

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025



Долгих О.В., Казакова О.А., Лучникова В.А.

Контаминация биосред формальдегидом и полиморфизм гена *MTHFR* A1298C (rs1801131) как факторы риска формирования у детей болезней щитовидной железы

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Формальдегид (CH_2O) — широко распространённый поллютант, эндокринный разрушитель, способен образовывать аддукты ДНК, вызывая генотоксический стресс.

Цель исследования — оценка контаминации биосред CH_2O и полиморфизма гена *MTHFR* A1298C как факторов риска формирования у детей патологии щитовидной железы.

Материалы и методы. 79 детей-подростков в возрасте $13,59 \pm 1,74$ года, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции CH_2O на уровне 2,3 предельно допустимой среднегодовой концентрации, из них 39 человек — группа наблюдения с диагнозом «другие уточнённые болезни щитовидной железы» (E07.8), 40 условно здоровых детей — группа сравнения. Изучены уровни IgE, специфического к CH_2O , моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), T4, тиреотропного гормона, антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе методом иммуноферментного анализа. Выполнена оценка полиморфизма гена *MTHFR* A1298C методом ПЦР в реальном времени.

Результаты. Установлено, что уровень биоэкспозиции CH_2O в группе наблюдения достоверно выше фонового диапазона и группы сравнения в 2,3 и 1,2 раза соответственно. Группа наблюдения отличалась более высоким уровнем специфического иммунного ответа (IgE к CH_2O) в 1,4 раза, а также достоверно повышенным уровнем тиреотропного гормона в 1,3 раза и MCP-1 в 1,2 раза. Сравнительный анализ полиморфизма гена *MTHFR* A1298C в группе наблюдения по отношению к группе сравнения показал достоверное повышение частоты С-вариантного аллеля в 1,9 раза (ОШ = 2,55; 95% ДИ 1,26–5,16; $p < 0,01$) и СС-вариантного генотипа (ОШ = 19,29; 95% ДИ 1,06–350,64; $p < 0,01$), что увеличивает вероятность формирования заболеваний щитовидной железы в 1,6 раза (ОР = 1,58; 95% ДИ 1,26–1,95).

Ограничения исследования связаны с ограниченностью выборки.

Заключение. Полученные результаты подтверждают гипотезу формирования дополнительной биоэкспозиции CH_2O за счёт выработки эндогенного CH_2O как результат модифицированного нокаута гена *MTHFR* A1298C фолатного цикла, что способствует формированию патологического фенотипа щитовидной железы (E07.8).

Ключевые слова: формальдегид; дети; щитовидная железа; ген *MTHFR*; специфический к формальдегиду IgE; моноцитарный хемоаттрактантный белок-1

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено этическим комитетом ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» (протокол № 4 от 21.02.2023). Все участники дали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Долгих О.В., Казакова О.А., Лучникова В.А. Контаминация биосред формальдегидом и полиморфизм гена *MTHFR* A1298C (rs1801131) как факторы риска формирования у детей болезней щитовидной железы. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2025; 69(6): 581–585. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2025-69-6-581-585> <https://elibrary.ru/cewarz>

Для корреспонденции: Казакова Ольга Алексеевна, e-mail: chakina2011@yandex.ru

Участие авторов: Долгих О.В. — дизайн, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение публикуемой рукописи; Казакова О.А. — планирование, анализ и интерпретация данных, составление черновика рукописи; Лучникова В.А. — участие в подготовке черновика рукописи. Все авторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Поступила: 21.05.2025 / Принята к печати: 08.10.2025 / Опубликовано: 17.12.2025

Oleg V. Dolgikh., Olga A. Kazakova, Victoria A. Luchnikova

Formaldehyde contamination of biological media and *MTHFR* A1298C (rs1801131) gene polymorphism as risk factors in the formation of thyroid diseases in children

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Formaldehyde is a well-known and widespread pollutant, an endocrine disruptor, capable of forming DNA adducts, causing genotoxic stress.

The purpose of the study. To evaluate the contamination of the formaldehyde biosensor and the polymorphism of the *MTHFR* A1298C gene as risk factors for the formation of thyroid pathology in children.

