

holic Liver Disease. 2012. Journal of Hepatology. 2012; 57: 399–420. <http://www.spg.pt/wp-content/uploads/2015/11/2012-ALD.pdf>. 18: 700. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0700-0>.

14. Cbrdenas A., Sola E., Rodriguez E., et al. Hyponatremia influences the outcome of patients with acute-on-chronic liver failure: an analysis of the CANONIC study. Critical Care. 2014;

Надійшла: 28.11.2017

Завершено рецензування: 20.12.2017

Прийнята до друку: 20.12.2017

DOI: 10.21802/acm.2017.2.1

УДК: 616-007-053.1-092-084

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ФОЛАТІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ

В.П. Мищенко, І.В. Руденко, М.Ю. Голубенко, Г.Л. Лавриненко, К.П. Тумасян
Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФОЛАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

В.П. Мищенко, И.В. Руденко, М.Ю. Голубенко, А.Л. Лавриненко, К.П. Тумасян
Одесский национальный медицинский университет

PATHOGENETIC JUSTIFICATION FOR THE USE OF FOLATES FOR THE PREVENTION OF CONGENITAL MALFORMATIONS

V.P. Mishchenko, I.V. Rudenko, M.Yu. Holubenko, A.L. Lavrynenko, K.P. Tumasian
Odessa National Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology №1.

Резюме. Вступ. Частота та тяжкість вроджених вад розвитку (ВВР) не мають тенденції до зниження в сучасному суспільстві і мають прямий зв'язок з якістю показників екосистеми, здоров'я людини. ВВР відносять за етіологічними чинниками до патології мультифакторної природи. Серед багаточисельних причинних чинників ВВР є дефіцит фолатів, що негативно позначається на процесі метилування ДНК.

Мета дослідження — підвищити ефективність комплексної індивідуалізованої профілактики вроджених вад розвитку у жінок з поліморфними алелями генів ферментів фолатного циклу, II фази системи детоксикації шляхом застосування діагностичних, профілактичних, терапевтичних заходів.

Матеріали та методи. Обстежено 120 жінок репродуктивного віку, що постійно мешкають у місті Одесі та Одеській області. Визначено алелі генів ферментів фолатного циклу метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), 5-метилтетрагідрофолат-гомоцистеїнметилтрансферазредуктази (MTRR), II фази системи детоксикації глутатіон-S-трансфераза M1(GSTM1), вмісту фолієвої кислоти, ціанокобаламіну у крові.

Результати дослідження та їх обговорення. Визначення поліморфних алелей генів ферментів фолатного циклу (MTHFR, MTRR), II фази системи детоксикації GSTM1, вмісту фолієвої кислоти, ціанокобаламіну нижче референтних величин свідчить про наявність спадкового порушення активності ферментів фолатного циклу, що призводить до розвитку гіпергомоцистеїємії, зниження рівня фолатів та є високим ризиком виникнення ВВР і вимагає застосування фолатів до та під час перебігу вагітності. Поліморфізм генів, які контролюють синтез GSTM1, може змінювати активність функцій ферментів детоксикації. Експресія генів ферментів GSTM1 починається в ембріональному періоді. Глутатіон – залежна детоксикація, відіграє ключову роль у знезараженні пероксидів ДНК. Помилки метаболізму, функцій відповідних ферментів реалізуються хромосомними порушеннями та ризиком виникнення ВВР, що вимагає застосування антиоксидантної терапії до та під час вагітності.

Висновки. Встановлено, що висока (близько 55 %) частота поліморфних алелей генів ферментів фолатного циклу MTHFR (гомозиготні – 10.0%, гетерозиготні – 16.7 %), 5- MTRR (гомозиготні – 12.5 %, гетерозиготні – 15.5 %), II фази системи детоксикації

GSTM1 (гомозиготні - 13,3 %, гетерозиготні - 15,8 %), вмісту нижче референтних величин фолієвої кислоти у 26,7 %, ціанокобаламіну - у 36,6 % може сприяти виникненню ВВР, що пояснює доцільність своєчасного застосування профілактичних заходів шляхом застосування фолатів, антиоксидантів.

Ключові слова: *MTHFR, MTRR, GSTM1, фолієва кислота, вітамін B12, вагітність, профілактика.*

Резюме: Вступлення. Частота і тяжкість вроджених пороков розвитку (ВВР) не мають тенденції до зниження в сучасному суспільстві. ВВР за етіологічними факторами відносять до патологій мультифакторної природи. Серед багатьох причинних факторів ВВР є недостатність фолатів.

