ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЯ І ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ОСІБ ДОПРИЗОВНОГО ВІКУ В РАЙОНАХ, ПОСТРАЖДАЛИХ ВІД АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АТОМНІЙ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ

Ю.І. Бандажевський¹, Н.Ф. Дубова², Л.А. Устінова³

¹Координаційний аналітичний центр «Екологія і здоров'я», смт. Іванків, Україна

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

³Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Вступ. В ході реалізації проєктів Європейського Союзу в Україні «Оздоровчі та екологічні програми, пов'язані з Чорнобильською зоною відчуження. Підготовка, навчання і координація проєктів з охорони здоров'я» в 2015 році було виявлено стан гіпергомоцистеїнемії в групі підлітків, які проживають в районах, що межують з Чорнобильською зоною відчуження, в 75,3 % випадків (серед осіб чоловічої статі 86,5 % випадків). Встановлено зв'язок гіпергомоцистеїнемії з патологічними процесами в центральній нервовій системі. Важливо визначити причини даного явища, в тому числі, у осіб допризовного, що обмежує їх придатність до військової служби.

Метою дослідження було з'ясування причин підвищення рівня гомоцистеїну у підлітків чоловічої статі, які проживають в районах, забруднених радіоактивними елементами внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції.

Матеріали та методи. В ході роботи було обстежено 228 осіб чоловічої статі віком 8-17 років, які постійно проживають в сільських населених пунктах Іванківського і Поліського районів Київської області. Використано методи: бібліосемантичний, аналітичний, молекулярно-генетичної діагностики, статистичний.

Результати. У обстежуваних виявлено генетичні зміни, що впливають на активність основного ферменту фолатного циклу (ФЦ) – метилентетрагідрофолатредуктази. Зокрема, алель ризику Т генетичного поліморфізму MTHFR:677 була встановлена в 48,7 % випадків, її гомозиготний варіант Т/Т MTHFR:677 зустрічався в 7,5 % випадків, компаунд-гетерозиготність по алелям СТ677/АС1298 гена MTHFR реєструвалася в 18,9 %. Ці генетичні зміни ФЦ призводять до порушення функціонування ФЦ і підвищенню рівня гомоцистеїну в крові, що є основою для розвитку патологічних процесів у життєво важливих органах і системах. Порушення обміну гомоцистеїну може бути пов'язано також з компаунд-гетерозиготністю поліморфізмів СТ MTHFR: 677/AG MTRR:66, AG MTR:2756/AG MTRR:66, AG MTR:2756/СТ MTHFR:677, що були зареєстровані відповідно в 21,9 %, 18,0 %, 14,9 % випадків.

Висновки. Фактором, що провокує фенотипічну реалізацію генетичних дефектів ФЦ у вигляді гіпергомоцистеїнемії можуть бути, як радіоактивні елементи, та й інші причини, що зумовлюють виникнення стресових ситуацій. Враховуючи, що мутації в генах ФЦ призводять до стану гіпергомоцистеїнемії, є фактором ризику виникнення неадекватної поведінки молоді в умовах стресових ситуацій, що обмежує їх придатність до військової служби доцільно враховувати стан генетичної системи фолатного циклу і рівень гомоцистеїну в крові осіб призовного віку під час оцінювання стану їх здоров'я при призові на військову службу.

Ключові слова: Гіпергомоцистеїнемія, фолатний цикл, алелі ризику, цереброваскулярні захворювання, підлітки, радіоактивно забруднені території.

Вступ. В ході реалізації проєктів Європейського Союзу в Україні «Оздоровчі та екологічні програми, пов'язані з Чорнобильською зоною відчуження. Підготовка, навчання і координація проєктів з охорони здоров'я», у 2015 році в групі осіб підліткового віку, які проживають в районах, що межують з Чорнобильською зоною відчуження, в 75,3 % випадків (серед осіб чоловічої статі 86,5 % випадків) було виявлено підвищений вміст гомоцистеїну в крові – гіпергомоцистеїнемія (рівень гомоцистеїну у крові вищий за 10 мкмоль/л) [1]. Гомоцистеїн – сірковмісна амінокислота, продукт обміну незамінної

амінокислоти метіоніну. Підвищений вміст його в крові відбувається при серйозних порушеннях обміну речовин [2]. У великих концентраціях гомоцистеїн здатний викликати гіперкоагуляцію крові, що лежить в основі розвитку ішемічного інсульту [3].

Цей метаболіт є фактором ризику нейродегенерації [4] і виникнення важких захворювань центральної нервової системи [5, 6, 7]. При цьому він спричиняє нейротоксичну дію, впливаючи на N-метил-D-аспартат (NMDA) рецептори, збудливим трансмітером яких є глутамінова кислота. Ці рецептори складають близько 80 % синапсів нейронів кори півкуль

головного мозку і гіпокампі [8]. При їх надмірній активації концентрація іонів Ca^{2+} в клітині різко збільшується [9], що призводить до підвищеного утворення активних форм кисню, які пошкоджують внутрішньоклітинні структури [6]. Індуковане гомоцистеїном перезбудження NMDA-рецепторів в нервових клітинах сприяє виникненню таких важких захворювань, як інсульт, хвороба Альцгеймера, розсіяний склероз, хвороба Паркінсона, епілепсія, аміотрофічний боковий склероз [10].

