

УДК 612–092.12

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ ПРИ НОСИТЕЛЬСТВЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО МЕТАБОЛИЗМА

Строзенко Людмила Анатольевна

Доктор медицинских наук, профессор, начальник управления подготовки кадров высшей квалификации по программам ординатуры и трудоустройства выпускников. Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России. Барнаул, Россия. E-mail: strozen@mail.ru

Лобанов Юрий Федорович

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой. Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России. Барнаул, Россия. E-mail: ped2@agmu.ru

QUALITY OF LIFE INDICATORS FOR ADOLESCENTS WITH CARRIAGE OF POLYMORPHIC VARIANTS OF FOLATE METABOLISM GENES

Strozenko Lyudmila Anatolevna

Doctor honey. sciences, prof. Department of propaedeutics of childhood diseases. Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Barnaul, Russia. E-mail: strozen@mail.ru

Lobanov Yuri Fedorovich

Doctor honey, sciences, prof., head. Department of Propaedeutics of Children's Diseases. Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Barnaul, Russia. E-mail: ped2@mail.ru

Следует цитировать / Citation:

Строзенко Л. А., Лобанов Ю. Ф. Показатели качества жизни подростков при носительстве полиморфных вариантов генов фолатного метаболизма // *Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта.* 2019. № 5 (16). С. 84–89. URL: <http://journal.asu.ru/index.php/zosh>

Strozenko L., Lobanov Yu. F. Quality of life indicators for adolescents with carriage of polymorphic variants of folate metabolism genes. *Health, Physical Culture and Sports.* 2019, 5 (16), pp. 84–89. URL: <http://journal.asu.ru/index.php/zosh>.

Поступило в редакцию / Submitted 10.10.2019

Принято к публикации / Accepted 25.11.2019

Аннотация. Параметры качества жизни дают необходимую информацию, выходящую за рамки клинических симптомов, и отражают полную картину состояния здоровья подростков. Учет особенностей параметров качества жизни подростков при носительстве полиморфных вариантов генов фолатного метаболизма важен для профилактики отдаленных негатив-

ных последствий (депрессий, когнитивных нарушений, психоэмоциональной лабильности). В исследование включено 762 подростка в возрасте 15–16 лет. Оценку показателей качества жизни (КЖ) проводили с использованием русской версии общего опросника PedsQL 4.0 — диапазон от 13 до 18 лет (самооценка). Определение аллельных вариантов генов фолатного метаболизма осуществлялось в лаборатории молекулярной генетики. Определено, что у девочек частота носительства полиморфизма A2756G гена *MTHFR* в гомозиготном состоянии и полиморфизма A66G гена *MTRR* в гетерозиготном состоянии значимо выше, чем у мальчиков. Половые особенности показателей КЖ установлены у носителей аллелей T 677 и C677 гена *MTHFR*. Сглаживание половых различий в показателях КЖ выявлено у подростков с наличием генотипа 677 TT гена *MTHFR* и аллеля C 1298 гена *MTHFR*, можно трактовать как следствие негативного влияния на КЖ. С целью профилактики отдаленных негативных последствий (депрессий, эмоциональной лабильности, когнитивных нарушений, психических заболеваний, тромбозов) необходимо осуществлять исследование параметров КЖ подростков с определением полиморфных замен в генах фолатного для своевременного проведения фолатно-витаминной коррекции и улучшения показателей качества жизни.

Ключевые слова: качество жизни, полиморфные варианты генов, фолатный метаболизм, фермент метилентетрагидрофолатредуктаза, подростки.

Abstract. Quality of life parameters provide the necessary information that goes beyond the scope of clinical symptoms and reflect the full picture of adolescent health status. Taking into account the characteristics of the quality of life of adolescents with the carriage of polymorphic variants of folate metabolism genes is important for the prevention of long-term negative consequences (depression, cognitive impairment, psycho-emotional lability). The study included 762 adolescents aged 15–16 years. Quality of life (QOL) indicators were assessed using the Russian version of the general PedsQL 4.0 questionnaire — range from 13 to 18 years (self-assessment). Determination of allelic variants of folate metabolism genes was carried out in the molecular genetics laboratory. It was determined that in girls the frequency of carriage of the A2756G polymorphism of the *MTHFR* gene in the homozygous state and the A66G polymorphism of the *MTRR* gene in the heterozygous state is significantly higher than in boys. Sexual characteristics of QOL parameters were found in carriers of the T677 and C677 alleles of the *MTHFR* gene. Smoothing of gender differences in QOL indices was revealed in adolescents with the presence of the 677 TT genotype of the *MTHFR* gene and the C 1298 allele of the *MTHFR* gene, which can be interpreted as a consequence of the negative effect on QOL. In order to prevent long-term negative consequences (depression, emotional lability, cognitive impairment, mental illness, thrombosis), it is necessary to study the quality of life parameters of adolescents with the determination of polymorphic replacements in folate genes for timely folate-vitamin correction and improvement of quality of life.