Materials and methods. Overall, we examined seventy nine adolescents aged of 13.59 ± 1.74 years exposed to airborne formaldehyde at the level of 2.3 average annual MPL; of them, 39 adolescents (the observation group) were diagnosed with other specified disorders of thyroid (E07.8); the reference group was made of 40 conditionally healthy adolescents. We examined levels of specific sensitization to formaldehyde (IgE), chemokine MCP-1, T4, TTH, a/b to TG, a/b to TPO by Elias tests. A1298C polymorphism of the *MTHFR* gene was estimated by RT PCR.

Results. The level of bioexposure by formaldehyde in the observation group was found to be significantly higher than the background range and in the comparison group by 2.3 and 1.2 times, respectively. Specific immune response was also more prominent in the observation group (1.4 times as high levels of IgE specific to formaldehyde); TTH and MCP-1 levels were also higher in this group, 1.3 and 1.2 times respectively against the reference one. Comparative analysis of A1298C polymorphism of the *MTHFR* gene revealed authentically higher frequency of the C allele, 1.9 times higher in the observation group against the reference one (OR = 2.55; 95% CI: 1.26–5.16; $p < 0.01$), and the CC genotype (OR = 19.29; 95% CI: 1.06–350.64; $p < 0.01$), which creates 1.6 times higher risks of thyroid diseases (RR = 1.58; 95% CI: 1.26–1.95).

Research limitations. The small sample size.

Conclusion. The study findings confirm the hypothesis that additional bioexposure to formaldehyde occurs due to production of endogenous formaldehyde resulting from the A1298C folate cycle modified by the *MTHFR* gene knock-out. This promotes formation of pathological thyroid phenotype (E07.8).

Keywords: formaldehyde; children; thyroid gland; *MTHFR* gene; IgE specific to formaldehyde; MCP-1

Compliance with ethical standards. The study was approved by the ethics committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies (The Meeting Protocol No. 4 dated February 21, 2023). All participants were informed about the study aim and provided their informed written consent to it.

For citation: Dolgikh O.V., Kazakova O.A., Luchnikova V.A. Formaldehyde contamination of biological media and *MTHFR* A1298C (rs1801131) gene polymorphism as risk factors in the formation of thyroid diseases in children. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii / Health Care of the Russian Federation, Russian journal.* 2025; 69(6): 581–585. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2025-69-6-581-585> <https://elibrary.ru/cewarz> (in Russian)

For correspondence: Olga A. Kazakova, e-mail: chakina2011@yandex.ru

Contribution of the authors: Dolgikh O.V. — study design, data analysis and interpretation, intermediate approval of the manuscript to be published; Kazakova O.A. — study planning, data analysis and interpretation, creating a draft manuscript; Luchnikova V.A. — participating in creating a draft manuscript. All authors have approved the final version of the article and bear full responsibility for the integrity of all its parts.

Funding. The research was not granted any sponsor support.

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

Received: May 21, 2025 / Accepted: October 8, 2025 / Published: December 17, 2025

Введение

Токсическое воздействие формальдегида (CH_2O) объясняется его антропогенным поступлением из объектов окружающей среды, вызывающим изменения в органах-мишенях, а также канцерогенные и аллергенные эффекты. Однако особенности обмена веществ предполагают его дополнительное эндогенное происхождение [1].

Образование эндогенного CH_2O происходит в процессе превращения фолиевой кислоты в 5-метилтетрагидрофолат редуктазой (*MTHFR*), что сопровождается окислительным разложением и регулирует одноуглеродный цикл (1C) — основной метаболический узел в клетках, который обеспечивает синтез нуклеотидов и аминокислот [2, 3]. У животных в эксперименте в условиях нокаута редуктазы средняя летальная доза CH_2O снижается на 30% [4]. Эндогенный CH_2O образуется в качестве побочного продукта при синтезе ДНК и некоторых аминокислот с участием синтетического фолата (фолиевой кислоты) [5, 6].