У обстежених дітей стан гіпергомоцистеїнемії може бути пов'язаний з генетичними порушеннями фолатного циклу (ФЦ), а також з нестачею вітамінів в організмі і факторами зовнішнього середовища, наслідками аварії на Чорнобильській атомній електростанції [11, 12].

З'ясування справжньої причини даного явища має не тільки наукове, а й практичне значення, так як дозволить здійснювати лікувальні і профілактичні заходи низки важких захворювань, що мають велику соціальну значимість.

Метою дослідження було з'ясування причин підвищення рівня гомоцистеїну у підлітків чоловічої статі, які проживають в районах, забруднених радіоактивними елементами внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції.

Матеріали та методи дослідження. У якості матеріалів дослідження були проаналізовані результати генетичного обстеження 228 осіб чоловічої статі віком 8-17 років, які постійно проживають з моменту свого

народження в сільських населених пунктах Іванківського і Поліського районів Київської області (щільність забруднення ґрунту радіонуклідами $\text{Cs}^{137} < 2,0 \text{ Ки/км}^2$ [13]).

У всіх підлітків вранці натщесерце проводився забір крові з ліктьової вени. Після цього в лабораторії, сертифікованій за стандартами якості, за згодою батьків, у зразках крові визначалися алельні варіанти C677T і A1298C гена MTHFR (метилентетрагідрофолатредуктаза), A2756G гена MTR (B_{12} -залежна метіонін-синтаза), A66G гена MTRR (метіонін-синтаза редуктаза). При цьому використовувався метод ПЛР в режимі Real-time. Аналізатор і тест-система: детектуючий ампліфікатор «ДТ-96»; «ДНК-Технологія» (Росія).

Дослідження виконали на підставі інформованої згоди щодо участі в обстеженні відповідно до Гельсінської декларації. Дизайн дослідження узгоджено з комісією з біоетики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Використані публікації у відкритих наукових джерелах про результати досліджень зв'язку рівня підвищеного гомоцистеїну і цереброваскулярної патології. Методи дослідження: бібліосемантичний, аналітичний, молекулярно-генетичної діагностики, статистичний.

Результати дослідження та їх обговорення. Відсутність алелей ризику всіх досліджуваних поліморфізмів було виявлено у 4 хлопчиків (2,39 %). Найбільше число випадків припадало на носіїв алелей ризику двох поліморфних алелей (табл. 1).

Таблиця 1

Частота зустрічальності генетичних поліморфізмів з алелями ризику в обстеженій групі осіб чоловічої статі віком 8-17 років з Іванківського і Поліського районів

№ підгрупи, число поліморфізмів	Особин чоловічої статі віком 8-17 років	
	Абсолютне число	Питома вага, %
№ 1 – «0»	4	1,75
№ 2 – «1»	38	16,67
№ 3 – «2»	99	43,42
№ 4 – «3»	78	34,21
№ 5 – «4»	9	3,95
Всього	228	100,0

Найвища кількість випадків носійства гомозигот нейтральних алелей в досліджуваній групі підлітків була пов'язана з поліморфізмом MTR:A2756G, що впливає на синтез B_{12} -метіонін синтази. Найбільший відсоток гомозигот алелей ризику був пов'язаний з поліморфізмом MTRR:A66G, що є відповідальним за синтез метіонін-синтази редуктази – ферменту, який відновлює активність B_{12} -залежною метіонін-

синтази. Особливу увагу в етіології низки важких захворювань, у тому числі нервової системи, приділяється алелі ризику Т генетичного поліморфізму MTHFR:677 [14, 15, 16]. Носійство цієї алелі було виявлено у 111 підлітків (48,7 % від кількості обстежених осіб чоловічої статі), при цьому, гомозиготний варіант Т/Т MTHFR:677 зареєстровано у 17 осіб, або в 7,5 % випадків (табл. 2).

Таблиця 2

Частота поліморфних алелей генів фолатного циклу у групі обстежених осіб чоловічої статі віком 8-17 років з Іванківського і Поліського районів (n = 228)

Ген, поліморфізм	Варіанти генотипів					
	Алель «нейтральна» Гомозиготний варіант		Алель «ризик» Гетерозиготний варіант		«Алель ризику» Гомозиготний варіант	
	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %	абс. число	питома вага, %
MTR:A2756G	141	61,8	74	32,5	13	5,7
MTHFR:A1298C	101	44,3	101	44,3	26	11,4
MTHFR:C677T	117	51,3	94	41,2	17	7,5
MTRR:A66G	43	18,9	108	47,3	77	33,8

Цей варіант генотипу призводить до значного зниження активності метилен-тетрагідрофолатредуктази, і, відповідно, збільшення вмісту гомоцистеїну в крові [11].

Компаунд-гетерозиготність по алелям C677/A1298 гена MTHFR також негативно впливає на метилентетрагідрофолатредуктазу [17] і прирівнюється за ступенем пригнічення її активності, і відтак підвищення рівню гомоцистеїну в крові до генотипу T/T MTHFR:677 [18].