Keywords: quality of life, polymorphic variants of genes, folate metabolism, enzyme methylenetetrahydrofolate reductase, adolescents.

Введение. Качество жизни (КЖ) является одним из показателей, объединяющих в себе сведения об главных составляющих благополучия человека: физической, психологической, социальной и духовной. Изначально понятие «качество жизни» рассматривалось в рамках социально-экономического явления и определяло уровень жиз-

ни населения, отдельных слоев населения [1, с. 10–11]. С развитием социологии понятие КЖ приобрело научный статус, а в последующем превратилось в междисциплинарное научное направление, так как охватывало все сферы жизнедеятельности человека [2, с. 6–8].

В настоящее время опубликовано много работ, посвященных анализу нарушений об-

мена метионина и полиморфным вариантам генов фолатного цикла. Установлено, что дефицит фолиевой кислоты и снижение ее транспорта в центральную нервную систему приводят к нарушению когнитивных реакций, возникновению напряженных ситуаций в поведении ребенка, психоэмоциональной лабильности, депрессии [3, с. 88–89; 4, с. 127–128; 5, с.14–15].

Поэтому исследование влияния полиморфизма генов фолатного цикла на качество жизни подростков является важным дополнением к показателям клинического статуса, дает более полную картину здоровья подростков и, в определенных ситуациях, необходимо для разработки индивидуальных профилактических и реабилитационных программ [6, с. 23–24; 7, с. 4–5; 8, с. 218].

Цель исследования: изучить показатели качества жизни подростков при носительстве полиморфных вариантов генов фолатного метаболизма.

Материалы и методы исследования: исследование проводилось на базе средних образовательных учреждений Барнаула, в него включено 762 подростка (412 мальчиков и 350 девочек) в возрасте 15–16 лет. Оценку показателей качества жизни проводили с использованием русской версии общего опросника PedsQL 4.0 — диапазон от 13 до 18 лет (самооценка). Процедура перекодирования полученных результатов анкетирования в баллы КЖ была выполнена в лаборатории социальной педиатрии и качества жизни ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ (Москва).

Молекулярно-генетический анализ проводился в лаборатории Алтайского краевого диагностического центра Барнаула. В основе анализа лежит метод аллель-специфической полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени (Real-Time PCR) с использованием конкурирующих TagMan зондов.

Проведено генетическое исследование четырех полиморфных вариантов генов, ассоциированных с нарушениями фолатного метаболизма: гена метилентетрагидрофола-

тредуктазы *MTHFR* (A223VC677T, rs1801133); гена метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (E429AA1298C, rs1801131); гена *MTR* (B12-зависимая метионин-синтаза) (A2756G, rs1805087); гена *MTRR* (метионин-синтаза редуктаза) (A66G, rs1801394).

Условия проведения исследования соответствовали стандартам локального Биоэтического комитета при Алтайском государственном медицинском университете и Правилам клинической практики в РФ, утвержденными Приказом МЗ РФ от 19.06.2003 № 266. Перед началом опроса родителями респондентов было подписано информированное согласие на участие в обследовании.

Обработка полученных результатов проводилась при использовании программы STATISTICA 10.0 (StatSoftInc., США). Для оценки нормальности эмпирических распределений использовали критерий W-тест Шапиро-Уилка. Статистически значимыми (p) принимались различия при $p < 0,05$. Двусторонний точный критерий Фишера (ТКФ), критерий Пирсона применялись для расчета распространенности аллелей и генотипов. Использовали непараметрический критерий — U (Манна-Уитни) для оценки различий между двумя группами.

Полученные результаты и их обсуждение

Половые особенности показателей КЖ и носительство полиморфных вариантов генов фолатного метаболизма исследованы у 762 подростков (412 мальчиков и 350 девочек) в возрасте 15–16 лет, проживающих в Барнауле.

Определено, что у девочек-подростков частота встречаемости гомозиготного варианта минорного аллеля гена 2756 GG *MTR* (10,8% против 7,5% у мальчиков, $p = 0,012$) и гетерозиготного полиморфного варианта гена 66 AG *MTRR* (33,7% против 24,0% у мальчиков; $p = 0,037$) значимо выше, чем у мальчиков-подростков. Частоты остальных исследованных полиморфизмов были равнозначными.

