

УДК 618.2-07:575

ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ГЛАЗАМИ ГЕНЕТИКА

И. Н. Фетисова^{2, 1}, доктор медицинских наук,
А. И. Малышкина^{1, 2}, доктор медицинских наук,
И. А. Панова¹, доктор медицинских наук,
Е. Л. Бойко¹, доктор медицинских наук,
С. С. Семененко¹, кандидат медицинских наук,
Н. С. Фетисов¹, кандидат медицинских наук,
С. Ю. Ратникова¹, кандидат биологических наук

¹ ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

² ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

РЕЗЮМЕ Нарушение фолатного обмена, сопряженное с алиментарной недостаточностью фолатов и присутствием в генотипе негативных аллелей в генах фолатного цикла, является одним из факторов риска формирования наследственной и врожденной патологии у потомства.

Фолатный цикл представляет сложный каскадный процесс, в ходе которого идет перенос метильных групп и осуществляется метаболизм гомоцистеина, избыток которого преобразуется в метионин. Нарушение метаболизма фолатов вследствие изменения профиля метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в клетке определяет отклонения в активации генов и всех клеточных процессов, лежащих в основе эмбриогенеза (пролиферация, дифференцировка, миграция и избирательная сортировка, апоптоз). Нарушение фолатного цикла является фактором риска развития гипергомоцистеинемии. Повышение уровня гомоцистеина способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции, атероза сосудов, десинхронизации процессов фибринолиза и фибринообразования, вазоконстрикции и нарушению nidации плодного яйца, инвазии трофобласта и плацентации, что и обуславливает развитие акушерской патологии. В связи с высокой частотой встречаемости в отечественных популяциях низкофункционального полиморфизма в гене метилентетрагидрофолат-редуктазы (*MTHFR 677T*) при прегравидарной подготовке (ПП) рекомендуется прием витаминно-минеральных комплексов, содержащих активную форму фолиевой кислоты.

Ключевые слова: профилактика наследственной и врожденной патологии, мутация, полиморфизм, гены фолатного цикла.

* Ответственный за переписку (*corresponding author*): ivgenlab@gmail.com.

До настоящего времени, несмотря на многочисленные исследования в разных областях медицинских знаний: акушерстве и гинекологии, андрологии, генетике, иммунологии, биохимии, неонатологии, патоморфологии и т. д. – процесс зачатия, вынашивания и рождения ребенка остается во многом «загадочным», до конца не исследованным и не постигнутым. Это связано с тем, что наступление и течение беременности определяется невероятно сложной и объемной комбинацией внутренних и внешних факторов, индивидуальных в каждой супружеской паре. На сегодняшний день общепринятой точкой зрения является факт обязательной подготовки супругов к беременности, что имеет целью снижение возможных рисков.

Согласно клиническому протоколу междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) от 2020 года под

прегравидарной подготовкой (ПП) (лат. *gravida* – беременная, *pre* – предшествующий) понимают комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на подготовку пары к успешному зачатию, нормальному течению беременности и рождению здорового ребёнка, на оценку имеющихся факторов риска и устранение или уменьшение их влияния [1].

Целью настоящего сообщения является актуализация с точки зрения клинического генетика некоторых аспектов ПП, направленных на снижение риска рождения ребенка с наследственной и врожденной патологией.

Согласно данным литературы, частота встречаемости данной патологии у новорожденных составляет 3–5 %; наследственные и врожденные заболевания имеют хроническое течение и, как правило, подлежат лечению в течение всей жизни. Возможности лечения резко ограничены, со-

циальная адаптация больных, интеллектуальное и физическое развитие существенно снижены [2].

Как известно, причиной формирования наследственных заболеваний являются изменения наследственного материала у пациента, то есть аномалии хромосомного набора – кариотипа, или нарушения на уровне молекулы ДНК – генные мутации [2]. Наследственные болезни многочисленны, спектр их разнообразен у разных народов, что связано с особенностями генофонда разных популяций [2]. Однако общим остается тот факт, что подавляющее число детей с наследственной патологией рождается в здоровых семьях в результате случайных мутаций в гаметях, так называемых генеративных мутаций. Нарушение расхождения хромосом в процессе гаметогенеза служит причиной рождения детей с хромосомными заболеваниями, наиболее частым из которых является синдром Дауна [2]. Значительно реже у новорожденных отмечается трисомия по 13 паре хромосом (синдром Патау) и трисомия по 18 паре хромосом (синдром Эдвардса). Оба синдрома характеризуются наличием множественных врожденных пороков развития, не совместимых с жизнью, и короткой продолжительностью жизни больных [2]. Данные синдромы не передаются по наследству, больные дети всегда рождаются в здоровых супружеских парах.

