А.И. МАЛЫШКИНА, И.Н. Фетисова, Н.С. Фетисов, А.В. Гордеева
ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова»

РОЛЬ ФОЛАТОВ В РЕПРОДУКЦИИ

Фолатный цикл представляет собой сложный каскадный процесс, контролируемый ферментами, которые в качестве коферментов имеют производные фолиевой кислоты. Фолиевая кислота является сложной молекулой, состоящей из птероидной кислоты и одного или нескольких остатков глутаминовой кислоты (моно- и полиглутаматы). Глутаматы в основном содержатся в свежей зелени, печени, дрожжах, некоторых фруктах. В кровь фолаты поступают в виде 5-метилтетрагидрофолата, который внутри клетки служит донором метильных групп и основным источником тетрагидрофолата — соединения, обладающего биологической активностью. Тетрагидрофолат в клетке превращается в разные виды фолатов, которые являются специфическими коферментами в целом ряде внутриклеточных реакций, в частности, в фолатном цикле [8]. В этом цикле происходит перенос метильных групп и осуществляется метаболизм гомоцистеина, избыток которого превращается в незаменимую аминокислоту метионин. Метионин является в клетке основным донором метильных групп, необходимых для синтеза и метилирования ДНК, РНК, белков и фосфолипидов. Дефицит фолиевой кислоты и витаминов группы В, связанный с особенностями диеты, а также дефекты в генах фолатного обмена, обусловливающие сниженную активность соответствующих ферментов, приводят к избыточному накоплению гомоцистеина в крови и нарушению процессов метилирования в клетке.

Гомоцистеин обладает выраженным токсическим действием, механизм которого в значительной степени связан с нарушением эндотелиальной функции. Есть сведения о том, что повышение уровня гомоцистеина в крови имеет выраженный атерогенный и тромбофилический эффект, поскольку способствует повреждению эндотелия, обнажению субэндотелиального матрикса и гладкомышечных клеток [10]. В плазме крови гомоцистеин, соединяясь с липопротеинами низкой плотности, захватывается близлежащими макрофагами, которые объединяются в так называемые «пенистые клетки» внутри зарождающейся атеромной бляшки. Кроме того, гомоцистеин является сильным мутагеном для гладкомышечных клеток и специфически участвует в формировании атеросклероза благодаря усиленной пролиферации гладкомышечных клеток [6]. Избыток гомоцистеина способствует активации XII и V факторов, а также экспрессии тканевого фактора; при этом нарушается высвобождение естественных ингибиторов свертывания и антиагрегантов: протеина С, ингибитора внешнего пути свертывания крови; снижается гликозаминогликанзависи-

мая активация антитромбина III, подавляется активность тромбомодулина [6]. Наряду с этим наблюдается повышенная агрегация тромбоцитов вследствие снижения синтеза эндотелием релаксирующего фактора и NO, а также усиленного высвобождения поврежденными эндотелиоцитами фактора Виллебрандта [6, 27]. Снижение синтеза эндотелиальной окиси азота обусловлено уменьшением экспрессии синтазы азота за счет действия продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), инициируемого гомоцистеином. Обозначенные атерогенные и тромбофилические эффекты в совокупности определяют хроническую эндотелиальную дисфункцию при гипергомоцистеинемии [10]. Частота выявления гипергомоцистеинемии в общей популяции составляет 5%; этот показатель существенно увеличивается среди пациентов с различной патологией [4, 6, 10]. Причины, приводящие к нарушению метаболизма гомоцистеина и развитию гипергомоцистеинемии, очень разнообразны. Определенную роль играет алиментарный дефицит фолиевой кислоты, витаминов B_{12} и B_6. По данным литературы, до 2/3 всех случаев гипергомоцистеинемии связано с недостатком одного или более вышеназванных витаминов [4]. Снижение концентрации указанных кофакторов ферментов метаболизма гомоцистеина может быть обусловлено приемом ряда лекарственных препаратов: цитостатиков (метотрексата), противоэпилептических средств (фенитоина и карбамазепина), метилксантинов (теофиллина) и эстрогенсодержащих оральных контрацептивов [20]. Уровень содержания в крови гомоцистеина зависит от пола и возраста: он выше у мужчин и лиц старших возрастных групп [20].

