

Макаров Е.О.

**ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ MTHFR, MTRR, MTR ОБМЕНА
ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И ВИТАМИНА В12 НА НЕВЫНАШИВАНИЕ
БЕРЕМЕННОСТИ**

Научный руководитель – к.б.н., доцент Гуламанова Г.А.

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

В данном исследовании проводился анализ взаимосвязи между полиморфизмы генов, влияющих на уровень гомоцистеина, и выкидышем в анамнезе у респондентов женского пола, проживающих на территории Республики Башкортостан. Было обследовано 56 женщин. Результаты исследования показали наличие значимой корреляции между полиморфизмом гена MTHFR677 и риском невынашивания беременности.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, фолиевая кислота, витамин В12, полиморфизм генов

Makarov E.O.

**THE EFFECT OF POLYMORPHISMS OF THE GENES MTHFR, MTRR, MTR OF
FOLIC ACID AND VITAMIN B12 METABOLISM ON MISCARRIAGE**

Scientific supervisor – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor Gulamanova G.A.

Bashkir state medical university, Ufa

This study analyzed the relationship between polymorphisms of genes affecting homocysteine levels and a history of miscarriage in female respondents living in the Republic of Bashkortostan. 56 women were examined. The results of the study showed a significant correlation between the polymorphism of the MTHFR677 gene and the risk of miscarriage

Keywords: Homocysteine, hyperhomocysteinemia, folic acid, vitamin B12, gene polymorphism

В настоящее время все больше научное сообщество уделяет внимание на факторы, влияющие на невынашивание беременности. Одним из важнейших определяющих маркеров стал гомоцистеин, повышенный уровень которого влияет на метаболические отклонения, в том числе сердечно-сосудистые заболевания. Гомоцистеин вырабатывается в процессе метаболизма метионина, незаменимой аминокислоты, получаемой с ежедневным рационом. На его уровень влияют несколько факторов, включая диету, возраст, образ жизни (курение, алкоголизм, ожирение и т.д.), нарушения функций почек и гипотиреоз. Однако одной из ведущих причин гипергомоцистеинемии является генетический полиморфизм генов *MTHFR*, *MTRR*, *MTR*.

MTHFR, *MTRR*, *MTR* играют решающую роль в цикле образования и регулирования фолиевой кислоты и витамина В12. Снижение активности *MTHFR*, *MTRR*, *MTR*, особенно на фоне снижения потребления фолиевой кислоты и витамина В12, может привести к гипергомоцистеинемии с негативными метаболическими нарушениями. Примечательно, что гипергомоцистеинемия была связана с неблагоприятными исходами беременности, задержкой роста плода, повторным невынашиванием беременности и отслойкой плаценты. Однако влияние полиморфизма генов *MTHFR*, *MTRR*, *MTR* на уровень гомоцистеина в сыворотке крови можно регулировать приемом витаминных добавок, в связи

с чем так важно своевременно выявлять эти полиморфизмы. В результате многочисленных научных и исследовательских работ, было доказано, что прием витамина В12 и фолиевой кислоты значительно снижает влияние мутаций на уровень гомоцистеина и улучшает прогноз течения беременности. Таким образом, обязательный прием фолиевой кислоты во время беременности значительно снижает риски неблагоприятных последствий генетических вариаций МТНFR.

Цель работы

Основная цель - изучение взаимосвязи между наличием полиморфизмов генов обмена фолиевой кислоты и витамина В12 с привычным невынашиванием беременности.

Материал и методы

В данном исследовании принимали участие пациенты женского пола, которые обратились за консультацией и медицинской помощью по поводу планирования беременности в Медицинский центр «Семья». Всего в исследовании приняли участие 56 лиц женского пола, которые обратились по поводу подготовки к беременности и имели анализы на определение полиморфизмов в генах обмена фолиевой кислоты и витамина В12: МТНFR 677, МТНFR 1298, МТRR 66 и МТR 2756, так же у них определялся уровень гомоцистеина. Полученные данные были обработаны с использованием методов непараметрической статистики: U-критерия Манна-Уитни и ранговой корреляции Спирмена с помощью компьютерной программы STATISTICA 12. В зависимости от наличия полиморфизмов пациентки были разделены на 2 группы: 1 группа (контрольная) — 24 (42,8%) женщины, у которых выкидышей не было; 2 группа — 32 (57,2%) женщины, у которых был хотя бы один выкидыш. Критерии включения: наличие хотя бы одной беременности, возраст 18 – 35 лет, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие заболеваний, которые могут привести к выкидышам, таких как антифосфолипидный синдром, врождённые тромбофилии, хронический эндометрит, аутоиммунный тиреоидит, недостаточность второй фазы менструального цикла.