Синдромы, обусловленные численными аномалиями половых хромосом (синдром Шерешевского – Тернера и синдром Клайнфельтера), определяют необратимое женское или мужское бесплодие, в результате чего пациенты не оставляют потомства и, следовательно, не имеют возможности передать данную патологию по наследству. Факты рождения детей с данными хромосомными аномалиями также фиксируются в здоровых супружеских парах. И только в 5–8 % семей, где один из супругов имеет в кариотипе структурную хромосомную перестройку, формирование хромосомных аномалий у потомства генетически детерминировано, поскольку у таких носителей закономерно нарушается процесс гаметогенеза и в высоком проценте случаев формируются аномальные несбалансированные гаметы [3]. Относительно моногенной патологии следует подчеркнуть, что также в подавляющем большинстве случаев рождение детей с доминантными заболеваниями является следствием случайных генеративных генных доминантных мутаций [2]. Можно констатировать, что мутагенез является универсальным и фундаментальным свойством всех живых организмов, включая человека [2]. И только проявление аутосомно-рецессивного заболевания у потомства свидетельствует о присутствии в генотипах родителей одной и той же

рецессивной мутации в гетерозиготном состоянии и о высоком повторном генетическом риске рождения ребенка с данной патологией.

От наследственных следует отличать врожденные заболевания, формирование которых происходит в процессе внутриутробного развития под влиянием или измененного наследственного материала эмбриона/плода (в этом случае болезнь является и наследственной, и врожденной), или тератогенных факторов внешней среды (в этом случае патология является врожденной ненаследственной), или совместного действия средовых и наследственных факторов (мультифакториальная патология). Внутриутробное развитие представляет череду сложнейших процессов, идущих на клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях, которые контролируются геномом эмбриона/плода и факторами внешней среды. Клеточные процессы, лежащие в основе эмбриогенеза (пролиферация, дифференцировка, миграция и избирательная сортировка, апоптоз), обеспечиваются дифференциальной активностью генов. Реализация программы индивидуального развития осуществляется через процессы включения и выключения генов в строго определенном месте, то есть на определенной стадии онтогенеза и в конкретных клетках тех или иных органов и тканей. Факторы, контролирующие работу генома, в настоящее время представляются многообразными и включают эпигенетические изменения, в частности метилирование ДНК [2].

Одним из факторов риска формирования мутантных половых и соматических клеток является нарушение метаболизма фолатов [4–6]. Фолатный цикл представляет каскадный процесс, в ходе которого идет перенос метильных групп и осуществляется метаболизм гомоцистеина, избыток которого преобразуется в метионин. Метионин служит в клетке основным донором метильных групп, необходимым для синтеза и метилирования ДНК, РНК, белков и фосфолипидов. Дефицит фолиевой кислоты (ФК) и витаминов группы В, связанный с особенностями диеты, а также дефекты в генах фолатного обмена, обуславливающие сниженную активность соответствующих ферментов, приводят к нарушению процессов метилирования и избыточному накоплению гомоцистеина в крови, что определяет атерогенный и тромбофилический эффекты [4–6].

Физиологическая потребность в фолатах у взрослых, официально утвержденная в Российской Федерации с 2008 года, составляет 400 мкг/сут, верхний допустимый уровень потребления – 1000 мкг/сут. Потребность во второй половине беременности увеличивается до 600 мкг/сут,

а у кормящих матерей – до 500 мкг/сут [7]. Однако для обеспечения поступления в организм указанной дозы ФК необходимо употребление в пищу больших объемов продуктов, например, 800 г шпината, 400 г печени, 8 авокадо и т. д. Кроме того, снижению поступления фолатов с пищей способствует термическая обработка пищевых продуктов, употребление гормональных контрацептивов, антибиотиков и алкоголя [8].

Алиментарный недостаток ФК усугубляется присутствием низкофункциональных аллелей в генах фолатного цикла, главным образом в гене *MTHFR*, контролирующем фермент, который обеспечивает преобразование ФК в ее активную форму 5-метилтетрагидрофолат. Замена в 677 позиции гена (677 C>T, rs1801133) приводит к изменению области связывания фермента с кофактором и нарушает структуру этой области, что вызывает снижение активности фермента на 35 % при гетерозиготном носительстве дефектного аллеля и на 65 % – у гомозигот [9, 10]. Носители дефектного аллеля нуждаются в больших количествах фолата для компенсации недостаточной функциональной активности фермента [9].