У досліджуваній групі компаунд-гетерозиготність по алелям C677/A1298 гена MTHFR зустрічалася у 43 осіб, або в 18,9 % випадків, тоді як носійство гомозиготного варіанту TT поліморфізму 677 MTHFR - у 17 випадках, що дорівнює 7,5 %. Таким чином, у 60 підлітків (відповідно у 26,3 % випадків) в

досліджуваній популяції осіб чоловічої статі існує виражена генетично обумовлена схильність до порушення функціонування ФЦ і підвищення рівня гомоцистеїну в крові.

Крім цього, гетерозиготні асоціації поліморфізмів MTHFR:C677T і MTRR:A66G, а також поліморфізмів MTR:A2756G і MTRR:A66G можуть бути пов'язані з низкою важких захворювань, в тому числі вроджених вад розвитку центральної нервової системи [18, 19].

У досліджуваній групі підлітків компаунд-гетерозиготність поліморфізмів CT MTHFR:677/AG MTRR:66 зустрічалася у 50 чоловік (відповідно у 21,9 % випадків), компаунд-гетерозиготність поліморфізмів AG MTR:2756/AG MTRR:66 - у 41 осіб, або в 18,0 % випадків (табл. 3).

Таблиця 3

Результати кореляційного аналізу між гомоцистеїном, вітамінами B₉ і B₁₂, кількістю поліморфізмів, показниками генетичного ризику у групі підлітків [1]

Параметр	Коефіцієнт кореляції, значущість p	Параметр				
		Hcy	B ₁₂	B ₉	Npol	Risk
Hcy	Спирмена (r _{xy})	1,000	- 0,444**	- 0,513**	0,099	0,219*
	Знач. (2-х стор.)		0,0001	0,0001	0,271	0,014
	N	126	126	126	126	126
B ₁₂	Спирмена (r _{xy})	- 0,444**	1,000	0,314**	- 0,028	- 0,122
	Знач. (2-х стор.)	0,0001		0,0001	0,754	0,173
	N	126	126	126	126	126
B ₉	Спирмена (r _{xy})	- 0,513**	0,314**	1,000	- 0,176*	- 0,284**
	Знач. (2-х стор.)	0,0001	0,0001		0,049	0,001
	N	126	126	126	126	126
Npol	Спирмена (r _{xy})	0,099	- 0,028	- 0,176*	1,000	0,436**
	Знач. (2-х стор.)	0,271	0,754	0,049		0,000
	N	126	126	126	126	126
Risk	Спирмена (r _{xy})	0,219*	- 0,122	- 0,284**	0,436**	1,000
	Знач. (2-х стор.)	0,014	0,173	0,001	0,0001	
	N	126	126	126	126	126

Примітка. Hcy – гомоцистеїн, N – кількість спостережень, Npol – число поліморфізмів. * – кореляція значуща на рівні 0,05 (двостороння), ** – кореляція значуща на рівні 0,01 (двостороння). Для проведення кореляційних досліджень, що визначають зв'язок між рівнем Hcy в крові і генетичними порушеннями ФЦ в досліджуваному ряду випадків проводилася оцінка аналізованих генотипів MTHFR C677T в балах (0 - 2) в залежності від їх впливу на процес утворення Hcy. Risk: «0» - генотип 677CC - відсутність ризику; «1» - генотип 677CT - слабкий ступінь ризику; «2» - генотип 677TT - високий ступінь ризику [1].

Одночасне порушення функціонування основних ферментних систем ФЦ відбувається у разі компаунд-гетерозиготності поліморфізмів AG MTR:2756/CT MTHFR:677. Вплив факторів навколишнього середовища у вигляді радіоактивного випромінювання буде в цьому випадку провокуючим фактором, що сприятиме порушенню реметилювання гомоцистеїну. У досліджуваних осіб дана генетична комбінація виявлялася у 34 випадках (14,9 %).

Таким чином, серед усіх обстежених виявлено велику кількість випадків генетичної схильності до порушення функціонування ФЦ, і як наслідок цього, до збільшення вмісту гомоцистеїну в крові. У цій ситуації в якості причини порушення обміну метіоніну, і, відповідно, блокування метаболічних процесів, що забезпечують належну резистентність організму, може розглядатися дефіцит вітамінів B₉ і B₁₂, що беруть участь в метилюванні гомоцистеїну.

У попередніх дослідженнях нами було показано те, що вміст активних форм вітамінів B₉ і B₁₂ в крові безпосередньо залежить від стану генетичної системи ферментів, з якими пов'язані ці вітаміни [20, 21]. Недостатня активність ферментів, і, відтак, недостатній рівень вітамінів в крові, призводять до збільшення вмісту гомоцистеїну в крові, про що свідчать результати кореляційного аналізу [1].

Слід зазначити, що в результаті проведеного аналізу був виявлений слабкий прямий кореляційний зв'язок між рівнем гомоцистеїну та показником генетичного ризику «Risk», пов'язаного з алеллю T генетичного поліморфізму MTHFR:C677T, при вираженому зворотньому зв'язку між рівнем гомоцистеїну та вітамінами B₉ і B₁₂. З огляду на це, ми можемо обґрунтовано стверджувати про те, що ферментні системи, відповідальні за процес реметилювання гомоцистеїну, зазнають впливу зовнішньосередовищного фактору, в результаті чого підвищується рівень даного метаболіту в крові.