При изучении половых особенностей параметров КЖ у здоровых подростков определено, что самые высокие значения показателей по всем шкалам опросника наблюдались у мальчиков подросткового возраста. Вместе

с тем у девочек выявлены более низкие значения показателей КЖ.

У мальчиков-подростков с носительством аллеля *T 677* гена *MTHFR* зафиксировано, по отношению к девочкам-подросткам, ста-

статически значимое преобладание показателей качества жизни по всем шкалам опросника. Показатели КЖ при носительстве гетерозиготного полиморфизма *677 CT* гена *MTHFR* представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели КЖ подростков при носительстве гетерозиготного генотипа *677 CT* гена *MTHFR*

Группы подростков	Параметры КЖ					
	ФФ	ЭФ	СФ	ШФ	ПСЗ	ОБ
	М 95% ДИ	М 95% ДИ	М 95% ДИ	М 95% ДИ	М 95% ДИ	М 95% ДИ
Мальчики (n = 169)	88,4 (86,5–90,2)	79,0 (76,8–81,2)	92,1 (90,6–93,6)	73,2 (70,6–75,7)	81,4 (79,8–83,1)	83,2 (81,6–84,7)
Девочки (n = 159)	79,3 (77,1–81,5)	63,4 (61,0–65,8)	87,8 (85,8–89,7)	68,4 (65,9–70,9)	73,0 (71,2–74,8)	75,5 (73,7–77,2)
<i>p</i>	<0,001	<0,001	0,008	0,018	<0,001	<0,001

Примечание: М — среднее по совокупности; ДИ — 95% доверительный интервал; *p* — критерий Манна-Уитни (U-критерий).

У мальчиков при носительстве мажорного аллеля *C 677* гена *MTHFR* зафиксировано преобладание параметров качества жизни за исключением школьного функционирования, показатели которого у мальчиков и девочек не различались и соответственно составили: 73,4 балла; 95% ДИ: от 71,2 до 75,7 балла и 70,7 балла; 95% ДИ: от 68,2 до 73,3 балла (*p* = 0,105).

Тем не менее у подростков — носителей генотипа *677 TT* гена *MTHFR*, статистически значимые различия показателей качества жизни выявлены только для эмоционального благополучия у мальчиков (73,7 балла; 95% ДИ: от 67,6 до 79,8 балла против 63,1 балла; 95% ДИ: от 55,3 до 70,8 балла — у девочек, *p* = 0,036) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели КЖ подростков при наличии гомозиготного полиморфизма *677 TT* гена *MTHFR*

Группы подростков	Параметры КЖ					
	ФФ	ЭФ	СФ	ШФ	ПСЗ	ОБ
	М 95% ДИ	М 95% ДИ	М 95% ДИ	М 95% ДИ	М 95% ДИ	М 95% ДИ
Мальчики (n = 38)	87,8 (84,0–91,8)	73,7 (67,6–79,8)	89,2 (84,9–93,5)	73,9 (68,3–79,5)	78,9 (74,5–83,3)	81,1 (77,4–84,9)
Девочки (n = 29)	84,2 (80,2–88,2)	63,1 (55,3–70,8)	89,6 (86,2–93,1)	71,0 (65,1–77,0)	74,6 (70,4–78,7)	78,0 (74,2–81,8)
<i>p</i>	0,064	0,036	0,590	0,268	0,090	0,146

Примечание: М — среднее по совокупности; ДИ — 95% доверительный интервал; *p* — критерий Манна-Уитни (U-критерий).

Дальнейшее изучение КЖ с учетом аллельных вариантов *C677T* гена *MTHFR* проводилось отдельно у мальчиков и девочек посредством сопоставления показателей у подростков

с генотипами *677 CC* и *677 CT* локуса *MTHFR*. Результаты статистического анализа не выявили различий между группами мальчиков — носителей генотипов. Аналогичные исследования

у девочек-подростков позволили констатировать преобладание только показателя эмоционального функционирования в группе с носительством аллеля С 677 гена *MTHFR*: 67,0 балла; 95% ДИ от 64,5 до 69,4 балла против 63,4 балла; 95% ДИ от 61,0 до 65,8 балла ($p = 0,050$).

