



## Исследование роли полиморфных вариантов генов *MTHFR* и *MTRR* в развитии желчнокаменной болезни

Федорова Ю.Ю.<sup>1</sup>, Нургалиева А.Х.<sup>1</sup>, Петрова С.Г.<sup>1</sup>, Мурзина Р.Р.<sup>2</sup>,  
Джаубермезов М.А.<sup>1</sup>, Екомасова Н.В.<sup>1</sup>, Хуснутдинова Э.К.<sup>1</sup>, Прокофьева Д.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», (ул. Заки Валиди, 32, г. Уфа, 450076, Россия)

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, (ул. Ленина, 3, г. Уфа, 450008, Россия)

**Для цитирования:** Федорова Ю.Ю., Нургалиева А.Х., Петрова С.Г., Мурзина Р.Р., Джаубермезов М.А., Екомасова Н.В., Хуснутдинова Э.К., Прокофьева Д.С. Исследование роли полиморфных вариантов генов *MTHFR* и *MTRR* в развитии желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(9): 175–180. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-175-180

✉ Для переписки:

**Федорова**

**Юлия Юрьевна**

fedorova-y@yandex.ru

**Федорова Юлия Юрьевна**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории популяционной и медицинской генетики, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины

**Нургалиева Альфия Хаматьяновна**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории популяционной и медицинской генетики

**Петрова Сабина Григорьевна**, инженер лаборатории популяционной и медицинской генетики

**Мурзина Регина Рафисовна**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии

**Джаубермезов Мурат Алиевич**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории популяционной и медицинской генетики

**Екомасова Наталья Вадимовна**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории популяционной и медицинской генетики

**Хуснутдинова Эльза Камилевна**, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой генетики и фундаментальной медицины; директор Института биохимии и генетики УФИЦ РАН

**Прокофьева Дарья Симоновна**, к.б.н., заведующая лабораторией популяционной и медицинской генетики

### Резюме

В последние годы статистические исследования показывают, что желчнокаменная болезнь (ЖКБ) выявляется у каждой пятой женщины и у каждого десятого мужчины. ЖКБ — многофакторный процесс, на который влияют как средовые, так и генетические факторы. Ряд данных свидетельствуют, что общий гомоцистеин в плазме коррелирует с наличием желчных камней, что позволяет предположить, что гипергомоцистеинемия является фактором риска ЖКБ.

**Целью** данной работы является анализ ассоциации полиморфных вариантов генов метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (rs1801133 (677C>T), rs1801131 (1298A>C)) и метионин-синтазы-редуктазы *MTRR* (rs1801394 (66A>G)), участвующих в метаболизме гомоцистеина, с развитием желчнокаменной болезни у индивидов из Республики Башкортостан.

**Материалы и методы.** В качестве материала исследования использованы образцы ДНК 196 пациентов с ЖКБ и образцы ДНК 274 индивидов контрольной группы в возрасте 23–87 лет, проживающих в Республике Башкортостан. Генотипирование выполнено с помощью метода ПЦР в режиме реального времени.

**Результаты.** Установлено, что аллель rs1801133\*T и генотип rs1801133\*TT гена *MTHFR* являются маркерами повышенного риска развития ЖКБ. Установлена ассоциация генотипа rs1801133\*TT полиморфного варианта rs1801133 гена *MTHFR* со средней степенью тяжести ЖКБ и наследственной отягощенностью у больных ЖКБ. При исследовании полиморфного варианта гена *MTRR* выявлено, что аллель rs1801394\*G повышает риск развития ЖКБ. Анализ ассоциаций полиморфного варианта rs1801131 гена *MTHFR* с развитием ЖКБ не выявил статистически значимых различий между сравниваемыми группами больных и контроля.