Гипергомоцистеинемия может быть обусловлена наличием ряда приобретенных и мультифакториальных заболеваний: хронической почечной недостаточности, анемии, карциномы молочной железы, яичников и поджелудочной железы, гипотиреоза, псориаза [20]. На сегодняшний день показана возможность возникновения гипергомоцистеинемии и связанных с ней патологических состояний в результате нарушения функции ферментов, участвующих в фолатном обмене: *MTHFR*, *MTRR*, *MTR* [5, 10]. Ключевым ферментом фолатного цикла является 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктаза (*MTHFR*), которая переводит фолиевую кислоту в ее активную форму – 5-метилтетрагидрофолат. Мутация, связанная с замещением цитозина на тимин в положении 677, вызывает замену аланина на валин в каталитическом домене белка-фермента. У гомозигот по полиморфному аллелю активность фермента in vitro снижена на 70%, а у гетерозигот – на 35% [28]. В России у жителей Московского региона частота встречаемости аллеля 677T составляет 0,29 [5], у жителей Сибири – 0,32 [13]. В Ивановской области, по данным И.Н. Фетисовой (2009 г.), у лиц с ненарушенной репродуктивной функцией частота аллеля *MTHFR* 677T составляет 0,18 у женщин и 0,34 у мужчин [14].

Непосредственное метилирование гомоцистеина происходит под действием фермента метионин-синтазы (*MTR*), который активен в присутствии цианокобаламина и витамина B_{12}. При замене аденина на гуанин в положении 2756 в белковой молекуле аспарагиновая кислота заменяется на глицин, что приводит к снижению активности фермента. Частота низкофункционального аллеля *MTR* 2756G у лиц с нормальной репродукцией в Ивановской области составляет 0,16 [3].

Фермент метионин-синтаза-редуктаза (*MTRR*) участвует в восстановлении активности метионин-синтазы (*MTR*) – фермента, непосредственно осуществляющего метилирование гомоцистеина [25]. Полиморфизм A66G в 4 раза снижает активность фермента *MTRR*. Этот полиморфизм очень распро-

«Мутация, связанная с замещением цитозина на тимин в положении 677, вызывает замену аланина на валин в каталитическом домене белка-фермента. У гомозигот по полиморфному аллелю активность фермента in vitro снижена на 70%, а у гетерозигот – на 35% [28]. В России у жителей Московского региона частота встречаемости аллеля 677T составляет 0,29 [5], у жителей Сибири – 0,32 [13]. В Ивановской области, по данным И.Н. Фетисовой (2009 г.), у лиц с ненарушенной репродуктивной функцией частота аллеля MTHFR 677T составляет 0,18 у женщин и 0,34 у мужчин [14].»

«В литературе есть сведения о том, что частота пороков развития у новорожденных, матери которых при беременности принимали фемибион, в пять раз ниже, чем у новорожденных, матери которых употребляли при беременности другие витаминно-минеральные комплексы [11].»

странен в популяции, частота гетерозиготных носителей аллеля 66G составляет около 45,0–50,0%, а гомозиготных ~ 25,0% [14, 21].

Полиморфные варианты генов *MTHFR* и *MTRR*, обусловливая различную функциональную значимость белковых продуктов, влияют на широкий спектр биохимических преобразований в ходе фолатного цикла и, по мнению ряда авторов, могут рассматриваться как фактор риска развития некоторых заболеваний [10, 20]. Большое число исследований посвящено взаимосвязи полиморфизма С667Т гена *MTHFR* с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Ряд авторов гипергомоцистеинемию, вызванную рассматриваемой мутацией, относят к независимым факторам риска развития коронарного атеросклероза [10, 12].

Описана взаимосвязь полиморфизма С667Т с венозными и артериальными тромбозами, риск развития которых особенно возрастает у гомозигот по мутантному аллелю [10, 23].

Ряд авторов сообщает, что генотип ТТ в сочетании с низким уровнем фолата может выступать как потенциальный фактор риска развития состояний, связанных со снижением метилирования ДНК, в частности, неопластических процессов [16]. Результаты исследования, проведенного в ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова» МЗ РФ в 2010–2012 гг., свидетельствуют о значимом увеличении частоты встречаемости низкофункциональных полиморфизмов в генах фолатного цикла у женщин с быстрорастущей миомой матки [3, 7]. По мнению авторов, данная особенность генотипа женщины способствует усилению процесса перекисного окисления липидов, развитию гипергомоцистеинемии, что, в свою очередь, является фактором риска роста миоматозного узла [3, 7].