Рекомендации и выводы. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что у подростков — носителей аллельных вариантов С 677 и Т 677 гена *MTHFR*, в основном сохраняются гендерные особенности параметров качества жизни характерные для подростков 15–16 лет Барнаула. Вместе с тем в группе носителей генотипа 677 ТТ гена *MTHFR* наблюдается нивелирование гендерных различий этих параметров, что может быть расценено как негативное влияние генотипа на качество жизни подростков. Мно-

гие исследования подтверждают снижение активности фермента на 70% у гомозигот 677 ТТ по полиморфному аллелю, что приводит к снижению метилирования ДНК и развитию патологических состояний со стороны центральной нервной, сердечно-сосудистой и других систем [9, с. 52; 10, с. 8–10].

С целью профилактики отдаленных негативных последствий (депрессий, эмоциональной лабильности, когнитивных нарушений, психических заболеваний, тромбозов), необходимо осуществлять исследование параметров КЖ подростков с определением полиморфных замен в генах фолатного метаболизма, исследование уровня гомоцистеина в крови для своевременного проведения фолатно-витаминной коррекции и улучшения показателей качества жизни.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Новик А. А., Ионова Т. И. Исследование качества жизни в педиатрии : учебно-метод. пособие. М. : РАЕН, 2008. 104 с.
2. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю., Винярская И. В. Изучение качества жизни в педиатрии. М. : Союз педиатров России, 2010. 272 с.
3. Жилыева Т. В. Нарушения обмена фолатов в свете дизонтогенетической гипотезы этиологии шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. 22 (1). С. 88–94.
4. Урсуленко Е. В. Современный взгляд на тромбофилию // Сибирский медицинский журнал. 2010. Т. 94, № 3. С. 127–129.
5. Касимова Л. Н. Роль фолатов в этиологии, патогенезе и лечении депрессивных расстройств // Практическая медицина. 2012. № 2 (57). С. 13–18.
6. Фетисов И. Н., Добролюбова А. С., Липин М. А. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. X, № 1. С. 23–28.
7. Lai W. K. C., Kan M. Y. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction // Ann. Nutr. Metab. 2015. Vol. 67. P. 1–12.
8. Miller A. L. The Methylation, neurotransmitter and antioxidant connections between folate and depression // Alternative Medicine Review. 2008. Vol. 13. № 3. P. 216–226.
9. Muller T. Muchlack S. et al. Methyl group-donating vitamins elevate 3-o-methyldopa in patients with Parkinson disease // Clin Neuropharmacol. 2013. Vol. 36. No2. P. 52–54.
10. Ефимов З. С., Озолина Л. А. Гипергомоцистеинемия в клинической практике: руководство. М. : ГЭОТАР-Медиа; 2014. 55 с.

REFERENCES

1. Novik A. A., Ionova T. I. Issledovanie kachestva zhizni v pediatrii: uchebno-metod. posobie. M.: RAEN, 2008. 104 s. (in Russian).
2. Baranov A. A., Al'bitskii V. Yu., Vinyarskaya I. V. Izuchenie kachestva zhizni v pediatrii. M.: Soyuz pediatrov Rossii, 2010. 272 s. (in Russian).

3. Zhilyaeva T. V. Narusheniya obmena folatov v svete dizontogeneticheskoi gipotezy etiologii shizofrenii. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya*. 2012. 22 (1). S. 88–94 (in Russian).
4. Ursulenko E. V. Sovremenniy vzglyad na trombofiliyu. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2010. T. 94, № 3. S. 127–129 (in Russian).
5. Kasimova L. N. Rol folatov v etiologii, patogeneze i lechenii depressivnykh rasstroistv. *Prakticheskaya meditsina*. 2012. № 2 (57). S. 13–18 (in Russian).
6. Fetisov I. N., Dobrolyubova A. S., Lipin M. A. Polimorfizm genov folatnogo obmena i bolezni cheloveka. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2007. T. X, № 1. S. 23–28 (in Russian).
7. Lai W. K. C. Kan M. Y. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction // *Ann. Nutr. Metab.* 2015. Vol. 67. P. 1–12 (in Russian).
8. Miller A. L. The Methylation, neurotransmitter and antioxidant connections between folate and depression // *Alternative Medicine Review*. 2008. Vol. 13. № 3. S. 216–226 (in Russian).
9. Muller T. Muchlack S. et al Methyl group-donating vitamins elevate 3-o-methyldopa in patients with Parkinson disease // *Clin Neuropharmacol*. 2013. Vol. 36. No2. P. 52–54.
10. Efimov Z. S., Ozolinya L. A. *Gipergomotsisteinemiya v klinicheskoi praktike*. Rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2014. 55 s. (in Russian).