**Заключение.** Определение уровня гомоцистеина и генетическое тестирование полиморфных вариантов *MTHFR* и *MTRR* у пациентов с ЖКБ может быть полезным в клинической практике.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, полиморфный вариант, ген, метилентетрагидрофолатредуктаза, метионин-синтаза-редуктаза

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: RYAJRP



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-229-9-175-180>

## The role of *MTHFR* and *MTRR* gene polymorphisms in the development of cholelithiasis

Yu.Yu. Fedorova<sup>1</sup>, A.Kh. Nurgalieva<sup>1</sup>, S.G. Petrova<sup>1</sup>, R.R. Murzina<sup>2</sup>,  
M.A. Dzhaubermezov<sup>1</sup>, N.V. Ekomasova<sup>1</sup>, E.K. Khusnutdinova<sup>1</sup>, D.S. Prokofieva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ufa University of Science and Technology, (32, Zaki Validi St., Ufa, 450076, Russia)

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University, (3, Lenina St., Ufa, 450008, Russia)

**For citation:** Fedorova Yu.Yu., Nurgalieva A.Kh., Petrova S.G., Murzina R.R., Dzhaubermezov M.A., Ekomasova N.V., Khusnutdinova E.K., Prokofieva D.S. The role of *MTHFR* and *MTRR* gene polymorphisms in the development of cholelithiasis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(9): 175–180. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-175-180

✉ **Corresponding author:**

**Yuliya Fedorova**  
fedorova-y@yandex.ru

**Yuliya Yu. Fedorova**, PhD in Biology, Senior Researcher of laboratory population and medical genetics; ORCID: 0000-0002-9344-828X

**Alfia Kh. Nurgalieva**, PhD in Biology, Senior Researcher of laboratory population and medical genetics; ORCID: 0000-0001-6077-9237

**Sabina G. Petrova**, Engineer of laboratory population and medical genetics; ORCID: 0000-0002-4954-6640

**Regina R. Murzina**, Ph.D. in Medicine, Assistant at the Department of Hospital Pediatrics

**Murat A. Dzhaubermezov**, PhD in Biology, Senior Researcher of laboratory population and medical genetics;  
ORCID 0000-0003-1570-3174

**Natalia V. Ekomasova**, PhD in Biology, Senior Researcher of laboratory population and medical genetics; ORCID 0000-0003-3996-5734

**Elza K. Khusnutdinova**, Professor, Doctor of Sciences in Biology, Corresponding member of the Russian Academy of Education; Head of the Department of Genetics and Fundamental Medicine; Director of the Institute of Biochemistry and Genetics; ORCID 0000-0003-2987-3334

**Darya S. Prokofyeva**, PhD in Biology, Head of laboratory population and medical genetics; ORCID 0000-0003-0229-3188

### Summary

In recent years, statistical studies show that cholelithiasis is detected in every fifth woman and every tenth man. Cholelithiasis is a multifactorial process that is influenced by both environmental and genetic factors. Some evidence suggests that total plasma homocysteine correlates with the presence of gallstones, suggesting that hyperhomocysteinemia is a risk factor for cholelithiasis.

**The aim** of this work was to analyze the association of polymorphic variants of the methylenetetrahydrofolate reductase *MTHFR* (rs1801133 (677C>T), rs1801131 (1298A>C)) and methionine synthase reductase *MTRR* (rs1801394 (66A>G)) genes with the development of gallstone disease in individuals from the Republic of Bashkortostan.

**Material and methods.** DNA samples from 196 patients with cholelithiasis and DNA samples from 274 individuals in the control group aged 23–87 years living in the Republic of Bashkortostan were used as research material. Genotyping was performed using the real-time PCR method.

**Results.** It has been established that the rs1801133\*T allele and the rs1801133\*TT genotype of the *MTHFR* gene are markers of an increased risk of developing cholelithiasis. An association was established between the rs1801133\*TT genotype of the rs1801133 polymorphic variant of the *MTHFR* gene and the moderate severity of cholelithiasis and hereditary burden in patients with cholelithiasis. A study of the polymorphic variant of the *MTRR* gene revealed that the rs1801394\*G allele increases the risk of developing cholelithiasis. Analysis of associations of the polymorphic variant rs1801131 of the *MTHFR* gene with the development of cholelithiasis did not reveal statistically significant differences between the compared groups of patients and controls.

**Conclusion.** Determination of homocysteine levels and genetic testing of polymorphic variants of *MTHFR* and *MTRR* in patients with cholelithiasis may be useful in clinical practice.

