

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Педиатрия

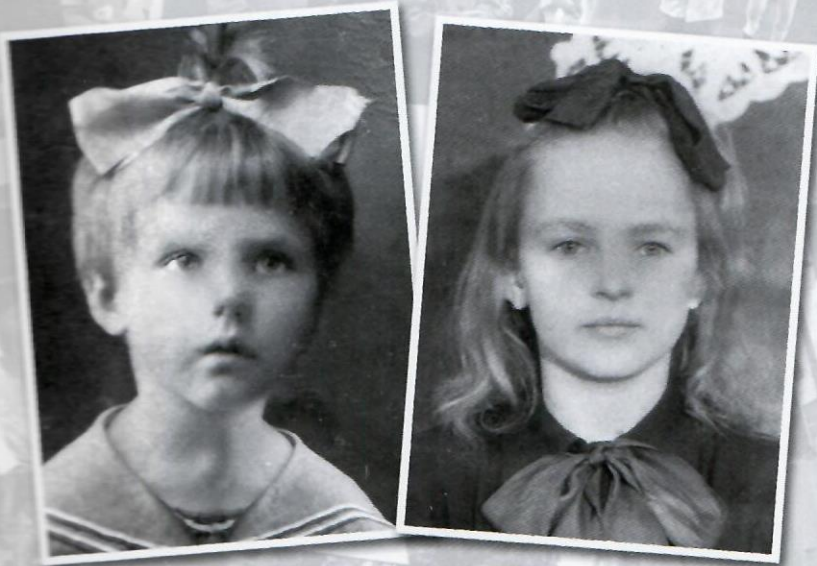
2017, том 5, №1

Восточная Европа

Pediatrics. Eastern Europe

International scientific journal

2017, volume 5, number 1



ISSN 2307-4345 (print)
ISSN 2414-2204 (online)

ПИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ


МАГНЕ-В₆[®]

Партнеры номера

Энтерожермина[®]

УДК 614.876:616-053.2-008.9:577.164.17(477.41)

Бандажевский Ю.И.¹, Дубовая Н.Ф.²¹ Координационный аналитический центр «Экология и здоровье», Иванков, Украина² Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, УкраинаBandazheuski Yu.¹, Dubovaja N.²¹ Coordination and Analytical Center "Ecology and Health", Ivankov, Ukraine² P. L. Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv, Ukraine

Гипергомоцистеинемия и V_{12} -фолиевый дефицит у детей, проживающих на территории, загрязненной радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции

Hyperhomocysteinemia and vitamin B_{12} and folate deficiency in children, who live in the area contaminated with radionuclides after the accident at Chernobyl nuclear power plant

Резюме

В условиях генетической нестабильности недостаток фолиевой кислоты и витамина B_{12} приводит к нарушению процессов обмена метионина – аминокислоты, незаменимой для организма человека, с повышенным образованием гомоцистеина. Следствием этого является снижение резистентности организма к воздействию внешнесредовых факторов с развитием тяжелых патологических процессов.

Целью настоящего исследования являлась оценка уровней гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина B_{12} с определением их взаимосвязей в крови детей подросткового возраста, с момента своего рождения постоянно проживающих на территории Украины, загрязненной радионуклидами вследствие аварии на Чернобыльской атомной электростанции.

Методы исследования: иммунохимический, математико-статистический.

Результаты. Превышение уровня гомоцистеина в крови сверх 10 мкмоль/л (гипергомоцистеинемия) регистрировалось у 75,3% детей. Среди мальчиков частота случаев гипергомоцистеинемии и показатели уровня гомоцистеина в крови достоверно выше, чем среди девочек.

Содержание фолиевой кислоты в крови ниже референтных значений выявлено в 20,5% случаев, витамина B_{12} – в 4,9% случаев.

В группе мальчиков, в сравнении с группой девочек, проблема недостаточного содержания витамина B_{12} в организме более выражена.