Цель исследования - повысить эффективность комплексной индивидуализированной профилактики врожденных пороков развития у женщин с полиморфными аллелями генов ферментов фолатного цикла, II фазы системы детоксикации путем применения диагностических, профилактических, терапевтических мероприятий.

Материалы и методы. Обследовано 120 женщин репродуктивного возраста, которые постоянно проживают в городе Одессе и Одесской области.

Определяли аллели генов ферментов фолатного цикла метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеинметилтрансферазредуктазы (MTRR), глутатион-S-трансферазы M1 (GSTM1), содержания фолієвої кислоти, ціанокобаламіна.

Результаты исследования и их обсуждение. Определение полиморфных аллелей генов ферментов фолатного цикла MTHFR, MTRR, II фазы системы детоксикации GSTM1, низкого содержания фолієвої кислоти, ціанокобаламіна свидетельствует о наличии наследственного нарушения активности ферментов фолатного цикла, что приводит к развитию гипергомоцистеинемии, снижению уровня фолатів, что представляет высокий риск возникновения ВВР, что объясняет необходимость применения фолатів до и во время течения беременности, грудного вскармливания. Полиморфизм генов, что контролируют синтез GSTM1, может изменять активность функций ферментов детоксикации. Экспрессия генов фермента GSTM1 начинается в эмбриональном периоде. Глутатион – зависимая детоксикация играет ключевую роль в обезвреживании пероксидов ДНК. Ошибки метаболизма, функций соответствующих ферментов реализуется хромосомными нарушениями и риском возникновения ВВР, что требует применения антиоксидантной терапії до и во время течения беременности.

Выводы. Установлено, что высокая (около 55%) частота полиморфных аллелей генов ферментов фолатного цикла MTHFR (гомозиготные – 10,0%, гетерозиготные – 16,7%), 5 MTRR (гомозиготные – 12,5%, гетерозиготные – 15,5%), II фазы системы детоксикации GSTM1 (гомозиготные – 13,3%, гетерозиготные – 15,8%), содержания ниже референтных величин фолієвої кислоти в 26,7%, ціанокобаламіна – в 36,6 % наблюдений свидетельствует о наличии наследственной предрасположенности к нарушению активности соответствующих ферментів, что может способствовать возникновению ВВР и объясняет целесообразность своевременного патогенетически обоснованного применения профилактических терапевтических мероприятий с включением непосредственно фолатів.

Ключевые слова: *MTHFR, MTRR, GSTM1, фолієвая кислота, витамины B12, беременность, профилактика.*

Abstract: Mishchenko VP, Rudenko IV, Holubenko MYu, Lavrynenko AL, Tumasian KP. Pathogenetic justification for the use of folates for the prevention of congenital malformations. Odessa National Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology № 1.

Introduction. The frequency and severity of congenital malformations (CMF) do not tend to decline in modern society. CMF for etiologic factors are referred to the pathologies of a multifactorial nature. Among the many causative factors of CMF there is a hereditary predisposition.

The objective of the study was to increase the effectiveness of complex individualized prophylaxis of congenital malformations in women with polymorphic alleles of genes of folate cycle enzymes, the second phase of the detoxification system through the use of diagnostic, preventive, and therapeutic measures.

Materials and methods. 120 women of reproductive age who live in the city of Odessa and the Odessa region were examined. The alleles of the genes of the folate cycle enzymes of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), 5-methyltetrahydrofolate homocysteine methyltransferase reductase (MTRR), glutathione-S-transferase M1 (GSTM1), folate acid, cyanocobalamin were determined.

Results of the study and their discussion. The determination of the polymorphic alleles of the genes of the folate cycle enzymes of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), 5-methyltetrahydrofolate homocysteine methyltransferase reductase (MTRR), glutathione-S-transferase M1 (GSTM1), low folate, cyanocobalamin indicates the presence of a hereditary predisposition to the emergence of CMF, before and during pregnancy. Polymorphism of genes that control the synthesis of GSTM1 may alter the activity of detoxification enzymes. Expression of genes of GSTM1 enzymes begins in the embryonic period. Glutathione-dependent detoxification plays a key role in disinfecting of DNA peroxides. Mistakes of metabolism, functions of the corresponding enzymes are realized by chromosomal abnormalities and the risk of the occurrence of CMF, which requires the use of antioxidant therapy before and during pregnancy.

Conclusions. It was found that a high (about 55%) frequency of the polymorphic alleles of the genes of folate cycle enzymes MTHFR (homozygous – 10.0%, heterozygous – 16.7%), 5 MTRR (homozygous 12.5%, heterozygous – 15.5%), the second phase of the GSTM1 detoxification system (homozygous – 13.3%, heterozygous – 15.8%), the content below the reference values of folic acid in 26.7%, cyanocobalamin – in 36.4% of observations indicates a hereditary predisposition and may contribute the emergence of CMF, which explains the expediency of timely use of preventive measures including folates, antioxidants.