Цим фактором зовнішнього середовища, в першу чергу, є радіонукліди Cs¹³⁷ і Sr⁹⁰, а також трансуранові елементи, які постійно присутні в довкіллі населених пунктів, що межують з Чорнобильською зоною відчуження. В організмі дітей, які проживають

на цих територіях, постійно реєструвалися радіонукліди Cs¹³⁷ [22], що негативно впливають на процеси фізичного розвитку [23]. Після горіння лісових дерев, що містять великі кількості радіоактивних елементів [24], був зареєстрований приріст рівнів гомоцистеїну у крові в групі підлітків чоловічої статі в 84,6 % випадків [25].

Експериментальні дослідження виявили статистично достовірне зниження вмісту метіоніну в організмі лабораторних тварин, які споживали в якості харчового продукту зерно вівса, що містило радіонукліди Cs¹³⁷ і Sr⁹⁰ [26].

Проведені дослідження дозволяють стверджувати про серйозні порушення обміну амінокислот метіоніну і гомоцистеїну у більшості обстежених підлітків з районів, що постраждали від аварії на Чорнобильській атомній електростанції. Підставою для цього є висока частота мутацій генів ФЦ і постійний вплив на організм, що розвивається, радіоактивних елементів і продуктів їх розпаду.

Фактором, що провокує фенотипічну реалізацію генетичних дефектів ФЦ у вигляді гіпергомоцистеїнемії, можуть бути не тільки радіоактивні елементи, а й інші причини, що зумовлюють виникнення стресових ситуацій для організму.

З огляду на значимість процесів обміну метіоніну і гомоцистеїну для функціонування організму, можна зробити висновок про те, що низка важких захворювань, в тому числі, неврологічного плану, що реєструються у дорослих осіб, які проживають в умовах постійного радіаційного впливу, пов'язаного з аварією на Чорнобильській атомній електростанції, беруть свій початок в дитячому віці.

Мутації в генах ФЦ, що призводять до стану гіпергомоцистеїнемії, можуть стати основою для виникнення захворювань нервової системи у молодих людей, які перебувають в стресовій ситуації під час проходження військової служби або ведення бойових дій.

У зв'язку з цим, в ході медичного обстеження молодих людей при відборі військового контингенту слід проводити визначення рівня гомоцистеїну в крові і дослідження стану генетичного апарату ФЦ.

Висновки

1. У осіб чоловічої статі віком 8-17 років, які проживають в районах Київської області, що межують з Чорнобильською зоною відчуження, виявлені генетичні зміни, що впливають на активність основного ферменту фолатного циклу – метилентетрагідрофолатредуктази. Зокрема, алель ризику Т генетичного поліморфізму MTHFR:677 була виявлена в 48,7 % випадків, її гомозиготний варіант Т/Т MTHFR:677 зустрічався в 7,5 % випадків, компаунд-гетерозиготність по алелям СТ677/АС1298 гена MTHFR реєструвалася в 18,9 %.

2. Виявлені генетичні зміни фолатного циклу можуть призводити до порушення функціонування фолатного циклу і підвищення рівня гомоцистеїну в крові, що є основою для розвитку патологічних процесів у життєво важливих органах і системах.

Литература

1. Bandazhevsky Yu.I., Dubova N.F. State of folate metabolism and health of children living in areas contaminated with radioactive elements as a result of the Chernobyl nuclear power plant accident. *Scientific and practical collection «Chernobyl: ecology and health»*. Ivankov: PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», - Dnipro: Serednyak T.K., 2017. Issue 6. P. 16-26.
2. Škovierová H., Vidomanová E., Mahmood S., Sopková J., Drgová A., Červená T., Halašová E. and Lehotský J. The molecular and cellular Effect of homocysteine metabolism imbalance on human health. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. V. 17. № 10. P.1710-1733.
3. Евтушенко С.К., Филимонов Д.А. Роль гомоцистеина в развитии ишемических инсультов у лиц молодого возраста (обзор литературы и личные наблюдения). *Международный неврологический журнал*. 2013. № 7(61). С. 19-30.
4. Zieminska E., Stafiej A., Lazarewicz J.W. Role of group I metabotropic glutamate receptors and NMDA receptors in homocysteine-evoked acute neurodegeneration of cultured cerebellar granule neurons. *Neurochem. Int.* 2003. 43(4-5). P. 481-492.
5. Maron B., Loscalzo J. The Treatment of Hyperhomocysteinemia. *Annu Rev Med.* 2009. V. 60. P. 39-54.
6. Keshteli A., Baracos V., Madsen K. Hyperhomocysteinemia as a potential contributor of colorectal cancer development in inflammatory bowel diseases: A review. *World J Gastroenterol.* 2015. Jan 28; 21(4). P.1081-1090.
7. Полушин А.Ю., Одинак М.М., Янишевский С.Н., Голохвастов С.Ю., Цыган Н.В. Гипергомоцистеинемия – предиктор тяжести инсульта на фоне обширности повреждения мозгового вещества. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2013. № 4(44). С. 89-94.
8. Мясоедов В.В., Жуков В.И. Рецепторные механизмы пароксизмальных состояний (обзор).