Особый интерес представляет вопрос о причастности полиморфизмов генов фолатного обмена к патологии репродукции: бесплодию [26], невынашиванию беременности [2, 5, 14], формированию фетоплацентарной недостаточности и гестозов [1, 9], задержке развития и формированию пороков развития плода [21, 24]. Среди целого спектра механизмов нарушения фертильности можно обозначить как эффекты гипергомоцистеинемии, так и нарушения процессов метилирования ДНК в соматических и половых клетках. Эндотелиальная дисфункция, наблюдаемая при гипергомоцистеинемии, сопровождаемая развитием атероза сосудов, десинхронизацией процессов фибринолиза и фибринообразования, вазоконстрикцией, возможно, способствует нарушению нидации плодного яйца, инвазии трофобласта и плацентации, что и обусловливает развитие акушерской патологии.

В литературе накоплены сведения о причастности низкофункциональных полиморфизмов генов фолатного цикла к развитию привычного невынашивания беременности (ПНБ) [14, 15, 18, 22]. Одной из главных причин ПНБ первого триместра является наличие геномных мутаций у плода, возникновение которых в большинстве случаев обусловлено нерасхождением хромосом в гаметогенезе у родителей. В литературе высказывается предположение, что наличие низкофункциональных аллелей генов фолатного обмена вследствие изменения профиля метилирования ДНК в клетке может приводить к нарушению расхождения хромосом в процессе формирования гамет и возникновению поли- и анеуплоидии у плода. Кроме того, дефицит метильных групп в быстро делящихся клетках эмбриона приводит к повышенному включению уридилового нуклеотида вместо тимидилового в синтезируемую цепь ДНК. В результате образуется аномально легко фрагментируемая ДНК, синтез ее резко замедляется. Это ведет к нарушению клеточного цикла быстро делящихся клеток плода и, возможно, способствует запусканию механизмов апоптоза [19]. Исследование, проведенное на базе ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова» МЗ РФ, показало, что у пациенток с ПНБ ранних сроков по сравнению со здоровыми женщинами имеет место статистически значимое увеличение частоты встречаемости аллеля 677Т в гене *MTHFR* (34,5 и 18,3% соответственно, p = 0,007, OR = 2,3 (1,3 – 4,3)), а также одновременного носительства низкофункциональных

аллелей в генах *MTHFR* и *MTRR* (46,6 и 26,0% соответственно, p = 0,027, OR = 2,4 (1,1 – 5,3)) [14].

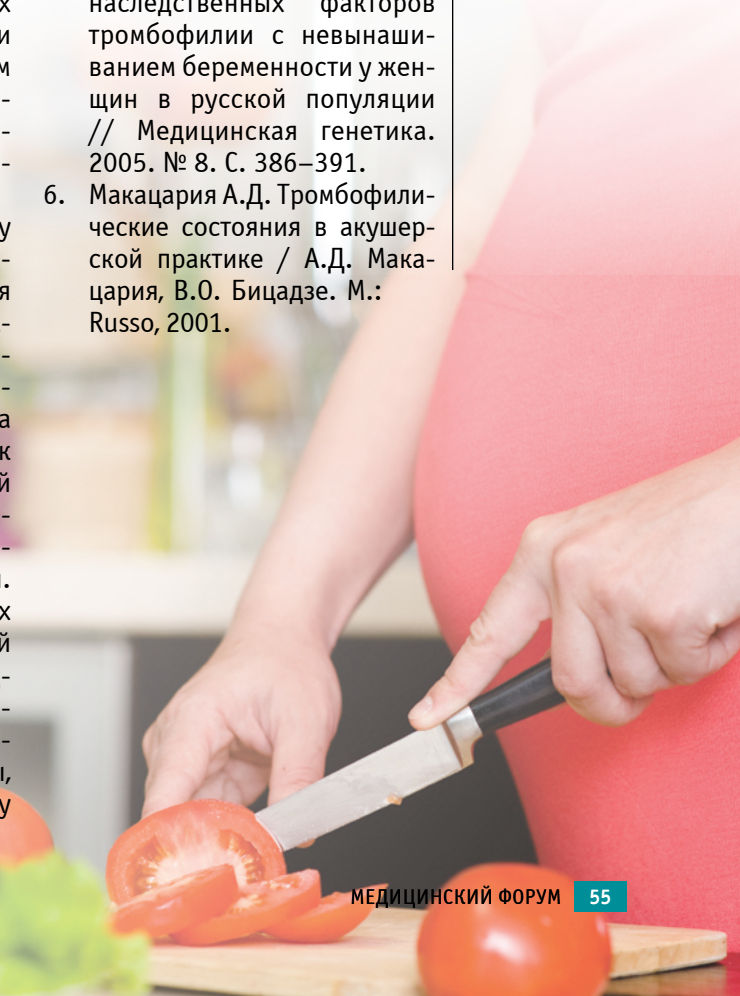
Большое число исследований посвящено взаимосвязи полиморфизма генов фолатного обмена с пороками развития плода, в частности, с дефектами нервной трубки (анэнцефалия, spina bifida), незаращением верхней губы и неба, анэмбрионией [14, 17, 24]. Негативное влияние на гисто- и органогенез мутантных вариантов генов фолатного обмена может быть связано как с прямым эмбриотоксическим действием гомоцистеина, так и с нарушением процессов пролиферации и дифференцировки клеток вследствие дефицита метильных групп. Снижение метилирования в клетке, связанное с недостаточной активностью ферментов фолатного обмена или с дефицитом метильных групп, приводит к изменению профиля метилирования центромерных районов хромосом, нарушению расхождения хромосом в оогенезе и повышает риск рождения ребенка с хромосомной патологией [21].