Между регистрируемыми показателями гомоцистеина и фолиевой кислоты, гомоцистеина и витамина B_{12} выявлена обратная корреляционная связь, что свидетельствует о существовании дефицита указанных витаминов в организме детей с гипергомоцистеинемией.

При оценке обеспеченности детского организма фолиевой кислотой и витамином B_{12} следует определять уровень гомоцистеина в крови.

Ключевые слова: гомоцистеин, фолиевая кислота (B_9), витамин B_{12} , гипергомоцистеинемия, дефицит витаминов, подростки, радиоактивно загрязненные территории Украинского Полесья.

Abstract

In conditions of genetic instability, vitamin B_{12} and folate deficiency leads to disorder of the metabolism of methionine, which is amino acid essential for the human body, and to increase of production of homocysteine. This can cause the decreased resistance to the impact of environmental factors and the development of severe pathological processes.

The aim of this study was to assess the levels of homocysteine, folic acid and vitamin B_{12} in the blood of adolescents, who permanently live on the territory of Ukraine contaminated with radionuclides after the accident at Chernobyl nuclear power plant, and to determine their interrelations.

Methods of research. Immunochemical, mathematical and statistical.

Results. The increased level of homocysteine over $10 \mu\text{mol/L}$ (hyperhomocysteinemia) was observed in 75.3 % of children. The incidence of hyperhomocysteinemia and homocysteine blood indices were statistically higher among boys than among girls.

The level of folic acid in the blood below the reference values was found in 20.5% of cases, vitamin B_{12} level – in 4.9 % of cases.

Vitamin B_{12} deficiency is more pronounced in the group of boys if compared with the group of girls. The inverse correlation was found between the registered values of homocysteine and folic acid, and homocysteine and vitamin B_{12} , which indicates the deficiency of above-mentioned vitamins in children with hyperhomocysteinemia.

The level of homocysteine should be measured in assessment of the level of folic acid and vitamin B_{12} in children.

Keywords: homocysteine, folic acid, vitamin B_{12} , hyperhomocysteinemia, vitamin deficiency, adolescents, radiation-contaminated territories of Ukrainian Polissya.

■ ВВЕДЕНИЕ

Функционирование метаболического цикла, в котором участвуют фолиевая кислота и витамин B_{12} , определяет резистентность организма к воздействию факторов внешней среды [1, 2]. В условиях генетической нестабильности недостаток фолиевой кислоты и цианокобаламина приводит к нарушению процессов обмена метионина – аминокислоты, незаменимой для организма человека, с повышенным образованием гомоцистеина [3]. С последним связывают нарушение свертывания крови и, как следствие, возникновение инфарктов миокарда и инсультов, злокачественных новообразований, патологического течения беременности и тератогенные эффекты [4–10].

В связи с этим представляет практический и научный интерес изучение функционирования цикла обмена метионина на основании оценки показателей гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина B_{12} в организме людей, постоянно проживающих в условиях радиационного риска, вызванного аварией на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) в 1986 г.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка уровней гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина B_{12} с определением их взаимосвязей у детей подросткового возраста, с момента рождения постоянно проживающих на территории Украины, загрязненной радионуклидами вследствие аварии на ЧАЭС.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованию подверглись 263 ребенка (126 мальчиков и 137 девочек), средний возраст которых составил $14,7 \pm 0,1$ года (95%-й ДИ 14,6–14,9 года), постоянно проживающих с момента своего рождения в сельских населенных пунктах Полесского и Иванковского районов Киевской области Украины, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС (плотность загрязнения почвы радионуклидами $Cs-137 < 2$ Ки/км² [11]).

У всех детей утром натощак производился забор крови из локтевой вены для определения концентрации гомоцистеина, фолиевой кислоты и B_{12} , проведения генетического исследования фолатного цикла. Все дети на момент забора крови посещали школу.