3. Порушення обміну гомоцистеїну може бути пов'язано також з компаунд-гетерозиготністю поліморфізмів СТ MTHFR:677/AG MTRR:66, AG MTR:2756/AG MTRR:66, AG MTR:2756/СТ MTHFR:677, що зареєстровано відповідно в 21,9 %, 18,0 %, 14,9 % випадків.

4. Висока частота випадків гіпергомоцистеїнемії в групі підлітків, які проживають в районах, постраждалих від аварії на Чорнобильській атомній електростанції, може бути пов'язана не тільки з генетичними дефектами фолатного циклу, але і з постійним впливом на організм, що розвивається, радіоактивних елементів і продуктів їх розпаду. Тому важливим є врахування стану генетичної системи фолатного циклу і визначення рівня гомоцистеїну в крові осіб призовного віку при призові на військову службу.

Експериментальна і клінічна медицина. 2004. № 1. С. 5-12.

9. Болдырев А.А. Молекулярные механизмы токсичности гомоцистеина. *Биохимия*. 2009. Т. 74 (6). С. 725-736.

10. Varshney K.K., Gupta J.K. and Mujwar S. Homocysteine induced neurological dysfunctions: A link to neurodegenerative disorders. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*. 2019. V. 8. № 4. P. 135-146.

11. Bandazhevsky Yu.I., Dubova N.F. The role of genome of folate metabolism in the occurrence of hyperhomocysteinemia in children from the areas affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. *Scientific and practical collection «Chernobyl: ecology and health»*. Ivankov: PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», - Dnipro: Serednyak T.K., 2017. Issue 6. P. 27-35.

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

13. Загальнодозиметрична паспортизація та результати ЛВЛ-моніторингу в населених пунктах України, які зазнали радіоактивного забруднення після Чорнобильської катастрофи. Дані за 2011 р. ЗБІРКА 14. К.: МОЗ України, НАМНУ України, МНС України, ДАЗВ, ДУ "ННЦПМ НАМН України", НД ІРЗ АТН України, 2012. 99 с.

14. Жилиева Т.В., Сергеева А.В., Благонравова А.С., Касимова Л.Н. Психопатологическая характеристика и особенности социального функционирования больных шизофренией с носительством Т-аллеля в полиморфном локусе гена обмена фолатов MTHFR677C>T. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2016. № 11. С. 5-11.

15. Панкова Е.Е., Зинченко Л.В., Матулевич С.А., Голубцов В.И. Полиморфизм C677T гена MTHFR как фактор риска врожденной патологии у потомства.

Кубанский научный медицинский вестник. 2009. № 6 (111). С. 144-147.

16. Карпенко М.А., Шацкая Е.Г., Солнцев В.Н. и др. Острые цереброваскулярные катастрофы у больных артериальной гипертензией: молекулярно-генетические аспекты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008. №1. С.33-38.

17. Zhang X., Liu T., Li Y., Li S. Association between MTHFR 677C/T and 1298A/C gene polymorphisms and breast cancer risk. *Genet. Mol. Res.* 2015. Vol. 14. № 4. P. 16425-16430.

18. Гречанина Е.Я., Малатон Р., Гречанина Ю.Б. и др. Наследственные нарушения обмена серосодержащих аминокислот. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008. № 6. С. 57-65.

19. Вайнер А.С., Кудрявцева Е.А., Жечев Д.А. и др. Исследование ассоциации полиморфизма генов фолатного обмена с риском врожденных аномалий развития. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2011. №3 (46). С. 10-16.

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

21. Bandazhevsky Yu., Dubovaya N. MTHFR: 677TT genotype and the level of vitamin B₉ in children, who live in the areas affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2018. Vol. 6, № 2. P. 249-255.

22. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F., Kadun O.N. Age-specific features of ¹³⁷Cs concentrations in children from Ivankovsky and Polesky districts in Kiev region,

Ukraine, 30 years after the Chernobyl nuclear power plant accident. *Collection of Scientific and Practical Articles «Chernobyl: ecology and health»: Under general editorship of Prof. Yu.I. Bandazhevsky*. Ivankov: PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health». - Dnipro: Serednyak T.K., 2019. Issue 9. P. 4-10.

23. Bandazhevsky Yu.I., Dubovaya N.F. Physical growth of children in the presence of ¹³⁷Cs incorporation 30 years after the Chernobyl nuclear power plant accident. *Collection of Scientific and Practical Articles «Chernobyl: ecology and health»: Under general editorship of Prof. Yu.I. Bandazhevsky*. Ivankov: PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», - Dnipro: Serednyak T.K., 2019. Issue 9. P. 29-41.

24. Бандажевський Ю.І., Дубова Н.Ф. Пожежі лісу в Чорнобильській зоні відчуження та здоров'я дітей. Іванків: ПУ Координаційний аналітичний центр «Екологія і здоров'я». Дніпро: Середняк Т.К., 2020. 42 с.

25. Bandazhevsky Yu.I., Dubova N.F. Dynamics of hyperhomocysteinemia in children living in areas contaminated with radionuclides as a result of the Chernobyl nuclear power plant accident. *Scientific and practical collection «Chernobyl: ecology and health»*. Ivankov: PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», Dnipro: Serednyak T.K., 2017. Issue 6. P. 36-40.