Key words: *MTHFR, MTRR, GSTM1, folic acid, vitamins B12, pregnancy, prevention.*

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Профілактика виникнення ВВР є однією із найбільш актуальних завдань сучасної медицини та суспільства в цілому. Пояснення актуальності цієї проблеми полягає у високій частоті зустрічальності ВВР (стійких морфологічних змін органа, органів, які виникають внаслідок порушень морфогенезу в антенатальний період), вроджених аномалій розвитку (ВАР) (структурних, функціональних, метаболічних порушень органа, органів, що виникають внутрішньоутробно) та їх розповсюдженні [1].

Виникнення та формування ВВР визнано поліетіологічним процесом. Патогенетичний механізм патології мультифакторної природи є складним і постійно вивчається. В основі утворення вад розвитку ембріона має значення

термін гестації, безпосередньо пошкоджуючий фактор, деструкція тканин, дисонтогенез тощо [6]. Формування органа в ембріональному періоді визначається взаємодією трьох основних факторів: 1) генетичного механізму; 2) внутрішніх епігенетичних факторів (ферментні системи, гормони тощо); 3) зовнішніх епігенетичних факторів (вплив зовнішнього середовища) [5]. Складність виділення одного первинного ізолюваного причинного чинника пояснює постійний пошук науковців у цьому напрямку.

Загально визнано, що метаболічні процеси, в тому числі фолатний та цикл трикарбонових кислот, перебігають за участі вітамінів, макро-, мікроелементів під контролем відповідних генів. Фолати, вітаміни та вітаміноподібні сполуки групи "В" входять до складу ферментів, коферментів [2, 4].

Дефіцит нікотинамідних, флавопротеїнових дегідрогеназ, рибонуклеїнових кислот призводить до порушення синтезу білків, клітинних ензимів, таких з'єднань, як амінокислоти, вуглеводи, жирні кислоти, джерела енергії АТФ (аденозинтрифосфорна кислота), складних метаболічних зрушень. Фолатний цикл – каскадний процес, що контролюється ферментами, які в якості коферментів мають похідні фолієвої кислоти. Ключовим моментом у цьому процесі є синтез амінокислоти метіоніна із гомоцистеїна. Порушення фолатного циклу небезпечно для клітин ембріона, що швидко діляться. Гіпергомоцистеїнемія призводить до ендотеліальної дисфункції, гіперметилування ДНК, порушення поділу хромосом, що сприяє виникненню ВВР [3, 5].

Вищенаведене підкреслює актуальність теми, що вивчається та пояснює доцільність індивідуального підходу до попередження виникнення ВВР шляхом корекції вмісту фолатів, мікроелементів, вітамінів-антиоксидантів, амінокислот, проведення індивідуалізованої прекоцепційної підготовки майбутнім батькам з позицій предиктивної медицини.

Мета дослідження: підвищити ефективність комплексної індивідуалізованої профілактики вроджених вад розвитку в жінок з дефіцитом вітамінів групи В, поліморфними алелями генів фолатного циклу, II фази системи детоксикації шляхом застосування діагностичних, профілактичних, терапевтичних заходів.

Матеріал і методи

Обстежено 120 вітчизняних жінок мешканок міста Одеси й Одеської області у віці від 18 до 35 років до та під час вагітності, які перебували на диспансерному обліку в жіночих консультаціях. До основної (I) і групи порівняння (II) включено по 60 обстежуваних залежно від призначених профілактичних, терапевтичних заходів.

Рівень фолієвої кислоти, ціанокобаламіну визначали у крові імунохімічним методом; алелі гена 677T фермента метилтетрагідрофолатредуктази (MTHFR), 5-метилтетрагідрофолат-гомоцистеїнметилтрансферазредуктази (MTRR), глутатіон-S-трансфераза M1 (GSTM1) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

З метою корекції вмісту вітамінів, макро-, мікроелементів, амінокислот, стабілізації обмінних процесів всім обстежуваним призначали застосування в раціоні харчування мікронутрієнти в добових дозах (продукти, що містять природні фолати (шпинат, броколі, горіхи, арахіс, фундук, мигдаль, квасоля, печінка, ячка), вітамінні комплекси Фемібіон (Наталкер), що містять фолати: фолієву кислоту 200 мкг, кальцій – (Metafolin-еквівалентно 200 мкг фолієвої кислоти), вітаміни B1 (1,2 мг), B6 (1,9 мг), B2 (1,6 мг), B12 (3,5 мг), біотін (60 мкг), йод (150 мкг), вітамін С (110 мг), нікотинамід (15 мг), вітамін Е (13 мг), пантотенова кислота (6 мг), докозагексанова кислота 200 мг) призначали жінкам основної групи. Жінкам групи порівняння призначали препарати, що регламентовані Наказом № 417 МОЗ України від 15.07.2011. До груп обстежуваних не включали жінок з гіпертензією.