**Keywords:** cholelithiasis, polymorphic variant, gene, methylenetetrahydrofolate reductase, methionine synthase reductase

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – заболевание пищеварительной системы, затрагивающее гепатобилиарную систему, характеризующееся нарушениями в липидном обмене и в метаболизме холестерина, сопровождающимся образованием камней в желчном пузыре. В России ежегодная обращаемость по поводу желчнокаменной болезни составляет 5–6 человек на 1000 населения, а количество выполняемых холецистэктомий превышает 500 тысяч [2]. Развитие ЖКБ – многофакторный процесс, на который влияют как средовые, так и генетические факторы. Недавние достижения в области анализа геномных данных человека позволили идентифицировать, что на уровень холестерина в патогенезе ЖКБ заметное влияние оказывают полиморфные варианты генов суперсемейства белков ABC, включая *ABCG8*, *ABCG5*, *ABCB4* и *ABCB11*, а также гены семейства аполипопротеинов, такие как *ApoB100* и *ApoE*, гены семейства *MUC*. Уровни билирубина при ЖКБ ассоциированы с полиморфными вариантами генов белков печени, а именно *UGT1A1*, *MRP2*, *MRP3*, *CFTR* [3].

Метаболизм фолатов представляет собой сложный каскадный процесс, который находится под контролем ряда ферментов многочисленных путей, продуцирующих активные производные тетрагидрофолата [4]. Метилентетрагидрофолатредуктаза

(*MTHFR*) и метионин-синтаза-редуктаза (*MTRR*) являются ключевыми ферментами метаболизма гомоцистеина и фолиевой кислоты [5]. Наиболее часто изучаемыми однонуклеотидными полиморфизмами гена *MTHFR* являются C677T (Ala222Val, rs1801133) и A1298C (Glu429Ala, rs1801131); оба полиморфизма снижают активность фермента *MTHFR*, что приводит к повышению уровня 5,10-метилентетрагидрофолата и гомоцистеина [5]. Метионин-синтаза-редуктаза *MTRR* может способствовать канцерогенезу за счет изменения метилирования ДНК, что приводит к дисбалансу нуклеотидов, повышенному неправильному включению урацила в ДНК, разрывам цепей ДНК и нарушению эксцизионной репарации. В результате может повыситься восприимчивость ДНК к мутациям и повреждениям [6]. Ряд данных свидетельствуют, что общий гомоцистеин в плазме коррелирует с наличием желчных камней, что позволяет предположить, что гипергомоцистеинемия является фактором риска ЖКБ [1].

Целью данной работы является анализ ассоциации полиморфных вариантов генов метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (rs1801133 (677C>T), rs1801131 (1298A>C)) и метионин-синтазы-редуктазы *MTRR* (rs1801394 (66A>G)) с развитием желчнокаменной болезни у индивидов из Республики Башкортостан.

## Материалы и методы

В качестве материала для исследования использованы образцы ДНК 196 больных ЖКБ различной этнической принадлежности (99 русских, 87 татар, 10 индивидов других национальностей) в возрасте от 23 до 87 лет, проживающих на территории Республики Башкортостан. Распределение по половому признаку среди больных было следующим: мужчин – 46, женщин – 150. Все обследованные являлись пациентами хирургического и гастроэнтерологического отделений ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфа. У 123 человек был диагноз ЖКБ средней степени тяжести, у 65 – легкой степени тяжести. Диагностику ЖКБ проводили на основании данных общеклинического обследования, ультразвукового исследования желчного пузыря, также был проанализирован липидный профиль сыворотки крови. Антропометрические исследования включали измерение веса, роста, на основании которых рассчитывался индекс массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>). Количественные параметры клинических нарушений включали измерение уровня холестерина (ммоль/л). В качестве контроля исследована группа здоровых индивидов без каких-либо признаков заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также сердечно-сосудистой патологии, обусловленной атеросклерозом, состоящая из 274 человек различной этнической принадлежности (135 русских, 103 тартина, 36 индивидов других национальностей). Среди индивидов контрольной группы было 202 мужчин, 72 женщины. Все участники исследования дали информированное согласие, протокол исследования одобрен локальным биоэтическим комитетом ИБГ УФИЦ РАН.