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) среди всей эндокринной патологии занимают второе место после сахарного диабета [7]. Предполагается, что экзогенный CH_2O усиливает стимуляцию фолликул ЩЖ, что быстро ухудшает её синтетическую способность. В исследовании на экспериментальных животных, получавших раствор CH_2O перорально в дозах 5, 10, 15 мг/кг в день в течение 30 дней, наблюдалось уменьшение веса ЩЖ. Повторяющаяся химическая стимуляция не только влияла на активность фолликулов в синтезе гормонов, но и приводила к их атрофии [8].

Поражение ткани ЩЖ CH_2O сопровождается стрессом эндоплазматического ретикулаума (нарушение нормального фолдинга и накопления протеинов), что приводит к чрезмерной экспрессии факторов воспаления, таких как моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) [9]. MCP-1 привлекает и усиливает экспрессию других воспалительных факторов, прямо или косвенно участвует в патогенезе многих заболеваний, в том числе и патологии ЩЖ [9–11].

Недавние исследования показали, что полиморфизм гена *MTHFR* A1298C коррелирует с дисфункцией ЩЖ [12, 13].

Имеются доказательства, что иммунные клетки участвуют в регуляции активности гормонов ЩЖ в нормальных физиологических условиях, однако особенности иммунологического и эндокринного статуса под воздействием химического стресса остаются неясными [14].

Детский организм особо чувствителен к воздействию внешних химических факторов, поэтому актуальным является изучение эффектов аэрогенного поступления CH_2O , формирующих особенности иммунно-эндокринных нарушений у детей в условиях полиморфизма кандидатных генов.

Цель исследования — оценка контаминации биосред CH_2O и полиморфизма гена *MTHFR* A1298C (rs1801131) как факторов риска формирования у детей патологии ЩЖ.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 79 детей-подростков в возрасте $13,59 \pm 1,74$ года проживающие в условиях аэрогенной экспозиции CH_2O на уровне 2,3 предельно допустимой среднегодовой концентрации (ПДК с.г.) [15]. В группу наблюдения вошли 39 человек с диагнозом «другие уточнённые болезни ЩЖ» (E07.8), группа сравнения (40 детей) отличалась отсутствием в анамнезе заболеваний ЩЖ. Группы сопоставимы по полу, возрасту, социальному статусу и этнической принадлежности. Контаминацию биосред детей CH_2O изучали методом жидкостной хроматографии согласно МУК 4.1.2111–06¹ на жидкостном хроматографе Agilent 1200.

Оценка иммунно-эндокринного статуса включала определение уровня специфической сенсибилизации IgE к CH_2O , уровня MCP-1, маркеров состояния ЩЖ: Т4, тиреотропного гормона (ТТГ), антител (АТ) к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТПО) методом иммунофермент-

¹ Методические указания МУК 4.1.2111–06 «Измерение массовой концентрации формальдегида, ацетальдегида, пропионового альдегида, масляного альдегида и ацетона в пробах крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (утв. руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко от 09.08.2006).

Таблица 1. Сравнительная оценка иммунного и эндокринного профилей детей исследуемых групп

Table 1. Comparative assessment of the immune and endocrine profiles in children from the analyzed groups

Показатель Indicator	Норма Norm	Группа наблюдения Observation group <i>n</i> = 39	Группа сравнения Comparison group <i>n</i> = 40	<i>p</i>
MCP-1, пг/мл MCP-1, pg/mL	50–280	302,11 ± 61,68	250,90 ± 73,41	0,015
IgE, специфичный к CH ₂ O, МЕ/мл IgE specific to formaldehyde, IU/mL	0–1,5	0,32 ± 0,08	0,23 ± 0,06	0,077
T4 свободный, пмоль/л Free T4, pmol/L	10–25	15,82 ± 0,69	16,34 ± 0,67	0,290
ТТГ, мкМЕ/см ³ TTH, μ IU/cm ³	0,3–4,0	2,48 ± 0,27	1,86 ± 0,18	0,001
АТ к ТГ, МЕ/см ³ Antibody to TG, IU/cm ³	0–100	14,45 ± 5,19	5,40 ± 1,99	0,079
АТ к ТПО, МЕ/см ³ Antibody to TPO, IU/cm ³	0–30	7,86 ± 10,01	3,59 ± 1,98	0,410