Исследования образцов крови детей проводились в сертифицированной по стандартам качества лаборатории при финансовой поддержке Регионального совета региона Рон-Альп (Франция) и были согласованы с родителями.

Определение концентрации гомоцистеина в крови осуществлялось с помощью иммунохимического метода с хемилюминесцентной детекцией (ECLIA). Анализатор и тест-система: Architect 1000 (ABBOT Diagnostics (США)).

Уровень гомоцистеина в крови детей свыше 10 мкмоль/л определялся как состояние гипергомоцистеинемии.

Определение витамина B_9 (фолатина) проводилось с помощью иммунохимического метода с электрохемилюминесцентной детекцией (ECLIA). Анализатор и тест-система: Cobas e411; Roche Diagnostics (Швейцария).

Определение витамина B_{12} – голотранскобаламина (активный витамин B_{12}) проводилось с помощью иммунохимического метода с хемилюминесцентной детекцией (CLIA). Анализатор и тест-система: Architect 1000 (Abbott Diagnostics), США.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программы IBM SPSS Statistics 22 (США). Для анализируемых показателей рассчитывались среднеарифметическая (M) \pm стандартная ошибка средней (m), доверительный интервал среднего значения (95%-й ДИ), медиана (Me), интерквартильный размах (ИКР), минимальные и максимальные значения параметров, процентиля. Была проведена проверка гипотезы о виде распределений (критерий Колмогорова – Смирнова). Все исследуемые параметры не соответствовали закону нормального распределения, в связи с чем для сравнения значений был использован непараметрический U -критерий Манна – Уитни. Оценку статистической значимости показателей проводили, определяв уровень значимости p с помощью статистической программы. Для сравнения относительных показателей был использован t -критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (p) принят за 0,05. Связь между уровнем гомоцистеина,

фолиевой кислоты и витамина V_{12} в крови определялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ($r_{\text{ср}}$). Силу корреляционной связи оценивали по традиционной шкале: слабая – от 0 до 0,299; средняя – от 0,3 до 0,699; сильная – от 0,7 до 1,0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрация гомоцистеина в крови детей выявлялась в диапазоне 6,68–54,63 мкмоль/л, в том числе у мальчиков – 7,59–54,63 мкмоль/л, у девочек – 6,68–33,89 мкмоль/л. При этом концентрация гомоцистеина выше установленного предела – 10,0 мкмоль/л (гипергомоцистеинемия) – выявлена у 198 детей (75,3% от числа всех обследованных детей), среди которых 109 мальчиков (86,5% от числа обследованных мальчиков) и 89 девочек (65,0% от числа обследованных девочек), $p < 0,05$.

Статистические характеристики показателей концентрации гомоцистеина в крови обследованных детей представлены в табл. 1. В группе мальчиков параметры данного метаболита были статистически значимо выше, по сравнению с группой девочек ($U=5658,500$; $p < 0,0001$; средний ранг для мальчиков составил 155,59, для девочек – 110,30).

Референтный интервал крайних значений показателей фолиевой кислоты (V_9) в крови, обозначенный лабораторией, в которой проводился анализ, составлял 4,6–18,7 нг/мл, для витамина V_{12} – 191,0–663,0 пг/мл.

Интервал между крайними значениями показателей витамина V_9 в крови детей составил 2,1–15,9 нг/мл, в том числе в группе мальчиков – 2,1–15,9 нг/мл, в группе девочек – 2,3–13,61 нг/мл.

Интервал между крайними значениями показателей витамина V_{12} в крови детей определялся в диапазоне 136,1–902,5 пг/мл, в том числе в группе мальчиков – 136,1–713,6 пг/мл, в группе девочек – 160,9–902,5 пг/мл.

При сравнении уровней содержания исследуемых витаминов в крови детей выявлено достоверное превышение концентрации витамина V_{12} у девочек, по сравнению с мальчиками ($U=6388,500$; $p < 0,0001$; средний ранг для мальчиков составил 114,20, для девочек – 148,37), и отсутствие различий в концентрациях витамина V_9 ($U=8389,00$; $p=0,695$).