Исследование, проведенное на базе ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, показало, что частота негативного аллеля *MTHFR* 677T среди женщин с нормальной репродукцией в популяции Ивановской области составляет 18,3 %, в то время как среди пациенток с привычным невынашиванием беременности имеет место статистически значимое увеличение частоты носительства данного аллеля – 34,5 % ($p = 0,007$, $OR = 2,3 (1,3–4,3)$). Анализ распределения генотипов по полиморфизму *MTHFR* C677T показал, что пациентки с привычным невынашиванием беременности достоверно чаще, чем женщины с нормальной репродуктивной функцией, имеют гетерозиготный генотип в гене *MTHFR* 677 C/T (в 50,6 и 32,7 % соответственно, $p = 0,04$). Анализ распределения генотипов по полиморфизму *MTHFR* C677T у пациенток, имеющих в анамнезе единичное указание на самопроизвольное прерывание беременности в первом триместре, показал, что частота гетерозиготного генотипа *MTHFR* 677C/T у этого контингента больных сопоставима с показателем у пациенток с привычным выкидышем и статистически значимо превышает данный показатель в здоровой выборке (56,41 и 32,7 % соответственно, $p = 0,04$). Таким образом, присутствие в генотипе пациентки негативного аллеля в гене *MTHFR* C677T является фактором риска как спорадического самопроизвольного прерывания беременности в первом триместре

($OR = 2,6 (1,1–6,3)$), так и привычного невынашивания на ранних сроках ($OR = 2,1 (1,0–4,4)$) [4].

В литературе высказывается предположение, что расстройства метаболизма фолатов вследствие изменения профиля метилирования ДНК в клетке может приводить к нарушению расхождения хромосом в процессе гаметогенеза и возникновению анеуплоидии у плода [11], формированию дефектов нервной системы, аномалий конечностей, ушей и мочевыделительной системы, лицевых расщелин и омфалоцеле [12, 13]. О связи дефицита поступления ФК в организм беременной и повышенном риске формирования пороков развития плода в литературе говорится в течение ряда десятилетий [13–15]. В 1995 г. М. Daly et al. установили, что между концентрацией фолатов в эритроцитах матери и риском развития дефектов нервной трубки (ДНТ) существует прямо пропорциональная зависимость: чем выше концентрация фолатов в эритроцитах матери, тем ниже риск формирования порока [14]. В настоящее время ДНТ устойчиво занимают второе место по частоте встречаемости среди пороков развития. Распространенность пороков развития центральной нервной системы в России к концу XX в. достигла 15 %, а их удельный вес в структуре перинатальной и младенческой смертности составил не менее 20 % [12]. Самыми распространенными среди ДНТ являются анэнцефалия и расщелина позвоночника [12, 16]. ДНТ – это гетерогенная группа врожденных аномалий нервной системы, обусловленная нарушением зарощения нервной трубки на ранних стадиях эмбриогенеза. В подавляющем большинстве случаев ДНТ, главным образом изолированные пороки, имеют мультифакториальный генез, то есть формирование их обусловлено совместным действием негативных факторов внешней среды при беременности и комбинацией негативных аллелей в генотипе плода. С конца XX века идет накопление фактических данных о роли фолатного дефицита в генезе формирования пороков развития плода. Дефекты развития, для которых был зарегистрирован профилактический эффект при приеме ФК будущей матерью, были определены как фолат-зависимые (ФЗ) [16].

Есть данные о негативном влиянии дефицита фолатов на пролиферацию ворсин хориона и формирование плаценты. Нарушение плацентации приводит к осложненному течению беременности: повышается риск невынашивания, недонашивания, плацентарной недостаточности, задержки роста плода, увеличивается количество случаев преэклампсии и отслойки плаценты [4, 9, 16]. Мутации в гене *MTHFR* 677T относятся

к числу наиболее изученных маркеров наследственных тромбофилий. Присутствие в генотипе женщины аллеля *MTHFR* 677T является фактором риска развития гипергомоцистеинемии. Повышение уровня гомоцистеина способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции, что сопровождается развитием атероза сосудов, десинхронизацией процессов фибринолиза и фибринообразования, вазоконстрикцией и, возможно, способствует нарушению nidации плодного яйца, инвазии трофобласта и плацентации, что и обуславливает развитие акушерской патологии [4, 9, 16].