Таблица 2. Сравнительная оценка частот в аллель- и генотип-зависимых моделях гена *MTHFR*

Table 2. Comparative assessment of frequencies in allele- and genotype-depending A1298C models of the *MTHFR* gene

Ген The gene	Генотип/аллель Genotype/allele	Группа наблюдения Observation group <i>n</i> = 39		Группа сравнения Comparison group <i>n</i> = 40		χ^2	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%			
<i>MTHFR</i>	<i>AA</i>	14	36,84	23	57,50	9,14	0,010	0,43 (0,14–1,07)
A1298C	<i>AC</i>	17	44,74	17	42,50	9,14	0,010	1,10 (0,45–2,68)
rs1801131	<i>CC</i>	7	18,42	0	0,00	9,14	0,010	19,29 (1,06–350,64)*
	<i>A</i>	45	59,21	63	78,75	6,99	0,0082	0,39 (0,19–0,79)
	<i>C</i>	31	40,79	17	21,25	6,99	0,0082	2,55 (1,26–5,16)*

Примечание. * Достоверные аллель- и генотип-зависимые различия.

Note. * Reliable allele- and genotype-depending differences.

ного анализа на приборе Elx 808 (BioTek). Для выявления маркера чувствительности к развитию патологии эндокринной системы выполнена оценка полиморфизма гена *MTHFR* A1298C (rs1801131) методом ПЦР в режиме реального времени на приборе BioRAD CFX96. Расчёт поступления суточных доз «I» по CH₂O при ингаляционном воздействии выполнен в соответствии с Р 2.1.10.3968–23² и известным уровнем ПДК с.г. в 2023 г. [15].

Результаты исследований были подвергнуты статистической обработке в программах Statistica v. 10.0 и Microsoft Excel. Для числовых данных иммунных и эндокринных показателей результаты представлены в виде среднего ($\bar{X}$), стандартного отклонения (SD) с расчётом нормальности распределения по критерию W Шапиро–Уилка. При отсутствии нормального распределения, использовали нормализующую трансформацию данных $\sqrt{x}$. Достоверность различий оценивали при помощи параметрического t -критерия Стьюдента для независимых выборок и непараметрического критерия U Манна–Уитни для независимых групп. Вероятность изменения уровня иммунных и эндокринных маркеров определяли при помощи логистической регрессионной модели с использованием F -критерия Фишера, константы, регрессионного коэффициента, коэффициента детерминации (R^2). Для результатов генетических исследований, имеющих категориальный тип данных, использовались равновесие Харди–Вайнберга, критерий χ^2 , отношение шансов (ОШ), относительный риск (ОР), 95% доверительный интервал (ДИ). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

² Р 2.1.10.3968–23 «Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения от 05.09.2023).

Результаты

По результатам расчёта суточная доза поступления CH₂O ингаляционным путём в условиях его аэрогенной экспозиции 2,3 ПДК с.г. в 2023 г. составила 0,0797 мг/кг в день. Согласно сравнительной оценке содержания CH₂O в крови исследуемых групп установлено, что контаминация биосред CH₂O в группе наблюдения была достоверно выше верхней границы фонового диапазона (0,005–0,0076 мкг/см³) в 2,3 раза ($p < 0,05$), при этом уровень биоэкспозиции CH₂O (кровь) в группе наблюдения достоверно превышал аналогичный в группе сравнения в 1,2 раза (0,0179 ± 0,0060 мкг/см³ против 0,0154 ± 0,0057 мкг/см³; $p < 0,05$).

Оценка показателей иммунно-эндокринной регуляции показала, что в группе наблюдения относительно условно здоровых детей наблюдался более высокий уровень специфического иммунного ответа (IgE к CH₂O) в 1,4 раза, а также достоверно более высокий уровень тиреотропного гормона в 1,3 раза и хемокина MCP-1 в 1,2 раза. Использование корреляционно-регрессионного анализа позволило установить связь вероятности увеличения уровня ТТГ с увеличением уровня CH₂O в крови ($R^2 = 0,53$; $p < 0,01$). Отмечается недостоверное повышение в группе наблюдения АТ к ТГ в 2,7 раза и АТ к ТПО — в 2,2 раза (табл. 1).

