

Влияние различных режимов фолатной поддержки в прегравидарный период на уровень фолатов, цианокобаламина и гомоцистеина в зависимости от полиморфизма генов ферментов фолатного цикла

Путинцева А. В.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Ключевые слова: полиморфизм генов; ферменты фолатного цикла; прегравидарный период

Для цитирования:

Путинцева А. В. Влияние различных режимов фолатной поддержки в прегравидарный период на уровень фолатов, цианокобаламина и гомоцистеина в зависимости от полиморфизма генов ферментов фолатного цикла. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(2):26–27. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-2-26-27>

Поступила: 09 декабря 2022 г. **Принята:** 10 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

Введение

Фолаты и витамин B_{12} необходимы для полноценного эмбрионального развития и физиологического течения беременности. Согласно многочисленным исследованиям, полиморфизм генов ферментов фолатного цикла является одной из основных причин низкого уровня фолатов, витамина B_{12} и повышенного уровня гомоцистеина, что сопряжено с патологическим течением беременности и увеличением врождённых пороков развития плода. Выделяют следующие полиморфизмы генов ферментов фолатного цикла [1–3]:

1. Полиморфизмы гена фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). MTHFR является ключевым ферментом фолатного цикла, он восстанавливает 5,10-метилентетрагидрофолат до 5-метилтетрагидрофолата. Известны два полиморфизма: *MTHFR-677C>T* и *MTHFR-12984>C*.

2. Полиморфизмы гена B_{12} -зависимой метионин-сингтазы (MTR), этот ген кодирует фермент, реализующий метилирование гомоцистеина — обратное превращение гомоцистеина в метионин.

3. Полиморфизмы гена метионин-сингтаза-редуктазы (MTRR), необходимого для восстановления активности метионин-сингтазы (MTR).

ВОЗ предлагает всем женщинам, планирующим беременность, приём 400 мкг фолиевой кислоты в сутки [4]. В последнее время появилась активная форма фолиевой кислоты — метафолин, которая усваивается у женщин несмотря на полиморфизм генов фермента фолатного цикла. Учитывая, что при полиморфизме генов ферментов фолатного цикла усвоение фолатов нарушается, необходимо понять эффективность двух стратегий и разработать индивидуальный алгоритм прегравидарной подготовки, учитывающий генетические особенности каждой женщины.

Цель

Целью исследования являлось изучение эффективности двух режимов фолатной поддержки в зависимости от полиморфизма генов ферментов фолатного цикла при прегравидарной подготовке.

Материалы и методы

Представлены результаты исследования в условиях амбулаторно-поликлинической практики с участием 200 женщин в возрасте от 20 до 40 лет, обратившихся с целью прегравидарной подготовки. Нормальная масса тела зарегистрирована в 48,9 % случаев, у остальных женщин индекс массы тела (ИМТ) был повышен. 49,5 % пациенток при сборе анамнеза указали на наличие от 1 до 3 беременностей (закончившихся срочными и/или преждевременными родами, самопроизвольными и/или искусственными абортами). В исследование не включались женщины с персональным анамнезом дефекта нервной трубы (ДНТ), семейным анамнезом ДНТ (первой степени родства); пациентки, принимающие лекарственные препараты, влияющие на уровень фола-

тов в плазме крови (карбамазепин, валпроевая кислота, фенитоин, фенобарбитал, метформин, метотрексат, сульфасалазин). Приём фолатов проводился в течение 3 месяцев по 2 схемам: 1 схема — 451 мкг метафолина и 2,6 мкг витамина В₁₂ в составе витаминного комплекса, 1 таблетка 1 раз в сутки; 2 схема — 400 мкг фолиевой кислоты в сутки в виде монопрепарата. На первом визите пациенткам проводили исследования полиморфизма генов ферментов фолатного цикла: *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *MTR-2756A>G*, *MTRR-66A>G* методом полимеразной цепной реакции. На первом визите (скрининг), через 1 и 3 мес. прегравидарной подготовки проводили определение уровня фолатов, цианокобаламина и общего гомоцистеина крови. У пациенток собирали анамнез: предшествующие и сопутствующие экстрагенитальные, гинекологические заболевания, оперативные вмешательства, наличие вредных привычек, лекарственной терапии. Выполняли объективное обследование с оценкой антропометрических показателей, АД, ЧСС, ЧДД.