С учетом высокого показателя распространенности низкофункциональных аллелей в генах фолатного цикла среди населения и проблем, связанных с пониженной активностью соответствующих ферментов, в рамках периконцепционной профилактики при планировании беременности и ходе гестации необходимо рекомендовать прием препаратов фолиевой кислоты. К таким препаратам относится, в частности, Фемибион Наталкер – поливитаминный и минеральный комплекс, содержащий метафолин. Поскольку метафолин является активной формой фолиевой кислоты с высокой биодоступностью, в организме он усваивается лучше, чем фолиевая кислота, что крайне важно при дефиците ферментов фолатного цикла. Актуальной проблемой питания беременных женщин является достаточное содержание в пище витаминов и минеральных веществ (нутриентов). Невозможность обеспечения необходимого уровня нутриентов у беременных за счет питания общепризнанна. Поэтому в период беременности женщины нуждаются в коррекции нутриентного статуса за счет регулярного приема комплекса витаминов и минералов. Фемибион Наталкер содержит 9 жизненно важных витаминов (B_1, B_2, B_6, B_{12}, C, E, пантотенат, биотин, никотинамид), микроэлемент йод, что крайне важно для обеспечения сбалансированного гисто- и органогенеза. Особое значение имеет присутствие в препарате омега-3 ненасыщенных жирных кислот (ДГК), необходимых для нормального развития центральной нервной системы и органа зрения плода. В литературе есть сведения о том, что частота пороков развития у новорожденных, матери которых при беременности принимали фемибион, в пять раз ниже, чем у новорожденных, матери которых употребляли при беременности другие витаминно-минеральные комплексы [11].

Таким образом, по нашему мнению, целесообразно использовать результаты тестирования генов фолатного цикла в практике медико-генетического консультирования для формирования групп повышенного риска развития как соматической, так и акушерско-гинекологической патологии с целью своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий. Для профилактики акушерских и перинатальных осложнений целесообразно в период прегравидарной подготовки, гестации и лактации применять витаминно-минеральные комплексы, содержащие активную форму фолиевой кислоты. ■

ЛИТЕРАТУРА

1. Баймурадова С.М., Бицадзе В.О., Матвеева Т.Е. и соавт. АФС и генетические формы тромбофилии у беременных с гестозами // Акушерство и гинекология. 2004. № 2. С. 21–27.
2. Джанджгава Ж.Г., Бицадзе В.О. Неудачи ЭКО и материнская тромбофилия // Проблемы репродукции. 2005. № 5. С. 41–43.
3. Дюжев Ж.А. Полиморфизм генов фолатного обмена у женщин с лейомиомой матки / Ж.А. Дюжев, И.Н. Фетисова, А.И. Малышкина, О.Г. Ситникова, Г.Н. Кузьменко // Мать и дитя в Кузбассе. 2011. № 1. С. 215–219.
4. Зайчик А.Ш. Основы патохимии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов: учебник для студентов медицинских вузов. СПб.: ЭЛБИ – СПб., 2001. 688 с.
5. Калашникова Е.А., Кокаровцева С.Н. Ассоциация наследственных факторов тромбофилии с невынашиванием беременности у женщин в русской популяции // Медицинская генетика. 2005. № 8. С. 386–391.
6. Макацария А.Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. М.: Russo, 2001.