По результатам оценки полиморфизма гена *MTHFR* A1298C выявлено достоверное повышение частоты С-вариантного аллеля в 1,9 раза (ОШ = 2,55; 95% ДИ 1,26–5,16; $p < 0,01$) и СС-вариантного генотипа (ОШ = 19,29; 95% ДИ 1,06–350,646; $p < 0,01$) в группе наблюдения, что увеличивает вероятность формирования нарушений обменных процессов, ассоциированных с заболеваниями ЩЖ, в 1,6 раза (ОР = 1,58; 95% ДИ 1,26–1,95) (табл. 2).

Таким образом, в условиях хронической аэрогенной экспозиции CH_2O в концентрациях на уровне 2,3 ПДК с.г., соответствующей дозе 0,0797 мг/кг в день, дети-подростки, имеющие патологию ЩЖ, характеризуются избыточной контаминацией биосред (кровь) CH_2O (превышение референтного уровня в 2,3 раза, превышение значений в группе сравнения в 1,2 раза), дисбалансом значений показателей иммунно-эндокринной регуляции (IgE к CH_2O , ТТГ, МСР-1), полиморфизмом гена *MTHFR* A1298C (С-аллель и СС-генотип).

Обсуждение

Как было показано К.Г. Patel и соавт., экзогенный CH_2O вызывает регрессию фолликулярных эпителиальных клеток ЩЖ, что приводит к компенсаторному повышению уровня ТТГ [8].

Фолаты участвуют в различных реакциях переноса моноуглеродных групп, включая биосинтез пуриновых оснований, метаболизм аминокислот и окисление форматов [4]. Изменённые уровни экспрессии фермента *MTHFR* ассоциированы с полиморфными вариантами гена *MTHFR* A1298C и сопряжены с дисбалансом метаболизма в системе «фолаты–форматы» [16]. Низкий уровень фолатов в сыворотке крови сочетался с повышенным содержанием эндогенного CH_2O и был значимо связан с риском повышения уровня ТТГ [17].

Иммунная система выступает в качестве регулятора включения и выключения работы эндокринной системы в период нормальной метаболической активности, когда воздействие фактора ликвидировано и можно запускать синтез гормонов ЩЖ. Имеются доказательства, что популяция Т-лимфоцитов, регулярно мигрирующая и группирующаяся вблизи фолликул ЩЖ, может индуцировать синтез ТТГ [18].

Хемокин МСР-1, продуцируемый в ответ на стимуляцию тканей ЩЖ, определялся в высоких концентрациях в сыворотке крови у пациентов с хронической патологией ЩЖ, особенно при наличии семейного анамнеза, что

указывает на возможную патогенетическую роль МСР-1 и, наряду с нарушением обменных процессов, ассоциированных с дефектом гена *MTHFR* A1298C, может формировать агрессивный цитотоксический комплекс с эндогенным и экзогенным CH_2O [19].

Рядом авторов проведена оценка связи полиморфизма гена *MTHFR* 1298A>C с риском дисфункции ЩЖ. Показано, что сниженная экспрессия гена метилентетрагидрофолатредуктазы (1298A>C гена *MTHFR*) тесно связана с гипотиреозом (ОШ = 2,55; 95% ДИ 1,18–5,52) [20–22].

В настоящем исследовании показано, что недостаточность экспрессии *MTHFR* приводит к стимуляции синтеза эндогенного CH_2O , который как потенциальный эндокринный разрушитель (2-й класс) негативно моделирует гормоногенез ЩЖ и его регуляцию.

Ограничение исследований связано с ограниченным размером выборки.