Методика определения генетического полиморфизма генов фолатного цикла. *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *MTR-2756A>G*, *MTRR-66A>G* генотипирование проведено полимеразной цепной реакцией с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени, с использованием комплекта реагентов «Генетика метаболизма фолатов» (ООО «ДНК Технология», Москва). Исследуемый материал — цельная кровь с ЭДТА (этилендиаминтетраацетат). Уровень фолатов выше 7 нг/мл плазмы крови соответствует наименьшему риску развития ДНТ [4]. Методика определения гомоцистеина — хемилюминисцентный иммунный анализ на микрочастицах. Исследуемый материал — гепаринизированная плазма. Нижняя граница пределов нормальных колебаний гомоцистеина колеблется от 3,5 до 5 мкмоль/л, верхней границей пределов нормальных колебаний является концентрация ГЦ 10 мкмоль/л [5]. Методика определения уровня фолатов и витамина В₁₂ (цианокобаламин) плазмы крови — хемилюминисцентный иммунный анализ на микрочастицах. Использован иммунохимический анализатор с хемилюминисцентной технологией Chemiflex (ABBOTT LABORATORIES S.A., США).

Результаты

Установлено, что оба режима эффективны у женщин с генотипами, при которых отсутствует носительство редкой аллели — *MTHFR-677CC*, *MTHFR-1298AA*, *MTR-2756AA*, *MTRR-66AA* и у женщин с гетерозиготным вариантом носительства редкой аллели с генотипами — *MTHFR-677CT*, *MTHFR-1298AC*, *MTR-2756AA*, *MTRR-66AG*. У женщин с гомозиготным вариантом носительства редкой аллели с генотипами — *MTHFR-677TT*, *MTHFR-1298CC*, *MTR-2756GG* только применение комбинации 451 мкг метафолина и 2,6 мкг цианокобаламина обеспечивает снижение уровня гомоцистеина, увеличение уровней витамина В₁₂ и фолатов до оптимальных значений.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности индивидуального подхода к фолатной поддержке женщин в прегравидарный период. У женщин с гомозиготным вариантом носительства редкой аллели с генотипами — *MTHFR-677TT*, *MTHFR-1298CC*, *MTR-2756GG* применение комбинации 451 мкг метафолина и 2,6 мкг цианокобаламина позволяет нормализовать исследуемые показатели и эффективно подготовить женщину к беременности. Стандартная схема подготовки, рекомендованная ВОЗ, — 400 мкг фолиевой кислоты в сутки, этой группе будет не эффективна. Представляется при прегравидарной подготовке учитывать и определять полиморфизм генов ферментов фолатного цикла.

Список литературы / References

1. Abdollahi Z, Elmadfa I, Djazayeri A, Sadeghian S, Freisling H, Mazandarani FS, Mohamed K. Folate, vitamin B12 and homocysteine status in women of childbearing age: baseline data of folic acid wheat flour fortification in Iran. *Ann Nutr Metab.* 2008;53(2):143–150. DOI: 10.1159/000170890.
2. Clément A, Menezo Y, Cohen M, Cornet D, Clément P. 5-Methyltetrahydrofolate reduces blood homocysteine level significantly in C677T methyltetrahydrofolate reductase single-nucleotide polymorphism carriers consulting for infertility. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020 Jan;49(1):101622. DOI: 10.1016/j.jogoh.2019.08.005.
3. Zhang Y, Zhan W, Du Q, Wu L, Ding H, Liu F, Yin A. Variants c.677 C>T, c.1298A>C in *MTHFR*, and c.66 A>G in *MTRR* Affect the Occurrence of Recurrent Pregnancy Loss in Chinese Women. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2020 Nov;24(11):717–722. DOI: 10.1089/gtmb.2020.0106.
4. WHO. Guideline: Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects. Geneva: World Health Organization; 2015.
5. Lentz SR, Haynes WG. Homocysteine: is it a clinically important cardiovascular risk factor? *Cleve Clin J Med.* 2004 Sep;71(9):729–734. DOI: 10.3949/cjcm.71.9.729.