ПП включает комплекс мероприятий, направленных на создание оптимальных условий для формирования гамет хорошего качества. На этапе ПП должно быть проведено кариотипирование супругов для исключения носительства сбалансированных структурных хромосомных перестроек, женщине возможно проведение тестирования генов системы гемостаза и генов, контролирующей тонус сосудистой стенки, с целью диагностики наследственной тромбофилии и определения возможного риска развития гипертензивных расстройств при беременности [17]. Обоим супругам целесообразно выполнить тестирование генов фолатного цикла. При отягощении родословных супругов указаниями на определенные виды патологии – решение вопроса в индивидуальном порядке о величине генетического риска на предстоящую беременность, возможного генотипирования супругов и решение вопроса об объеме пренатальной диагностики.

ПП супружеской пары должна включать рекомендации по нормализации режима труда и отдыха, исключению вредных привычек, лечению соматической патологии у супругов до состояния стойкой ремиссии, санации очагов инфекции, при необходимости – решение вопроса о вакцинации, а также приема супругами витаминно-минерального комплекса в течение трех месяцев до отмены контрацепции.

В настоящее время в рамках ПП с целью профилактики фолатного дефицита можно использовать препараты линейки «Элевит»: «Элевит® Пронаталь» («Roche») и «Элевит® Планирование и первый триместр» («Roche»). Оба витаминно-минеральных комплекса содержат витамины и микроэлементы в оптимальном для беременных количестве.

«Элевит® Пронаталь» («Roche») включает: ФК – 0,8 мг, А – 1,2 мг, В1 – 1,6 мг, В2 – 1,8 мг, В6 – 2,6 мг, В12 – 4 мкг, С – 100 мг, D3 – 12,5 мкг, Е –

15 мг, биотин – 0,2 мг, пантотенат кальция – 10 мг, никотинамид – 19 мг. Препарат принимается внутрь после еды по одной таблетке в сутки за три месяца до, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания. Как указано выше, комплекс содержит 800 мкг ФК, что заведомо перекрывает генетически детерминированный дефект метаболизма фолатов у носительниц негативного аллеля *MTHFR* 677T, а также включает в состав витамины группы В, необходимые для нормального течения фолатного цикла.

«Элевит® Планирование и первый триместр» («Roche») содержит метафолин® (в форме кальция L-метилфолата) – 451 мкг (в пересчете на ФК – 400 мкг), витамины А, D, Е, С, В1, В2, В5, В6, В12, никотинамид, биотин, кальций, магний, железо, медь, йод, цинк, марганец, селен. Метафолин является биологически активным фолатом и всасывается в кровь без участия ферментативных систем кишечника, в том числе фермента *MTHFR*. Он непосредственно захватывается клетками и используется в обменных процессах – репликации ДНК и циклах метилирования [6, 18]. Результаты исследования уровня фолатов в эритроцитах крови у здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста и у пациенток с негативным полиморфизмом гена *MTHFR* показали более высокую эффективность биологически активной формы 5-МТГФ по сравнению с эквивалентной дозой ФК в отношении создаваемого уровня фолатов [6, 18].

Прием витаминно-минерального комплекса обоим супругам следует начинать за три месяца до отмены контрацепции, что будет снижать риски возможных мутаций в гаметах, и женщине – в течение всего периода беременности и лактации. Предварительное генотипирование супружеской пары поможет подобрать необходимую индивидуальную дозу фолатов при наступлении беременности в зависимости от особенностей генотипа пациентки, предполагаемого генотипа плода, особенностей анамнеза, соматического и репродуктивного статуса женщины.