7. Малышкина А.И. Генетические маркеры предрасположенности к быстрому росту лейомиомы матки / А.И. Малышкина, И.Н. Фетисова, Ж.А. Дюжев // Проблемы репродукции. 2012. Специальный выпуск. С. 188–189.
8. Мари Р. Биохимия человека Р. Мари, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл. М.: Мир, 1993. С. 303–305.
9. Михайлин Е.С. Встречаемость некоторых наследственных тромбофилий при гестозе и преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты // Медицинская генетика. 2005. № 5 (2). С. 230.
10. Мухин Н.А. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы / Н.А. Мухин, С.В. Моисеев, В.В. Фомин // Клиническая медицина. 2001. № 6. С. 7–14.
11. Сандакова Е.А., Гостева Е.О. Эффективность препаратов фолиевой кислоты при беременности у женщин с врожденными пороками развития плода в анамнезе // Лечение и профилактика. 2013. № 2. С. 20–25.
12. Спиридонова М.Г. Анализ генных комплексов подверженности к коронарному атеросклерозу / М.Г. Спиридонова, В.А. Степанов, В.П. Пузырев и др. // Генетика. 2002. Т. 38. № 3. С. 383–392.
13. Спиридонова М.Г. Популяционное исследование частоты полиморфизма С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы в Якутии / М.Г. Спиридонова, В.А. Степанов, Н.Р. Максимов и др. // Генетика. 2004. Т. 40. № 5. С. 704–708.
14. Фетисова И.Н., Посисеева Л.В., Поляков А.В. Наследственные факторы при различных формах нарушения функции супружеской пары. Иваново: изд-во «Иваново», 2009. 240 с.
15. Carp H. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. / H. Carp, O. Salomon, D. Seidman, R. Dardik et al. // Hum. Reprod. 2002. Vol. 17 (6). P. 1633–1637.
16. Castro R., Rivera I., Ravasco P. et al. 10-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C-T and 1298A-C mutations are associated with DNA hypomethylation // J. Med. Genet. 2004. Vol. 41. P. 454–458.
17. Christensen B. Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neural tube defects / B. Christensen, L. Arbour, P. Tran. // Am. J. Med. Genet. 1999. Vol. 84. P. 151–157.
18. Dilley A. Mutations in the factor V, prothrombin and *MTHFR* genes are not risk factors for recurrent fetal loss / A. Dilley, C. Benito,W. C. Hooper et al. // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2002. Vol. 11 (3). P. 176–182.
19. Fell D. Disruption of thymidylate synthesis and glycine-serine interconversion by L-methionine and L-homocystine in Raji cells / D. Fell, J. Selhub // Biochim. Biophys. Acta. 1990. Vol. 1033. P. 80–84.
20. Hankey G.J. Homocysteine and vascular disease / G.J. Hankey, J.W. Eikelboom // Lancet. 1999. Vol. 354. P. 407–413.
21. Hobbs C. A. Polymorphisms in Genes Involved in Folate Metabolism as Maternal Risk Factors for Down Syndrome / C.A. Hobbs, S.L. Sherman, P. Yi et al. // Am. J. Hum. Genet. 2000. Vol. 67. P. 623–630.
22. Hohlagschwandtner M. Combined thrombophilic polymorphisms in women with idiopathic recurrent miscarriage [Text]/ M. Hohlagschwandtner, G. Unfried, G. Heinze et al. // Fertil. Steril. 2003. Vol. 79 (5). P. 1141–1148.
23. Keijzer M.B.A.J. Interaction between hyperhomocysteinemia, mutated methylenetetrahydrofolatereductase (*MTHFR*) and inherited thrombophilic factors in recurrent venous thrombosis / M.B.A.J. Keijzer, M. den Heijer, H.J. Blom et al. // Thromb. Hemost. 2002. Vol. 88. P. 723–728.
24. Motulsky A.G. Nutritional ecogenetics: homocysteine-related arteriosclerotic vascular disease, neural tube defects, and folic acid. (Editorial) [Text] / A. G. Motulsky // Am. J. Hum. Genet. 1996. Vol. 58. P. 17–20.
25. Leclerc D. Cloning and mapping of a cDNA for methionine synthase reductase, a flavoprotein defective in patients with homocystinuria / D. Leclerc, A. Wilson, R. Dumas et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. 1998. Vol. 95. P. 3059–3064.
26. Singh K. Mutation C677T in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with male infertility in an Indian population. / K. Singh, S. K. Singh, R. Sah et al. // Int. J. Androl. 2005. Vol. 28. № 2. P. 115–119.
27. Undas A. Homocysteine inhibits inactivation of factor Va by activated protein C [Text] / A. Undas, E.B. Williams, S. Butenas et al. // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276. P. 4389–4397.
28. Weisberg I. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) associated with decreased enzyme activity / I. Weisberg, P. Tran, B. Christensen et al. // Mol. Genet. Metab. 1998. Vol. 64. P. 169–172.