Результати та їх обговорення

За даними ретроспективного аналізу медичної документації та результатів проспективного обстеження, частота екстрагенітальної патології, гінекологічних захворювань, даних акушерського анамнезу не мали достовірної різниці між групами. Так, із 120 обстежуваних у 63,3 % жінок мали захворювання серцево-судинної системи (ССС), 46,7 % – патологію щитоподібної залози (ЩЗ), 36,7 % – захворювання гепатобіліарної системи (ГПБС), шлунково-кишкового

тракту (ШКТ), у тому числі – хронічні запори, 26,7 % – хвороби сечовидільної системи. На залізодефіцитну анемію (ЗДА) до вагітності страждали 13,3 % жінок. Пологи в анамнезі мали 53,3 %, медичні аборти (МА) 30,0 %, спонтанні аборти (СА) 30,0 % обстежуваних. Порушення менструальної функції (ПМФ) відмітили 20,0 %, первинне безпліддя – 6,7 % жінок.

Аналіз результатів лабораторних досліджень показав, що із 120 жінок у 26,7 % жінок вміст фолієвої кислоти був нижче референтних величин (< 4,6 нг/мл), у 17,0 % – на нижній межі норми (5,0 – 7,0 нг/мл). У 56,3 % обстежуваних рівень фолієвої кислоти визначено на верхній межі норми (17,0 – 19,0 нг/мл). У 36,6 % жінок рівень ціанокобаламіну був нижче та на нижній межі норми (180,0 – 200,0 пг/мл).

Результат визначення алелей генів ферментів фолатного циклу показав, що поліморфізм MTHFR по алелі T був виявлений у 32 (26,7 %) спостережень: гомозиготний – у 12 (10,0 %), гетерозиготний – у 20 (16,7 %); для MTRR – у 33 (27,5 %): гомозиготний – у 15 (12,5 %), гетерозиготний – у 18 (15,0 %); гена другої фази системи детоксикації GST M1 – у 35 (29,2%): гомозиготний – у 16 (13,3 %), гетерозиготний – у 19 (15,8 %).

Поєднаний дефіцит вітамінів (фолієва кислота, ціанокобаламін) визначено в 92 (76,7 %) обстежуваних. Поєднаний поліморфізм генів ферментів фолатного циклу (MTHFR, MTRR) був у 65 (54,2 %) вагітних. Посланий поліморфізм генів ферментів фолатного циклу (MTHFR MTRR) і II фази системи детоксикації (GST M1) був у 100 (83,3 %) спостережень.

Наявність поліморфних алелей генів ферментів фолатного циклу (MTHFR, MTRR), II фази системи детоксикації (GST M1) розцінювали як показання до призначення комплексу вітамінів, що містять безпосередньо фолати, мікроелемент йод, вітаміни - антиоксиданти С, Е, докозагексаєнову кислоту. Наявність поліморфних алелей генів фолатного циклу свідчить про те, що синтетична фолієва кислота може не засвоюватись в організмі, так як для її метаболізму необхідні відповідні ферменти, у тому числі – 5- метилтетрагідрофолат. Єдина форма вітаміна B9 – L-метилфолат володіє біологічною активністю і спроможна брати участь у синтезі ДНК, реплікації клітин, метилуванні.

У динаміці спостереження за перебігом вагітності порівняльний аналіз між групами спостереження показав, що зниження вмісту досліджуваних вітамінів у 18-20 і 36-37 тижнів вагітності був достовірно нижчим у 28 (46,6 %) жінок, які отримували традиційні заходи проти 5 (8,3 %) групи жінок, що отримували препарат, що містить вітамінні комплекси. Індивідуалізований підхід до корекції вмісту вітамінів, макро, мікроелементів, амінокислот шляхом лабораторної (ПЛР) оцінки спадкового порушення активності ферментів за визначенням наявності поліморфізму (гомозиготного, гетерозиготного) та поєднаного – алелей генів фолатного циклу, II фази системи детоксикації мав позитивне значення у 57 (95,0 %) обстежуваних, що підтверджує його ефективність. Проведена запропонована нутрієнтна і медикаментозна терапія сприяла стабілізації показників, що визначались: вміст фолієвої кислоти, ціанокобаламіну, гомоцистеїна, коагулограми, печінкових проб, загального аналізу крові та сечі, загального білка.