Геномная ДНК выделена из лимфоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Анализ полиморфных вариантов генов *MTHFR* (rs1801133 (с.665C>T, p.Ala222Val), rs1801131 (с.1286A>C, p.Glu429Ala)) и гена *MTRR* (rs1801394 (с.66A>G, p.Ile22Met)) проводили с использованием набора реагентов для амплификации ДНК методом ПЦР с флуоресцентной детекцией (ООО «Синтол», Москва) согласно инструкции фирмы-производителя на системе детекции продуктов ПЦР в реальном времени CFX96 (Bio-Rad, США).

Для проверки соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению по закону Харди-Вайнберга использовался критерий  $\chi^2$ . При попарном сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и контроля применялся критерий  $\chi^2$  для таблиц сопряженности 2x2 с поправкой Йейтса. В случае наличия достоверных отличий в исследуемых выборках проводилась оценка показателя отношения шансов (odds ratio, OR), а также границ его 95% доверительного интервала (CI95%). Проводилась проверка нормальности распределения количественных признаков. Сравнение количественных признаков (показателей индекса массы тела, уровня холестерина) проводили по критерию Манна-Уитни (в случае двух групп) и Краскела-Уоллиса (в случае трех групп). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов прикладных программ Spss v.23.0, MS Office Excel 2013 (Microsoft).

## Результаты и обсуждение

Нами проведено исследование полиморфных вариантов rs1801133, rs1801131 гена *MTHFR* и rs1801394 гена *MTRR* у больных ЖКБ и в контрольной группе, проживающих на территории Республики Башкортостан. Распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ) для изученных полиморфных вариантов. В результате проведенного исследования была выявлена ассоциация полиморфного локуса rs1801133 (677C>T) гена *MTHFR* с риском развития желчнокаменной болезни в общей группе (табл. 1). Обнаружено, что аллель rs1801133\*T и генотип rs1801133\*TT полиморфного варианта гена *MTHFR* являются маркерами повышенного риска развития ЖКБ ( $\chi^2=4,62, p=0,03, OR=1,37, 95\%CI 1,03-1,82$  и  $\chi^2=6,9, p=0,008, OR=2,18, 95\%CI 1,21-3,93$ , соответственно).

Проведен статистический анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs1801133 гена *MTHFR* с риском развития желчнокаменной болезни у индивидов с учетом степени тяжести заболевания и наследственной отягощенности. В результате выявлено, что генотип rs1801133\*TT является маркером повышенного риска средней степени тяжести ЖКБ ( $\chi^2=5,68, P=0,02, OR=2,2, 95\%CI 1,14-4,26$ ). Обнаружена ассоциация генотипа rs1801133\*TT и с наследственной отягощенностью у больных ЖКБ ( $\chi^2=7,31, P=0,007, OR=2,88, 95\%CI 1,3-6,37$ ).

Анализ ассоциаций полиморфного варианта rs1801131 (1298A>C) гена *MTHFR* с развитием ЖКБ не выявил статистически значимых различий

между группами больных и контроля как в объединенных выборках, так и при разделении по этнической принадлежности ( $p > 0,05$ ).

Выполнен анализ варибельности количественных показателей (индекса массы тела, уровня холестерина) в зависимости от генотипов полиморфных вариантов rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR* у больных ЖКБ. В результате не установлено статистических различий между сравниваемыми группами пациентов, носителей различных генотипов по данным полиморфизмам (табл. 2).

Фермент *MTHFR* играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты, катализируя восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, который представляет собой активную форму фолиевой кислоты, необходимую для образования метионина из гомоцистеина и далее – S-аденозилметионина, играющего ключевую роль в процессе метилирования ДНК. Одним из белков, требующих переноса метильной группы от S-аденозилметионина, является фермент фосфатидилэтанолламин-N-метилтрансфераза (PEMT) в качестве кофактора для производства фосфатидилхолина. Фосфатидилхолин и другие фосфолипиды стимулируют желчевыделение, что в свою очередь, способствует улучшению работы печени, устранению дискинезии желчных путей, препятствует образованию желчных камней. Повышение уровня гомоцистеина и уровня фермента PEMT наблюдалось во время образования желчных камней у трансгенных мышей, восприимчивых к желчнокаменной болезни [7]. По

**Таблица 1.**  
Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs1801133, rs1801131 гена *MTHFR* и rs1801394 гена *MTRR* у больных ЖКБ и в контрольной группе  
**Примечание:** n – численности групп; N – объем выборки; % – частота аллеля (генотипа); p – уровень значимости, указан только при наличии статистической значимости (при  $p < 0,05$ ); OR – показатель отношения шансов.