Установлено, что удельный вес дефицита фолиевой кислоты, в сравнении с дефицитом витамина V_{12} , был достоверно выше как в общей группе, так и среди мальчиков и девочек (табл. 2).

В общей группе, в группах мальчиков и девочек зарегистрирована обратная корреляционная связь средней и слабой силы по традицион-

Таблица 1
Статистические характеристики показателей гомоцистеина (Hc), витаминов V_{12} и V_9 в крови обследованных детей

Показатели	Оба пола (n=263)		Мальчики (n=126)		Девочки (n=137)	
	Me	ИКР	Me	ИКР	Me	ИКР
Hc, мкмоль/л	11,8	10,1–13,8	12,5	11,0–16,1	11,2	9,4–12,8
V_9 , нг/мл	6,2	4,8–7,7	6,3	4,7–7,7	6,1	5,0–7,5
V_{12} , пг/мл	313,4	255,2–426,5	296,5	236,1–373,3	338,9	271,7–463,4

Таблица 2
Частота случаев дефицита витаминов В₉ и В₁₂ в крови детей

Группа детей по полу	Количество детей, чел.	Витамин В ₉		Витамин В ₁₂	
		абс. число	удельный вес, %	абс. число	удельный вес, %
Оба пола	263	54	20,5*	13	4,9
Мальчики	126	30	23,8*	12	9,5
Девочки	137	24	17,5*	1	0,7

Примечание: * – статистические различия между частотой случаев дефицита витаминов В₉ и В₁₂ ($p < 0,05$).

ной шкале между уровнем гомоцистеина и фолиевой кислоты, гомоцистеина и витамина В₁₂, а также прямая корреляционная связь средней и слабой силы между уровнями витаминов. Корреляционные связи между указанными показателями в группе девочек выражены слабее, чем в группе мальчиков (табл. 3–5).

Проведенное исследование выявило очень высокую частоту гипергомоцистеинемии (75,3%) среди детей подросткового возраста, длительно проживающих на территории загрязненной радионуклидами вследствие аварии на ЧАЭС. В то же время относительное число случаев содержания фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в крови ниже референтных значений значительно меньше. Среди мальчиков частота случаев гипергомоцистеинемии и показатели уровня гомоцистеина в крови достоверно больше, чем среди девочек. При этом у них частота случаев дефицита витамина В₁₂, определяемая количеством случаев, вышедших за пределы референтного диапазона, также больше. Показатели содержания витамина В₁₂ в крови в группе девочек статистически выше, чем в группе мальчиков. Удельный вес дефицита фолиевой кислоты, в сравнении с дефицитом витамина В₁₂, был достоверно выше как в общей группе, так и среди мальчиков и девочек.

Таблица 3
Результаты корреляционного анализа между гомоцистеином, витамином В₉ и В₁₂ в общей группе детей

Параметр	Коэффициент корреляции (r_{xy}), уровень значимости (p)	Параметр		
		Нс	В ₉	В ₁₂
Нс	Спирмена	1,000	-,419**	-,377**
	уровень значимости p	.	,000	,000
	N	263	263	263
В ₉	Спирмена	-,419**	1,000	,245**
	уровень значимости p	,000	.	,000
	N	263	263	263
В ₁₂	Спирмена	-,377**	,245**	1,000
	уровень значимости p	,000	,000	.
	N	263	263	263

Примечания:

Нс – гомоцистеин;

N – количество наблюдений;

** – корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

Таблица 4
Результаты корреляционного анализа между гомоцистеином, витамином V_9 и V_{12} в группе мальчиков