Представлені результати лабораторних досліджень узгоджувались з клінічною оцінкою стану жінок, фетоплацентарного комплексу за триместрами гестації, що достовірно підтверджує позитивне значення індивідуалізованого патогенетично обґрунтованого підходу до профілактики ВВР та гестаційних ускладнень.

Запропонована індивідуалізована профілактика ВВР

включає чотири етапи: I-й етап – обстеження; II-й етап – підготовчий; III-й етап – планування вагітності; IV-й етап – пренатальна діагностика. Важливим є лабораторна оцінка метаболізму сполучної тканини, вмісту вітамінів та вітаміно-подібних сполук групи "B" та гомоцистеїну; експресії генів ферментів фолатного циклу (MTHFR, MTRR), II фази системи детоксикації (GSTm1).

ВВР не було діагностовано в плодів та новонароджених 120 обстежуваних жінок. Запропонована терапія сприяла достовірному зниженню частоти загрози переривання вагітності - у 3,1 раза, загрози передчасних пологів - у 3,2 раза, плацентарної дисфункції - у 3,5 раза, синдрому затримки росту плода - у 3,0 раза, гестаційної анемії - у 4,1 раза, гестаційного пієлонефриту в 3,2 раза, прееклампсії - у 2,5 раза ($p < 0,001$) стосовно до групи порівняння.

Висновки

Профілактика ВВР є однією із першочергових завдань лікарів всіх спеціальностей. Саме попередження виникнення та формування вад розвитку ембріона може сприяти запобігненню цієї патології. Немає безпричинних вад розвитку, є некваліфікована, або пізня діагностика цих станів та не своєчасні профілактичні заходи. Профілактику ВВР доцільно розпочинати не менш, ніж за 3 – 4 місяці до запліднення, що дає можливість оцінити преморбідний фон організмів майбутніх батьків та визначити і провести патогенетично обґрунтовану диференційовану індивідуалізовану комплексну етапну повноцінну корекцію порушень метаболічних процесів, враховуючи спадкове порушення активності відповідних ферментів.

Близько 55% вітчизняних жінок є носіями поліморфних алелей генів ферментів фолатного циклу (MTHFR: гомозиготні - 10,0%, гетерозиготні - 16,7%), MTRR: гомозиготні - 12,5%, гетерозиготні - 15,5%), II фази системи детоксикації (GST M1: гомозиготні - 13,3%, гетерозиготні - 15,8%). Поєднаний поліморфізм склав 83,3%.

Враховуючи високу частоту поліморфізму генів фер-

ментів фолатного циклу (MTHFR, MTRR), II фази системи детоксикації (GST M1), поєднаний поліморфізм, патогенетично обґрунтованим показанням є призначення безпосередньо фолатів. Препаратами вибору для корекції вмісту вітамінів, макро-, мікроелементів, амінокислот є вітамінний комплекс Фемібіон.

Перспективами досліджень у цьому напрямку будуть подальші розробки застосування фолатів для профілактики вроджених вад розвитку.

Література

1. Генетическая медицина / [Запорожан В. Н., Кордон В. А., Бажора Ю. И. и др.]. - Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2008. - 432 с.
2. Лісковський С. В. Клінічні особливості перебігу пологів та післяпологового періоду у вагітних з дефіцитом ціанкобаламіну / С. В. Лісковський // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К. : Інтермед, 2011. - С. 536-537.
3. Міщенко В.П. Диференційований підхід до профілактики гестаційних ускладнень у жінок різних національностей / В.П. Міщенко // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. - 2017. - Вип.1 (39). - С. 109-113.
4. Міщенко В.П. Особливості прегравідарної підготовки жінок різних національностей / В.П. Міщенко, І.В.Руденко, М.Б.Запорожченко, Г.Л. Лавриненко // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. - 2017. - № 1(19). - С. 105 – 110.
5. Руденко І. В. Преконцепційна профілактика розвитку природжених вад мультифакторної природи / І. В. Руденко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : труды Крымского гос. мед. ун-та им. С. И. Георгиевского. - Симферополь : Изд. центр КГМУ, 2009. - Т. 145, ч. II. - С. 229-231.
6. Спадкові захворювання і природжені вади розвитку в перинатальній практиці / Запорожан В.М., Сердюк А.М., Бажора Ю.І. та ін. // Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2008. - 356 с.

Надійшла: 02.11.2017

Завершено рецензування: 11.12.2017

Прийнята до друку: 11.12.2017