		Генотипы			Аллели		N
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Больные ЖКБ	<b>rs1801133</b>	<b>CC</b>	<b>CT</b>	<b>TT</b>	<b>C</b>	<b>T</b>	
	Русские	48 (48,5)	32 (32,3)	19 (19,2)	128 (64,6)	70 (35,4)	99
	Татары	48 (55,2)	28 (32,2)	11 (12,6)	124 (71,3)	50 (28,7)	87
	В целом	100 (51,0)	66 (33,7)	30 (15,3), <b>p=0,008, OR=2,18</b>	266 (67,9), <b>p=0,03, OR=0,73</b>	126 (32,1), <b>p=0,03, OR=1,37</b>	196
Контроль	Русские	66 (50,0)	52 (39,4)	14 (10,6)	184 (69,7)	80 (30,3)	132
	Татары	62 (62,6)	34 (34,3)	3 (3,0)	158 (78,6)	43 (21,4)	99
	В целом	154 (56,2)	99 (36,1)	21 (7,7)	407 (74,3)	141 (25,7)	274
	<b>rs1801131</b>	<b>AA</b>	<b>AC</b>	<b>CC</b>	<b>A</b>	<b>C</b>	
Больные ЖКБ	Русские	38 (39,2)	44 (45,4)	15 (15,5)	120 (61,9)	74 (38,1)	97
	Татары	35 (39,8)	43 (48,9)	10 (11,4)	113 (64,2)	63 (35,8)	88
	В целом	77 (39,5)	92 (47,2)	26 (13,3)	246 (63,1)	144 (36,9)	195
Контроль	Русские	60 (45,5)	56 (42,4)	16 (12,1)	176 (66,7)	88 (33,3)	132
	Татары	43 (44,3)	41 (42,3)	13 (13,4)	127 (65,5)	67 (34,5)	99
	В целом	122 (45,0)	114 (42,1)	35 (12,9)	358 (66,1)	184 (33,9)	271
Больные ЖКБ	<b>rs1801394</b>	<b>AA</b>	<b>AG</b>	<b>GG</b>	<b>A</b>	<b>G</b>	
	Русские	12 (12,8), <b>p=0,01, OR=0,39</b>	45 (47,9)	37 (39,4)	69 (36,7), <b>p=0,04, OR=0,67</b>	119 (63,3), <b>p=0,04, OR=1,49</b>	94
	Татары	18 (21,9)	34 (41,5)	30 (36,6)	70 (42,7)	94 (57,3)	88
	В целом	33 (17,6), <b>p=0,03, OR=0,59</b>	88 (46,8)	67 (35,6)	154 (40,9), <b>p=0,03, OR=0,75</b>	222 (59,0), <b>p=0,03, OR=1,33</b>	188
Контроль	Русские	33 (27,3)	46 (38,0)	42 (34,7)	112 (46,3)	130 (53,7)	121
	Татары	25 (26,0)	45 (46,9)	26 (27,1)	95 (49,5)	97 (50,5)	99
	В целом	67 (26,6)	108 (42,9)	77 (30,6)	242 (48,0)	262 (51,9)	252

**Таблица 2.** Вариабельность клинико-метаболических параметров у пациентов с ЖКБ, носителей разных генотипов полиморфных вариантов rs1801133, rs1801131 гена *MTHFR* и rs1801394 гена *MTRR*