Заключение

По результатам нашего исследования получила подтверждение гипотеза, что в условиях аэрогенной экспозиции CH_2O на уровне 2,3 ПДК с.г. и полиморфизма кандидатных генов (*MTHFR*) формируется избыточная биоэкспозиция CH_2O , которая обеспечивается за счёт выработки эндогенного CH_2O как результат модифицированного нокаута гена *MTHFR* A1298C фолатного цикла, что в свою очередь изменяет (усиливает) секрецию хемокина МСР-1 и нейротрансмиттеров, в том числе ТТГ, приводя к риску (ОР = 1,58) развития заболеваний ЩЖ («Другие уточнённые болезни ЩЖ», E07.8).

Для верификации полученных в наших исследованиях результатов и уточнения участия CH_2O в механизме иммунорегуляции и нарушении тиреоидного обмена, а также роли полиморфизма гена *MTHFR* A1298C в метаболизме системы «фолиевая кислота– CH_2O » и формировании патологии ЩЖ требуется проведение дополнительных исследований с расширением выборки и введением новых критерияльных показателей.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 2–4, 6, 8–14, 16, 17, 19–22 см. References)

- Дорогова В.Б., Тараненко Н.А., Рычагова О.А. Формальдегид в окружающей среде и его влияние на организм (обзор). *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2010; (1): 32–5. <https://elibrary.ru/oorwvd>
- Михайлюкова В.А. Идеальный фолат: миф или реальность? *Доктор.ру*. 2020; 19(8): 55–60. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-8-55-60> <https://elibrary.ru/dcibgc>
- Трошина Е.А., Терехова М.А. Физиологические эффекты тиреоидных гормонов в аспекте коморбидности и здорового долголетия. *Медицинский совет*. 2022; 16(23): 216–23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-216-223> <https://elibrary.ru/fqzucj>
- Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Пермского края в 2023 году». Пермь; 2023.
- Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С. Вклад центральных регуляторов иммунного ответа в развитие заболеваний щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии*. 2019; 65(6): 458–65. <https://doi.org/10.14341/probl10304> <https://elibrary.ru/biwwan>

REFERENCES

- Dorogova V.B., Taranenko N.A., Rychagova O.A. Environmental formaldehyde and its organism effects (survey). *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2010; (1): 32–5. <https://elibrary.ru/oorwvd> (in Russian)
- Schug Z.T. Formaldehyde detoxification creates a new wheel for the folate-driven one-carbon “Bi”-cycle. *Biochemistry*. 2018; 57(6): 889–90. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.7b01261>
- Burgos-Barragan G., Wit N., Meiser J., Dingler F.A., Pietzke M., Mulderrig L., et al. Mammals divert endogenous genotoxic formaldehyde into one-carbon metabolism. *Nature*. 2017; 548(7669): 549–54. <https://doi.org/10.1038/nature23481>
- Molotov A., Fan X., Deltour L., Foglio M.H., Martras S., Farres J., et al. Stimulation of retinoic acid production and growth by ubiquitously expressed alcohol dehydrogenase Adh3. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2002; 99(8): 5337–42. <https://doi.org/10.1073/pnas.082093299>
- Mikhailyukova V.A. An ideal folate: myth or reality? *Doktor.ru*. 2020; 19(8): 55–60. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-8-55-60> <https://elibrary.ru/dcibgc> (in Russian)
- Chen J., Chen W., Zhang J., Zhao H., Cui J., Wu J., et al. Dual effects of endogenous formaldehyde on the organism and drugs for its removal. *J. Appl. Toxicol.* 2024; 44(6): 798–817. <https://doi.org/10.1002/jat.4546>
- Troshina E.A., Terekhova M.A. Physiological effects of thyroid hormones in the aspect of comorbidity and healthy longevity.