Параметр	Коэффициент корреляции (r_{xy}), уровень значимости (p)	Параметр		
		Нс	V_9	V_{12}
Нс	Спирмена	1,000	-,513**	-,444**
	уровень значимости p	.	,000	,000
	N	126	126	126
V_9	Спирмена	-,513**	1,000	,314**
	уровень значимости p	,000	.	,000
	N	126	126	126
V_{12}	Спирмена	-,444**	,314**	1,000
	уровень значимости p	,000	,000	.
	N	126	126	126

Примечания:

Нс – гомоцистеин;

N – количество наблюдений;

** – корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

Таблица 5
Результаты корреляционного анализа между гомоцистеином, витамином V_9 и V_{12} в группе девочек

Параметр	Коэффициент корреляции (r_{xy}), уровень значимости (p)	Параметр		
		Нс	V_9	V_{12}
Нс	Спирмена	1,000	-,378**	-,213*
	уровень значимости p	.	,000	,013
	N	137	137	137
V_9	Спирмена	-,378**	1,000	,208*
	уровень значимости p	,000	.	,015
	N	137	137	137
V_{12}	Спирмена	-,213*	,208*	1,000
	уровень значимости p	,013	,015	.
	N	137	137	137

Примечания:

Нс – гомоцистеин;

N – количество наблюдений;

** – корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

В группе мальчиков, по сравнению с группой девочек, проблема недостаточного содержания витамина V_{12} в организме более выражена. Основой развития состояния гипергомоцистеинемии являются мутации генов, контролирующих фолатный цикл, с высокой частотой встречающиеся у обследуемых детей из районов, пострадавших от аварии на Чернобыльской атомной электростанции [12].

Учитывая одну из ведущих ролей витаминов V_9 и V_{12} в функционировании ферментных систем, участвующих в обмене незаменимой аминокислоты метионина, логично определять потребность организма в данных витаминах, исходя из уровня гомоцистеина в крови. Проведенный статистический анализ выявил обратную корреляционную связь,

представляемую значениями коэффициента корреляции Спирмена, между показателями гомоцистеина, в большинстве случаев выходящими за пределы 10 мкмоль/л, и витаминов В₉ и В₁₂, что свидетельствует о присутствии в организме дефицита последних. С учетом полученных результатов, следует обратить внимание на большую уязвимость организма мальчиков, проживающих на территории, загрязненной радиоактивными элементами в результате аварии на ЧАЭС. Потребность в витаминах В₉ и В₁₂ для детей из семей, длительно проживающих в условиях радиационного риска, следует рассчитывать на основании результатов анализов содержания гомоцистеина в крови как основного маркера эффективности обмена метионина. С целью профилактики заболеваний, связанных с нарушением функционирования фолатного цикла, необходимо проведение постоянной витаминной профилактики детского населения, проживающего на территории, пострадавшей от аварии на ЧАЭС.

■ ВЫВОДЫ

У детей подросткового возраста, с момента своего рождения постоянно проживающих на территории Украины, загрязненной радионуклидами вследствие аварии на Чернобыльской атомной электростанции, явление гипергомоцистеинемии (содержание гомоцистеина в крови выше 10 мкмоль/л) регистрировалось в 75,3% случаев, в том числе в группе мальчиков в 86,5% случаев, в группе девочек – в 65,0% случаев. Среди мальчиков показатели уровня гомоцистеина в крови достоверно выше, чем среди девочек.

Содержание фолиевой кислоты в крови ниже референтных значений выявлено в 20,5% случаев, витамина В₁₂ – в 4,9% случаев.

В группе мальчиков, в сравнении с группой девочек, проблема недостаточного содержания витамина В₁₂ в организме более выражена.

Между регистрируемыми показателями гомоцистеина и фолиевой кислоты, гомоцистеина и витамина В₁₂ выявлена обратная корреляционная связь, что свидетельствует о дефиците указанных витаминов в организме детей с гипергомоцистеинемией.

При оценке обеспеченности детского организма фолиевой кислотой и витамином В₁₂ следует определять уровень гомоцистеина в крови.