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

References

1. Bandazhevsky, Yu.I., Dubova, N.F. (2017). State of folate metabolism and health of children living in areas contaminated with radioactive elements as a result of the Chernobyl nuclear power plant accident. *Scientific and practical collection «Chernobyl: ecology and health»*. Ivankov: PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health». Dnipro: Serednyak T.K., Issue 6. P. 16-26.

2. Skovierova, H., Vidomanova, E., Mahmood, S., Sopkova, J., Drgova, A., Cervenova, T., Halasova, E. and Lehotsky, J. (2016). The molecular and cellular Effect of homocysteine metabolism imbalance on human health. *Int. J. Mol. Sci.* V. 17. № 10. P.1710-1733. <https://doi.org/10.3390/ijms17101733>

3. Evtushenko, S.K., Filimonov, D.A. (2013). Rol gomotsisteina v razvitii ishemicheskikh insultov u lits molodogo vozrasta (obzor literatury i lichnyie nablyudeniya). *International Neurological Journal*. V. 7 (61). 19-30. [In Russian]

4. Zieminska, E., Stafiej, A., Lazarewicz, J.W. (2003). Role of group I metabotropic glutamate receptors and NMDA receptors in homocysteine-evoked acute neurodegeneration of cultured cerebellar granule neurons. *Neurochem. Int.* 43(4-5). 481-492. [https://doi.org/10.1016/s0197-0186\(03\)00038-x](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(03)00038-x)

5. Maron, B., Loscalzo, J. (2009). The Treatment of Hyperhomocysteinemia. *Annu Rev Med.* V. 60. P. 39-54.

<https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.041807.123308>

6. Keshteli, A., Baracos, V., Madsen, K. (2015). Hyperhomocysteinemia as a potential contributor of colorectal cancer development in inflammatory bowel diseases: A review. *World J Gastroenterol.* Jan 28; V. 21(4). 1081-1090. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i4.1081>

7. Polushin, A.Yu., Odinak, M.M., Yanishevsky, S.N., Golokhvastov, S.Yu., Tsygan, N.V. (2013). Gipergomotsisteinemiya – prediktor tyazhesti insulta na fone obshirnosti povrezhdeniya mozgovogo veschestva. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. V. 4 (44). 89-94. [In Russian]

8. Myasoeedov, V.V., Zhukov, V.I. (2004). Retseptornyye mehanizmy paroksizmalnykh sostoyaniy (obzor). *Experimental i clinical medicine*. 2004. V. 1. 5-12. [In Russian]

9. Boldyrev, A.A. (2009). Molekulyarnyye mehanizmy toksichnosti gomotsisteina. *Biochemistry*. V. 74 (6). 725-736. [In Russian]

10. Varshney, K.K., Gupta, J.K. and Mujwar, S. (2019). Homocysteine induced neurological dysfunctions: A link to neurodegenerative disorders. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*. V. 8. № 4. 135-146. <https://www.ijmrhs.com/medical-research/homocysteine-induced-neurological-dysfunctions-a-link-to-neurodegenerative-disorders.pdf>

11. Bandazhevsky, Yu.I., Dubova, N.F. (2017). The role of genome of folate metabolism in the occurrence of

hyperhomocysteinemia in children from the areas affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. *Scientific and practical collection «Chernobyl: ecology and health»*. Ivankov: PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health». Dnipro: Serednyak T.K. V. 6. 27-35.

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

13. Zahalnodozymetrychna pasportyzatsiia ta rezultaty LVL-monitorynhu v naselenykh punktakh Ukrainy, yaki zaznaly radioaktyvnoho zabrudnennia pislia Chornobylskoi katastrofy. Dani za 2011 r. COLLECTION 14. K.: Ministry of Health of Ukraine, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Ministry of Emergencies of Ukraine, DAZV, State Institution "NSCRM NAMS of Ukraine", ND IRZ ATN of Ukraine, 2012. 99 p. [In Ukrainian]

14. Zhilyaeva, T.V., Sergeeva, A.V., Blagonravova, A.S., Kasimova, L.N. (2016). Psihopatologicheskaya harakteristika i osobennosti sotsialnogo funktsionirovaniya bolnykh shizofreniy s nositelstvom T-allele v polimorfnoy lokuse gena obmena folatov MTHFR677C> T. *Journal of Neurology and Psychiatry*. V. 11. 5-11. [In Russian]

15. Pankova, E.E., Zinchenko, L.V., Matulevich, S.A., Golubtsov, V.I. (2009). Polimorfizm S677T gena MTHFR kak faktor riska vrozhdennoy patologii u potomstva. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. V. 6 (111). 144-147. [In Russian]

16. Karpenko, M.A., Shatskaya, E.G., Solntsev, V.N. et al. (2008). Ostryie tserebrovaskulyarnye katastrofy u bolnykh arterialnoy gipertenzii: molekulyarno-geneticheskie aspekty. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. V. 1. 33-38. [In Russian]

17. Zhang, X., Liu, T., Li, Y., Li, S. (2015). Association between MTHFR 677C/T and 1298A/C gene polymorphisms and breast cancer risk. *Genet. Mol. Res*. V. 14. № 4. 16425-16430. <https://doi.org/10.4238/2015.December.9.12>

18. Grechanina, E.Ya., Malaton, R., Grechanina, Yu.B. and other (2008). Nasledstvennyye narusheniya obmena serosoderzhaschih aminokislot. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. V. 6. 57-65. [In Russian]

19. Vayner, A.S., Kudryavtseva, E.A., Zhechev, D.A. et al. (2011). Issledovanie assotsiatsii polimorfizma genov folatnogo obmena s riskom vrozhdennykh anomalii

razvitiya. *Mother and child in Kuzbass*. V. 3 (46). 10-16. [In Russian]

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

21. Bandazhevsky, Yu., Dubovaya, N. (2018). MTHFR: 677TT genotype and the level of vitamin B₉ in children, who live in the areas affected by the Chernobyl nuclear power plant accident. *Pediatrics. Eastern Europe*. V. 6, № 2. 249-255.