- Meditsinskii sovet.* 2022; 16(23): 216–23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-216-223> <https://elibrary.ru/fqzucj> (in Russian)
8. Patel K.G., Bhat H.V., Choudhury A.R. Alteration in thyroid after formaldehyde (HCHO) treatment in rats. *Ind. Health.* 2003; 41(3): 295–7. <https://doi.org/10.2486/indhealth.41.295>
 9. Chen X., Huang H., Liang B., Zhou J. Abnormal iodine nutrition-induced ER stress upregulates MCP-1 expression through P38/MARK signaling pathway in thyroid cells. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019; 191(5): 98–103. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1610-9>
 10. Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int. Immunopharmacol.* 2021; 101(Pt. B): 107598. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107598>
 11. Fang Y., Zhao L., Yan F. Chemokines as novel therapeutic targets in autoimmune thyroiditis. *Recent Pat. DNA Gene Seq.* 2010; 4(1): 52–7. <https://doi.org/10.2174/187221510790410787>
 12. Yang R., Pu D., Tan R., Wu J. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms (C677T and A1298C) with thyroid dysfunction: A meta-analysis and trial sequential analysis. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2022; 66(4): 551–81. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000471>
 13. Malik A., Zaman A., Izhar K., Iqbal Y. Correlation of thyroid stimulating hormone with homocysteine and lipid profile in hypothyroidism. *J. Liaquat Uni. Med. Health Sci.* 2018; 17(03): 147–51. <https://doi.org/10.22442/jlumhs.181730567>
 14. Klein J.R. The immune system as a regulator of thyroid hormone activity. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2006; 231(3): 229–36. <https://doi.org/10.1177/153537020623100301>
 15. The State report "On the state and environmental protection of the Perm Region in 2023". Perm; 2023. (in Russian)
 16. Xiu Y., Field M.S. The roles of mitochondrial folate metabolism in supporting mitochondrial DNA synthesis, oxidative phosphorylation, and cellular function. *Curr. Dev. Nutr.* 2020; 4(10): nzaa153. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa153>
 17. Bamashmoos S.A., Al-Nuzaily M.A., Al Meeri A.M., Ali F.H. Relationship between total homocysteine, total cholesterol and creatinine levels in overt hypothyroid patients. *SpringerPlus.* 2013; 2: 423. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-423>
 18. Troshina E.A., Senyushkina E.S. The value of central regulators of the immune response in the development of autoimmune thyroid diseases. *Problemy endokrinologii.* 2019; 65(6): 458–65. <https://doi.org/10.14341/probl10304> <https://elibrary.ru/biwzan> (in Russian)
 19. Kokkotou E., Marafelina P., Mantzos E.I., Tritos N.A. Serum monocyte chemoattractant protein-1 is increased in chronic autoimmune thyroiditis. *Metabolism.* 2002; 51(11): 1489–93. <https://doi.org/10.1053/meta.2002.34717>
 20. Chen N.H., Djoko K.Y., Veyrier F.J., McEwan A.G. Formaldehyde stress responses in bacterial pathogens. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 257. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00257>
 21. Orzechowska-Pawilojc A., Lewczuk A., Sworczak K. The influence of thyroid hormones on homocysteine and atherosclerotic vascular disease. *Endokrynol. Pol.* 2005; 56(2): 194–202. (in Polish)
 22. Abu-Hassan D.W., Alhourri A.N., Altork N.A., Shkoukani Z.W., Altamimi T.S., Alqaisi O.M., et al. MTHFR gene polymorphisms in hypothyroidism and hyperthyroidism among Jordanian females. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2019; 63(3): 280–7. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000133>

Информация об авторах

Долгих Олег Владимирович, доктор мед. наук, зав. отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» Роспотребнадзора, 614045, Пермь, Россия. E-mail: oleg@fcrisk.ru

Казакова Ольга Алексеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр., зав. лаб. иммуногенетики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» Роспотребнадзора, 614045, Пермь, Россия. E-mail: chakina2011@yandex.ru

Лучникова Виктория Александровна, мл. науч. сотр. лаб. иммунологии и аллергологии отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» Роспотребнадзора, 614045, Пермь, Россия. E-mail: bezdenzhka@yandex.ru

Information about the authors

Oleg V. Dolgikh, DSc (Medicine), Head, Department of immunobiological diagnostic methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145> E-mail: oleg@fcrisk.ru

Olga A. Kazakova, PhD (Biology), senior researcher, Head, Immunogenetics laboratory, Department of immunobiological diagnostic methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0114-3930> E-mail: chakina2011@yandex.ru

Victoria A. Luchnikova, junior researcher, Laboratory of immunology and allergology, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0001-8957-9164> E-mail: bezdenzhka@yandex.ru