. Минск, 2010. С. 138.

Поступила 31.01.2023 г.

Принята в печать 23.02.2023 г.

## References

1. de Simone G, Mancusi C, Hanssen H, Genovesi S, Lurbe E, Parati G, et al. Hypertension in children and adolescents. Eur Heart J. 2022 Sep;43(35):3290-3301. doi: 10.1093/eurheartj/ehac328
2. Genovesi S, Parati G, Giussani M, Bona G, Fava C, Maffei C, et al. How to Apply European and American Guidelines on High Blood Pressure in Children and Adolescents. A Position Paper Endorsed by the Italian Society of Hypertension and the Italian Society of Pediatrics. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020 Jun;27(3):183-193. doi: 10.1007/s40292-020-00369-y
3. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescent. J Hypertens. 2016 Oct;34(10):1887-920. doi: 10.1097/HJH.0000000000001039
4. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M, Ahmed SB, Dumanski SM, et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. Can J Cardiol. 2020 May;36(5):596-624. doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.086
5. Vatutin NT, Sklyannaya EV. Prevalence of arterial hypertension and risk factors in young adults. Arkh Vnutr Meditsiny. 2017;7(1):30-4. (In Russ.)
6. Wang Y, Wang JG. Genome-Wide Association Studies of Hypertension and Several Other Cardiovascular Diseases. Pulse (Basel). 2019 Apr;6(3-4):169-186. doi: 10.1159/000496150
7. Elkina AY, Akimova NS, Shvarts YuG. Polymorphic variants of angiotensin-converting enzyme, angiotensinogen, angiotensin receptor type I gene as genetic predictors of arterial hypertension development. Ros Kardiolog Zhurn. 2021;26(1S):41-3. (In Russ.)
8. Kokh NV, Slepukhina AA, Lifshits GI. Arterial hypertension: molecular genetic and pharmacological approaches. Farmakogenetika Farmakogenomika. 2015;(2):4-8. (In Russ.)
9. Alghasham A, Settin AA, Ali A, Dowaidar M, Ismail H. Association of MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms with hypertension. Int J Health Sci (Qassim). 2012 Jan;6(1):3-11. doi: 10.12816/0005968
10. Kong Y, Zheng J, Li L, Lu L, Wan J. Association of MTHFR Polymorphisms with H-Type Hypertension: A Systemic Review and Network Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy. Int J Hypertens. 2022 Mar;2022;1-7. doi: 10.1155/2022/2861444
11. Meng H, Huang S, Yang Y, He X, Fei L, Xing Y. Association between MTHFR Polymorphisms and the Risk of Essential Hypertension: An Updated Meta-analysis. Front Genet. 2021 Nov;12:698590. doi: 10.3389/fgene.2021.698590
12. Wu YL, Hu CY, Lu SS, Gong FF, Feng F, Qian ZZ, et al. Association between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T/A1298C polymorphisms and essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. Metabolism. 2014 Dec;63(12):1503-11. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.001
13. Pavlova OS, Ogurtsova SE, Liventseva MM, Korobko IYu, Mrochek AG. Arterial hypertension and the C677T polymorphism of the methylene tetrahydrofolate reductase gene. Kardiologiya. 2018;58(1): 5-11. (In Russ.)
14. Wang WW, Wang XS, Zhang ZR, He JC, Xie CL. A Meta-Analysis of Folic Acid in Combination with Anti-Hypertension Drugs in Patients with Hypertension and Hyperhomocysteinemia. Front Pharmacol. 2017 Aug;8:585. doi: 10.3389/fphar.2017.00585
15. Dolgikh VV, Bolshakova SE, Filippov ES, Gomellya MV. Variability of folate cycle genes in children with essential arterial hypertension. Acta Biomed Scientifica. 2012;(2):26-9. (In Russ.)
16. Naumov AV. Homocysteine. Medico-biological problems. Minsk, RB: Prof izd; 2013. 312 p. (In Russ.)
17. Naumov AV, Danilchik IV, Sarana YuV. Three pathways of homocysteine remethylation. Zhurn GrGMU. 2016;(2):27-32. (In Russ.)
18. Donnikov AE. A pharmacogenetic approach in the prevention of folate deficiency. L-5-methyltetrahydrofolate or folic acid? Akusherstvo Ginekologiya. 2015;(10):11-8. (In Russ.)
19. Smolkov IV, Tuguz AR, Shumilov DS, Kushu LT, Muzhenya DV, Ashkanova TM, i dr. The role of folate cycle gene polymorphisms in the development of peripheral atherosclerosis in ethnic groups of the Republic of Adygea.



- Vestn Adygeiskogo Gos Un-ta Ser 4, Estestv-Mat Tekhn Nauki. 2017;(1):72-80. (In Russ.)
20. Sibireva OF, Khitinskaya EYu, Kalyuzhin VV, Sazonov AE, Ivanchuk II, Grankina VYu. Polymorphism of genes of II, V clotting factors and methylentetrahydrofolate reductase in patients with diabetic nephropathy: prevalence, clinical and prognostic significance. Sakhar Diabet. 2010;13(1):6-9. (In Russ.)
  21. Li WX, Dai SX, Zheng JJ, Liu JQ, Huang JF. Homocysteine Metabolism Gene Polymorphisms (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G) Jointly Elevate the Risk of Folate Deficiency. Nutrients. 2015 Aug 10;7(8):6670-87. doi: 10.3390/nu7085303
  22. Kokh NV, Slepukhina AA, Lifshits GI. The folate cycle: a review and practical guidelines for the interpretation of genetic tests. Med Genetika. 2015;14(11):3-8. (In Russ.)
  23. Koziolova NA, Chernyavina AI. Contribution of AGT, GNB3, MTHFR, MTRR, APOE, PPAR $\alpha$  gene polymorphisms to the development of masked arterial hypertension in low and moderate cardiovascular risk patients. Al'm Klin Med. 2021;49(2):142-8. (In Russ.)
  24. Maltsev DV, Natrus LV, Chuprikov AP, Golovchenko YuI, Kirillova LG, Asaulenko EI, i dr. Clinical polymorphism of genetic deficiency of folic acid cycle enzymes. Ukr Nevrol Zhurn. 2016;(2):7-16. (In Russ.)
  25. Giflix BM, Blank DW, Rosenblatt DS. Novel reductant for determination of total plasma homocystein. Clin Chem. 1997 Apr;43(4):687-8.
  26. Naumov AV, Doroshenko EM. Determination of homocysteine by HPLC with precolumn derivatization in microvolumes of biological fluids. V: Egorov VV, Gulevich AL, Nazarov VA, otv za vyp. Analitika RB – 2010: sb tez dokl resp nauch. konf po analit khimii s mezhdunar uchastiem "Analitika RB – 2010", Minsk, Belarus', 14–15 maya 2010 g. Minsk, RB; 2010.P. 138. (In Russ.)

*Submitted 31.01.2023*

*Accepted 23.02.2023*

**Сведения об авторах:**

А.В. Лукша – ассистент 1-й кафедры детских болезней, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-3605-4495>,  
e-mail: [drluksha@mail.ru](mailto:drluksha@mail.ru) – Лукша Александр Викторович.

**Information about authors:**

A.V. Luksha – lecturer of the Chair of Children's Diseases No.1, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-3605-4495>,  
e-mail: [drluksha@mail.ru](mailto:drluksha@mail.ru) – Alexander V. Luksha.