Результаты и обсуждения:

При сравнении групп по возрасту, весу, росту и индексу массы тела различий выявлено не было. Все женщины имели беременности в анамнезе, в первой группе медиана беременностей составила 2 [1;3], во второй – 2 [2;4]. Медиана выкидышей во 2 группе составила 2 [1;3]. Частота встречаемости различных вариантов полиморфизма генов фолатного цикла между группами представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Частота встречаемости вариантов полиморфизма генов фолатного цикла

	MTHFR 1298			MTHFR677			MTRR			MTR		
	CC	AC	AA(норма)	TT	CT	CC(норма)	GG	AG	AA(норма)	GG	AG	AA(норма)
Группа 1	16,7000	0,0000	83,3000	50,0000	33,3000	16,7000	41,7000	16,6000	41,7000	16,7000	16,6000	66,7000
Группа 2	31,2500	6,2500	62,5000	37,5000	12,5000	50,0000	31,2500	25,0000	43,7500	37,5000	6,2500	56,2500

С целью определения вклада каждого из полиморфизмов в генах обмена фолиевой кислоты и витамина В12: MTHFR 677, MTHFR 1298, MTRR 66 и MTR 2756 в невынашивание беременности, было проведено сравнение первой и второй групп методом четырехпольных таблиц, хи-квадрат рассчитывался с поправкой Йейтса.

Таблица 2.

Межгрупповые различия по частоте встречаемости полиморфизмов генов фолатного цикла

Ген	Критерий хи-квадрат	Вероятности p
MTHFR 1298	1,38	0,2397
MTHFR677	5,82	0,0158
MTRR	0,18	0,6738
MTRR	0,09	0,7683

Как видно из представленных данных, из четырех изучаемых полиморфизмов, только полиморфизм ген MTHFR677 влияет на невынашивание беременности в имеющийся выборке. При этом необходимо указать, что медиана концентрации гомоцистеина в крови в группах на момент обращения не имела достоверных различий ($p=0,134$), в первой группе она составила 6,94 [6,16;9,24], во второй группе она составила 8,5 [7,7;9,3].

Заключения и выводы

Результаты исследования показали наличие взаимосвязи между полиморфизмом гена MTHFR677 и невынашивания беременности, при этом значимых различий между группами по уровню гомоцистеина установлено не было. Эти результаты указывают на важность полиморфизма гена MTHFR677 в патогенезе выкидышей, в то время как другие гены изучаемой группы (MTHFR 1298, MTRR, MTR) не оказывают столь значимого воздействия на эти процессы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Случай успешного завершения беременности у пациентки с привычным невынашиванием беременности в анамнезе на фоне сочетанной тромбофилии / А. Г. Яшук, И. Б. Фаткуллина, А. В. Масленников [и др.] // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 4, № 33(408). – С. 54-56. – DOI 10.33667/2078-5631-2019-4-33(408)-54-56. – EDN NJGLPY.

2. Ахиджак, А. Н. Гомоцистеинемия как фактор невынашивания. Обзор данных / А. Н. Ахиджак, Т. Б. Золотова, А. И. Демченко // Научный вестник здравоохранения Кубани. – 2021. – № 2(74). – С. 7-11. – EDN VUNONM.
3. Хоменкова, В. С. Гомоцистеин как фактор репродуктивных потерь у женщин / В. С. Хоменкова, Т. Ю. Пестрикова, Е. А. Юрасова // Актуальные вопросы современной медицины : Материалы VI Дальневосточного медицинского молодежного форума. В 2-х частях, Хабаровск, 03–15 октября 2022 года / Отв. редактор И.В. Толстенко. Том Часть 1. – Хабаровск: Дальневосточный государственный медицинский университет, 2022. – С. 169-172. – EDN VDBDBI.
4. Челядникова, Ю. А. Роль метаболизма фолатов в нормальном развитии плода и его невынашивании беременной женщиной / Ю. А. Челядникова, Г. А. Мусатов // Современные проблемы естественных наук и медицины : Сборник статей Всероссийской научной конференции с международным участием, Йошкар-Ола, 17–21 мая 2021 года. – Йошкар-Ола: Марийский государственный университет, 2021. – С. 667-670. – EDN TIVFBX.
5. Эпигенетические механизмы внутриутробного «старения» плода: малоизвестные эффекты гипергомоцистеинемии при беременности / О. Н. Беспалова, О. В. Пачулия, А. П. Сазонова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2023. – Т. 17, № 5. – С. 638-653. – DOI 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.427. – EDN NSOQWD.

Сведения об авторе статьи:

Макаров Егор Олегович – студент 1 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3. e-mail: egormakarov010205@gmail.com