Учитывая одну из ведущих ролей витаминов В₉ и В₁₂ в функционировании ферментных систем, участвующих в обмене незаменимой аминокислоты метионина, логично определять потребность организма в данных витаминах, исходя из уровня гомоцистеина в крови.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Williams K.T., Schalinske K.L. (2010) Homocysteine metabolism and its relation to health and disease. *BioFactors*, vol. 36, pp. 19–24.
2. Shumatova T., Prihodchenko N., Odenbah L., Efremova I. (2013) Rol' metilirovaniya DNK i sostoyaniya folatnogo obmena v razvitii patologicheskikh protsessov v organizme cheloveka [Role of DNA methylation and folate metabolism in the development of pathological processes in the human body]. *Pacific Medical Journal*, no 4, pp. 39–43.
3. Botto N., Andreassi M., Manfredi S., Masetti S., Cocci F., Colombo M., Storti S. (2003) Genetic polymorphisms in folate and homocysteine metabolism as risk factors for DNA damage. *European Journal of Human Genetics*, no 11, pp. 671–678.

4. Wald D., Law M., Morris J. (2002) Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*, vol. 325 (1202), pp. 1–7.
5. Yuan J., Lu S., Van Den Berg D., Govindarajan S., Zhang Z., Mato J, and Yu. M. (2007) Genetic Polymorphisms in the Methylenetetrahydrofolate Reductase and Thymidylate Synthase Genes and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, vol. 46 (3), pp. 749–758.
6. Li W., Lv W., Dai S., Pan M., Huang J. (2015) Joint associations of folate, homocysteine and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms with dyslipidemia in a Chinese hypertensive population: a cross-sectional study. *Lipids in Health and Disease*, vol. 14 (101), pp. 1–11.
7. Dolgih V., Bol'shakova S., Filippov E., Gomellya M. (2012) Izmenchivost' genov folatnogo tsikla u detei s essential'noi arterial'noi gipertenziei [Variability of the genes of folate cycle in children with essential arterial hypertension]. *Byulleten' VSNTS SO RAMN*, 2 (84), Is. 2, pp. 26–29.
8. Plazar N., Jurdana M. (2010) Hyperhomocysteinemia and the role of B vitamins in cancer. *Radiol. Oncol.*, vol. 44 (2), pp. 79–85.
9. Plotskii A., Egorova T., Naumov A. (2007) Gomotsistein i poroki razvitiya ploda [Homocysteine and birth defects]. *Zhurnal GrGMU*, no 1, pp. 167–170.
10. Arhipkina T. (2016) Folievaya kislota i ee rol' v reproduktivnom zdorov'e zhenshin s sindromom polikistoznih yaichnikov [Folic acid and its role in the reproductive health of women with polycystic ovary syndrome]. *Svit meditsini ta biologii*, 1 (55), pp. 9–17.
11. Lihtarev I., Kovgan L., Vasilenko V. (2012) Zagal'nodozimetriczna pasportizatsiya ta rezul'tati LVL-monitoringu v naselenih punktah Ukraïni, yakı zaznali radioaktivnogo zabrudnennyya pislya Chornobil's'koï katastrofi [General dosimetric certification and results of radiation monitoring in the settlements of Ukraine that were exposed to radioactive contamination after the Chernobyl catastrophe]. *Uzahalneni dani za 2011*. Zbirka 14, 99 p.
12. Bandazhevskii Yu., Dubovaya N. (2016) Geneticheskie defekti pri narushenii funktsionirovaniya tsikla folievoi kisloti u detei, prozhivayuschih na territorii, postradavshei ot avarii na CHAES [Genetic defects in violation of functioning of the cycle of folic acid in children who live in the areas affected by the Chernobyl accident]. *Zbirnik nauk. prats' spivrob. NMAPO imeni P.L. Shupika*, vol. 25, pp. 93–98.

Поступила / Received: 20.02.2017

Контакты / Contacts: yuri.by375@gmail.com