22. Bandazhevsky, Yu.I., Dubovaya, N.F., Kadun, O.N. (2019). Age-specific features of ¹³⁷Cs concentrations in children from Ivankovsky and Polessky districts in Kiev region, Ukraine, 30 years after the Chernobyl nuclear power plant accident. *Collection of Scientific and Practical Articles «Chernobyl: ecology and health»: Under general editorship of Prof. Yu.I. Bandazhevsky*. Ivankov: PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health». Dnipro: Serednyak T.K. Issue 9. 4-10.

23. Bandazhevsky, Yu.I., Dubovaya, N.F. (2019). Physical growth of children in the presence of ¹³⁷Cs incorporation 30 years after the Chernobyl nuclear power plant accident. *Collection of Scientific and Practical Articles «Chernobyl: ecology and health»: Under general editorship of Prof. Yu.I. Bandazhevsky*. Ivankov: PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health». Dnipro: Serednyak T.K. Issue 9. 29-41.

24. Bandazhevskiy, Yu.I., Dubova, N.F. (2020). Pozhezhi lisu v Chornobylskii zoni vidchuzhennia ta zdorov'ia ditei. Ivankiv: PU Coordination Analytical Center «Ecology and I am healthy». Dnipro: Serednyak T.K. 42 p. [In Ukrainian]

25. Bandazhevsky, Yu.I., Dubova, N.F. (2017). Dynamics of hyperhomocysteinemia in children living in areas contaminated with radionuclides as a result of the Chernobyl nuclear power plant accident. *Scientific and practical collection «Chernobyl: ecology and health»*. Ivankov: PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health». Dnipro: Serednyak T.K. Issue 6. 36-40.

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

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ЛИЦ ДОПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА В РАЙОНАХ, ПОСТРАДАВШИХ ОТ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ

Ю.И. Бандажевский¹, Н.Ф. Дубовая², Л.А. Устинова³

¹Координационный аналитический центр «Экология и здоровье», пгт. Иванков, Украина

²Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

³Украинская военно-медицинская академия, г. Киев, Украина

Введение. В ходе реализации проектов Европейского Союза в Украине «Оздоровительные и экологические программы, связанные с Чернобыльской зоной отчуждения. Подготовка, обучение и координация проектов по охране здоровья», в 2015 году, было выявлено состояние гипергомоцистеинемии

в группе подростков, проживающих в районах, граничащих с Чернобыльской зоной отчуждения, в 75,3 % случаев (среди лиц мужского пола 86,5 % случаев).

Установлена связь гипергомоцистеинемии с патологическими процессами в центральной нервной системе. Важно определить причины данного явления, в том числе, у лиц допризывного возраста, что ограничивает их пригодность к военной службе.

Целью исследования стало выяснение причин повышения уровня гомоцистеина у подростков мужского пола, проживающих в районах, загрязненных радиоактивными элементами вследствие аварии на Чернобыльской атомной электростанции.

Материалы и методы. В ходе работы было обследовано 228 лиц мужского пола в возрасте 8-17 лет, постоянно проживающих в сельских населенных пунктах Иванковского и Полесского районов Киевской области. Использованы методы: библиосемантический, аналитический, молекулярно-генетической диагностики, статистический.

Результаты. У обследуемых выявлены генетические изменения, влияющие на активность основного фермента фолатного цикла (ФЦ) – метилентетрагидрофолатредуктазы. В частности, аллель риска T генетического полиморфизма MTHFR:677 была установлена в 48,7 % случаев, ее гомозиготный вариант T/T MTHFR:677 встречался в 7,5 % случаев, компаунд-гетерозиготность по аллелям CT677/AC1298 гена MTHFR регистрировалась в 18,9 %. Эти генетические изменения ФЦ предрасполагают к нарушению функционирования ФЦ и повышению уровня гомоцистеина в крови, что является основой для развития патологических процессов, затрагивающих жизненно важные органы и системы. Нарушение обмена гомоцистеина может быть связано, также, с компаунд-гетерозиготностью полиморфизмов CT MTHFR:677/AG MTRR:66, AGMTR:2756/AG MTRR:66, AG MTR:2756/CTMTHFR:677, регистрируемых соответственно в 21,9 %, 18,0 %, 14,9 % случаев.

Выводы. Фактором, провоцирующим фенотипическую реализацию генетических дефектов ФЦ в виде гипергомоцистеинемии, могут быть, как радиоактивные элементы, так и другие причины, обуславливающие возникновение стрессовых ситуаций. Учитывая, что мутации в генах ФЦ приводят к состоянию гипергомоцистеинемии, является фактором риска возникновения неадекватного поведения молодежи в условиях стрессовых ситуаций, что ограничивает их годности к военной службе целесообразно учитывать состояние генетической системы фолатного цикла и уровень гомоцистеина в крови лиц призывного возраста при оценке состояния их здоровья при призыве на военную службу.