Ген/полиморфный вариант	Генотип	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M±SE	p	Уровень холестерина (ммоль/л), M±SE	p
<i>MTHFR</i> /rs1801133	rs1801133*CC	26,8±0,5	0,6	5,7±0,1	0,4
	rs1801133*CT	26,0±0,5		5,7±0,1	
	rs1801133*TT	25,6±0,9		5,8±0,2	
<i>MTHFR</i> /rs1801131	rs1801131*AA	26,0±0,5	0,7	5,7±0,1	0,7
	rs1801131*AC	26,5±0,5		5,6±0,1	
	rs1801131*CC	27,1±1,1		5,6±0,3	
<i>MTRR</i> /rs1801394	rs1801394*AA	26,3±1,0	0,7	5,7±0,2	0,7
	rs1801394*AG	26,4±0,5		5,8±0,1	
	rs1801394*GG	26,3±0,6		5,6±0,2	

**Примечание:**  
M±SE – среднее значение и стандартная ошибка среднего; p – уровень значимости.

литературным данным установлена ассоциация полиморфизмов гена *MTHFR* с желчнокаменной болезнью и камнями в почках у лиц европеоидного происхождения [8]. В работе Dixit R. с соавт. при исследовании индивидов, у которых был выявлен рак желчного пузыря и желчные камни установлена ассоциация полиморфного локуса A1298C гена *MTHFR* с риском развития рака желчного пузыря. Не выявлено ассоциации полиморфизма C677T гена *MTHFR* с риском развития данных заболеваний [9].

Нами проведено исследование полиморфного варианта rs1801394 гена метионин-синтазы-редуктазы *MTRR* у больных ЖКБ и в контрольной группе, проживающих на территории Республики Башкортостан. По результатам исследования выявлено, что аллель rs1801394\*G полиморфного варианта гена *MTRR* является маркером повышенного риска развития ЖКБ ( $\chi^2=4,33$ ,  $p=0,03$ ,  $OR=1,33$ ,  $95\%CI_{1,0-1,74}$ ). Проведен анализ ассоциации полиморфного варианта rs1801394 гена *MTRR* с риском развития ЖКБ у индивидов с учетом этнической принадлежности. Обнаружена ассоциация аллеля rs1801394\*G с развитием заболевания у больных русской этнической принадлежности ( $\chi^2=3,98$ ,  $P=0,04$ ,  $OR=1,49$ ,  $95\% CI_{1,0-2,19}$ ).

Выполнен анализ вариабельности количественных показателей (индекса массы тела, уровня холестерина) в зависимости от генотипов полиморфного варианта 66A>G гена *MTRR*, в результате не установлено статистических различий между

сравняемыми группами больных ЖКБ, носителей различных генотипов по данному полиморфизму (табл. 2).

Измененная функция *MTRR* может способствовать канцерогенезу за счет изменения метилирования ДНК и нарушения синтеза тимидилата, что приводит к дисбалансу нуклеотидов, повышенному неправильному включению урацила в ДНК, разрывам цепей ДНК и нарушению эксцизионной репарации. В результате может повыситься восприимчивость ДНК к мутациям и повреждению [10]. При исследовании полиморфизмов в гене *MTRR* у пациентов с раком желудка и здоровых индивидов, выявлена ассоциация полиморфного варианта rs1801394 в гене *MTRR* с повышенным риском развития рака желудка [11]. Обнаружена ассоциация полиморфизма rs1801394 с безрецидивной выживаемостью у больных колоректальным раком [12]. У самок мышей с мутациями в гене *MTRR* наблюдалась аномальная морфология печени, которая сопровождалась изменениями в метаболизме гликогена [13]. Ферменты *MTHFR* и *MTRR* играют ключевую роль в метилировании ДНК – процессе, который управляет и способствует широкому спектру важнейших функций организма, включая, регуляцию активности генов, синтез нейротрансмиттеров, метаболизм гормонов (эстрогены). Нарушение обмена веществ в организме, в том числе, повышение уровня гормонов, рассматривается как один из главных факторов развития ЖКБ [14].

## Заключение

По результатам исследования установлена роль полиморфных вариантов генов *MTHFR* и *MTRR* в развитии ЖКБ. Полученные данные позволяют глубже изучить механизмы и молекулярные основы патогенеза ЖКБ, а также идентифицировать

важные молекулярно-генетические маркеры риска развития ЖКБ. Определение уровня гомоцистеина и генетическое тестирование полиморфных вариантов *MTHFR* и *MTRR* у пациентов с ЖКБ может быть полезным в клинической практике.

## Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке «Государственное задание Министерства науки и высшего образования РФ № 075–03–2024–123/1 от 15.02.2024».

## Funding

The work was carried out with the financial support of the “State assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 075–03–2024–123/1 dated 02/15/2024”.

## Литература | References

1. Tazuma S. Homocysteine and gallstone diseases: is hyperhomocysteinemia a prerequisite for or secondary to gallstone formation?. *J Gastroenterol.* 2005. 40: 1085–1087. doi: 10.1007/s00535-005-1702-0.
2. Merzlikin N.V., Brazhnikova N.A., Al'perovich B.I., Chai V.F. *Clinical Surgery. Manual in 2 volumes.* Tomsk, TML-press. 2009; 2: 38–168. (in Russ.)  
Мерзликин Н.В., Бражникова Н.А., Альперович Б.И., Цхай В.Ф. *Клиническая хирургия. Руководство в 2 томах.* Томск, ТМЛ-пресс. 2009; 2: 38–168.
3. Costa C.J., Nguyen M.T.T., Vaziri H., Wu G.Y. Genetics of Gallstone Disease and Their Clinical Significance: A Narrative Review. *J Clin Transl Hepatol.* 2024. 12(3): 316–326. doi: 10.14218/JCTH.2023.00563.
4. Nazki F.H., Sameer A.S., Ganaie B.A. Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. *Gene.* 2014. 533 (1): 11–20. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.063.
5. Li W.X., Cheng F., Zhang A.J. et al. Folate Deficiency and Gene Polymorphisms of MTHFR, MTR and MTRR Elevate the Hyperhomocysteinemia Risk. *Clin. Lab.* 2017. 63: 523–533. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160917.
6. Wang Y., Du M., Vallis J. et al. The Roles of MTRR and MTHFR Gene Polymorphisms in Colorectal Cancer Survival. *Nutrients.* 2022. 14 (21): 45–94. doi: 10.3390/nu14214594.
7. Zhang J., Handy D.E., Wang Y. et al. Hyperhomocysteinemia from Trimethylation of Hepatic Phosphatidylethanolamine During Cholesterol Cholelithogenesis in Inbred Mice. *Hepatology.* 2011. 54 (2): 698–706.
8. Beksac K., Tanacan A., Cagan M. et al. Relationship of Cholelithiasis and Urolithiasis with Methylene-tetrahydrofolate Reductase Polymorphisms. *J Invest Surg.* 2021. 34(10): 1104–1107.
9. Dixit R., Singh G., Pandey M. et al. Association of Methylene-tetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism (MTHFR) in Patients with Gallbladder Cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2016. 47(1): 55–60.
10. Lu Y.T., Gunathilake M., Lee J. et al. Riboflavin intake, MTRR genetic polymorphism (rs1532268) and gastric cancer risk in a Korean population: a case-control study. *Br J Nutr.* 2021: 1–8. doi: 10.1017/S0007114521001811.
11. Wang P., Li S., Wang M., He J., Xi S. Association of MTRR A66G polymorphism with cancer susceptibility: Evidence from 85 studies. *J Cancer.* 2017. 8(2): 266–277. doi:10.7150/jca.17379.
12. Zhou D., Mei Q., Luo H. et al. The Polymorphisms in Methylene-tetrahydrofolate Reductase, Methionine Synthase, Methionine Synthase Reductase, and the Risk of Colorectal Cancer. *Int J Biol Sci.* 2012. 8(6): 819–830. doi: 10.7150/ijbs.4462.
13. Sowton A.P., Padmanabhan N., Tunster S.J. et al. Mtrr hypomorphic mutation alters liver morphology, metabolism and fuel storage in mice. *Mol Genet Metab Rep.* 2020. 23:100580. doi: 10.1016/j.jymgm.2020.100580.
14. Skvortsov V.V., Khalilova U.A. Diagnostics and treatment of cholelithiasis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018. 157(9): 142–150. (in Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-142-150.

Скворцов В.В., Халилова У.А. Диагностика и лечение желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018. 157(9): 142–150. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-142-150.