Таким образом, можно констатировать, что вопрос о необходимости приема препаратов ФК в прегравидарный период и в течение беременности, несмотря на длительность обсуждения, не теряет своей актуальности. Напротив, исследование разных аспектов нарушения фолатного цикла на молекулярно-генетическом уровне подтверждает те выводы, которые были сделаны учеными десятилетия назад и позволяет более глубоко понимать механизмы возможных отклонений в гестационном процессе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Преграavidарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0. – Москва : Редакция журнала «Status Praesens», 2020. – 128 с.
2. Бочков, Н. П. Наследственные болезни : национальное руководство / Н. П. Бочков, Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 936 с.
3. Хромосомные aberrации как причина привычного невынашивания беременности / И. Н. Фетисова, А. И. Малышкина, С. Ю. Ратникова [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 39–43.
4. Фетисова, И. Н. Полиморфизм генов фолатного цикла у женщин с невынашиванием беременности / И. Н. Фетисова, А. И. Малышкина, Н. С. Фетисов // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2019. – Т. 24, № 1. – С. 33–36.
5. Ларина, Т. Н. Фолатный цикл: патогенетические механизмы осложнений беременности / Т. Н. Ларина, С. В. Супрун // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 70. – С. 113–120.
6. Громова, О. А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и активные фолаты: перспективы комплексного применения для нутрициальной поддержки беременности и профилактики пороков развития / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, О. А. Лиманова // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 71–77.
7. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МР 2.3.1.2432-08. [Электронный ресурс]. – URL: https://www.rospotrebнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4583 (дата обращения: 15.11.2020).
8. Berenson, A. B. Effect of hormonal contraceptives on vitamin B12 level and the association of the latter with bone mineral density / A. B. Berenson, M. Rahman // *Contraception*. – 2012. – Vol. 86(5). – P. 481–487.
9. Донников, А. Е. Мультивитаминовые препараты для преграavidарной подготовки: оптимальное содержание фолиевой кислоты / А. Е. Донников // *Медицинский алфавит*. – 2016. – Т. 2, № 17. – С. 13–19.
10. Fenech, M. Folate (vitamin B 9) and vitamin B 12 and their function in the maintenance of nuclear and mitochondrial genome integrity / M. Fenech // *Mutation Research*. – 2012. – Vol. 733, № 1–2. – P. 21–33.
11. Preconception folic acid supplementation and risk for chromosome 21 nondisjunction: a report from the national Down Syndrome Project / N. D. Hollis, E. G. Allen, T. R. Oliver [et al.] // *American Journal of Medical Genetics. Part A*. – 2013. – Vol. 161A, № 3. – P. 438–444.
12. Воеводин, С. М. Профилактика пороков развития / С. М. Воеводин, Т. В. Шеманаева // *Медицинский совет*. – 2016. – № 2. – С. 26–31.
13. Folic Acid Supplementation and Pregnancy: more than just neural tube defect prevention / J. A. Greenberg, S. J. Bell, Y. Guan, Y. Yu. // *Reviews in Obstetrics & Gynecology*. – 2011. – Vol. 4, № 2. – P. 52–59.
14. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention / L. E. Daly, P. N. Kirke, A. Molloy [et al.] // *JAMA*. – 1995. – Vol. 274, № 21. – P. 1698–1702.
15. Conde-Agudelo, A. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis / A. Conde-Agudelo, A. Rosas-Bermudez, A. C. Kafury-Goeta // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295, № 15. – P. 1809–1823.
16. Пустотина, О. А. Достижения и риски применения фолатов вне и во время беременности / О. А. Пустотина // *Медицинский совет*. – 2015. – № 9. – С. 92–99.
17. Технологии прогнозирования преэклампсии / Е. А. Рокотянская, И. А. Панова, А. И. Малышкина [и др.] // *Современные технологии в медицине*. – 2020. – Т. 12, № 5. – С. 78–86.
18. Pietrzik, K. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics / K. Pietrzik, L. Bailey, B. Shane // *Clin Pharmacokinet*. – 2010. – Vol. 49, № 8. – P. 535–548.

PREGRAVIDITY PREPAREDNESS FROM THE POINT OF GENETICIST VIEW

I. N. Fetisova, A. I. Malyshkina, I. A. Panova, E. L. Boiko, S. S. Semenenko, N. S. Fetisov, S. Yu. Ratnikova

ABSTRACT Folate metabolism disorder combined with folate alimentary insufficiency and negative alleles presence in genotype in folate cycle genes is one of risk factors for hereditary and congenital pathology in posterity.

Folate cycle is rather complicated cascade process in the course of which methyl groups transfer takes place and homocysteine metabolism is realized and its excess is transferred into methionine. Folate metabolism disorder due to DNA methylation profile alteration in cells determines the inclinations in the activation of genes and all cellular processes which underlies embryogenesis (proliferation, differentiation, migration and selective grading, apoptosis). Folate cycle disorder is a risk factor for hyperhomocysteinemia. Homocysteine level heightening is conducive to epithelial dysfunction progressing, vascular atherosclerosis, desynchronization of fibrinolysis and fibrinof ormation processes, vasoconstriction and fetus ovum nidation disorder, trophoblast and placentation invasion, and it stipulates obstetrics pathology development. Due to high incidence of low functional polymorphism in methylentetrahydrofolate-reductase (*MTHFR 677T*) in national populations it is recommended to administer vitamin-mineral complexes with active form of folate acid in pregravidity preparedness (PP).

Key words: hereditary and congenital pathology prevention, mutation, polymorphism, genes of folate cycle.