Ключевые слова: Гипергомоцистеинемия, фолатный цикл, аллели риска, цереброваскулярные заболевания, подростки, радиоактивно загрязненные территории.

HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND CEREBROVASCULAR DISEASES IN PERSONS OF PRE-ADVANCE AGE IN DISTRICTS AFFECTED BY THE ACCIDENT AT THE CHERNOBYL NUCLEAR POWER PLANT

Yu.I. Bandazhevsky¹, N.F. Dubova², L.A. Ustinova³

¹Ecology and Health Coordination and Analytical Centre, Ivankov, Ukraine

²National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

³ Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Introduction. During the implementation of European Union projects in Ukraine «Health and environmental programs associated with the Chernobyl exclusion zone. Preparation, training and coordination of health projects» in 2015 hyperhomocysteinemia was observed in a group of adolescents living in districts bordering the Chernobyl exclusion zone in 75.3 % of cases (among males in 86.5 % of cases). An association between hyperhomocysteinemia and pathological processes in the central nervous system has been established. It is important to determine the causes of this phenomenon, including in pre-conscription persons, which limits their suitability for military service.

The purpose of the study was to find out the reasons for the increase in homocysteine levels in male adolescents living in areas contaminated with radioactive elements as a result of the accident at the Chernobyl nuclear power plant.

Materials and methods. In the course of the research, 228 males aged 8-17 years permanently residing in rural settlements of Ivankovsky and Polessky districts of Kyiv region were examined. The following methods were used: bibliosemantic, analytical, molecular genetic diagnostics, statistical.

Results. The examined subjects showed genetic changes affecting the activity of the main enzyme of the folate cycle (FC) - methylenetetrahydrofolate reductase. In particular, the T risk allele of the MTHFR:677 genetic polymorphism was identified in 48.7 % of cases, its homozygous T/T MTHFR:677 variant was found in 7.5 % of cases, and compound heterozygosity for CT677/AC1298 alleles of the MTHFR gene was recorded in 18.9 %. These genetic changes in the FC predispose to impaired functioning of the FC and an increase in the level of homocysteine in the blood, which is the basis for the development of pathological processes affecting vital organs and systems. Abnormal homocysteine metabolism can also be associated with compound heterozygosity of CT MTHFR:677/ AG MTRR:66, AG

MTR:2756/AG MTRR:66, AG MTR:2756/CT MTHFR:677 polymorphisms recorded respectively in 21.9 %, 18.0 %, 14.9 % of cases.

Conclusions. The factor that provokes the phenotypic realization of the genetic defects of the FC in the form of hyperhomocysteinemia can be both radioactive elements and other causes of stressful situations. Given that mutations in the FC genes lead to a state of hyperhomocysteinemia, is a risk factor for inappropriate behavior of young people in stressful situations, which limits their suitability for military service, it is advisable to take into account the genetic system of the folate cycle and homocysteine levels in conscripts. their health when called up for military service.

Keywords: Hyperhomocysteinemia, folate cycle, risk alleles, cerebrovascular diseases, adolescents, radiation contaminated areas.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Бандажєвський Ю.І.,^{A,B,C,D,E,F} – доктор медичних наук, професор, голова правління Координаційного аналітичного центру «Екологія і здоров'я», смт. Іванків, Україна.

Дубова Н.Ф.,^{B,C,D,E} – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри громадського здоров'я Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна.

Устінова Л.А.,^{D,E,F} – полковник медичної служби, доктор медичних наук, професор, начальник кафедри військової токсикології, радіології та медичного захисту Української військово-медичної академії, м. Київ, Україна.

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних;

D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті.

Сведения об авторах:

Бандажєвский Ю.И., – доктор медицинских наук, профессор, председатель правления Координационного аналитического центра «Экология и здоровье», пгт. Иванков, Украина

Дубовая Н.Ф., – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общественного здоровья Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев, Украина.

Устинова Л.А., – полковник медицинской службы, доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры военной токсикологии, радиологии и медицинской защиты Украинской военно-медицинской академии, г. Киев, Украина.

Information about authors:

Bandazhevsky Yu.I.,^{A,B,C,D,E,F} – MD, professor, Head of Ecology and Health Coordination and Analytical Centre, Ivankov, Ukraine. Address: Polysskay str., Ivankov, Kyiv region, 07200. E-mail: Yuri.by375@gmail.com.

Dubova N.F.,^{B,C,D,E} – PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor of Department of Public Health of Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine. Address: 9, Dorohozhytska Str., Kyiv, 04112. E-mail: n_dubova@i.ua, <https://orcid.org/000-0003-4313-9662>.

Ustinova L.A.,^{D,E,F} – Col MS, MD DSc, Professor, Head of Department of Military Toxicology, Radiology and Medical Protection, Kyiv, Ukraine. E-mail: ustinova.umma@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6582-7231>.

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation;

D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article.

Адреса для листування: вул. Московська, 45/1, буд. 33, м. Київ 01015