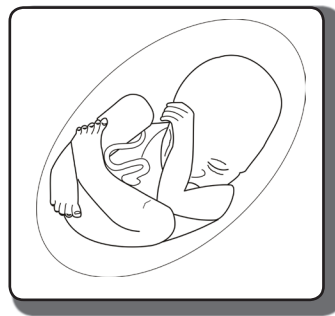




УДК 618.2-06:[616:612.6.052.4](571.61/.62)

Т.Н. Ларина^{1,2}, С.В. Супрун¹, В.К. Козлов¹, Г.В. Чижова², Е.Б. Наговицына²,
Н.М. Ивахнишина², О.С. Кудряшова^{1,2}

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИАМУРЬЯ С УЧЕТОМ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА MTHFR

¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Хабаровский филиал»
СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства, 680022, ул. Воронежская, 49, корп. 1,
тел./факс 8-(4212)-98-05-91, e-mail: iomid@yandex.ru;

²Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения министерства здравоохранения
Хабаровского края, 680009, ул. Краснодарская, 9, тел./факс 8-(4212)-72-87-44,
e-mail: rec@ipkszh.khv.ru, г. Хабаровск

Резюме

При обследовании 204 беременных Приамурья, были выявлены варианты полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR): гомозиготный нормальный генотип (CC) – 43,6 %, гетерозиготный мутантный (CT) – 49,5 % и гомозиготный мутантный (TT) – у 6,9 % женщин. Анализ анамнестических данных показал более высокую частоту встречаемости факторов риска осложненного течения гестации у беременных с функционально измененными генотипами MTHFR. При изучении особенностей соматической патологии установлено, что в группе с гомозиготным мутантным полиморфизмом встречалась патология эндокринной системы в 1,6 раза, органов дыхания в 1,3 раза чаще, чем у женщин с гомозиготным нормальным генотипом. Оценивая особенности гинекологической заболеваемости, можно отметить, что у женщин с мутантными гетерозиготным и гомозиготным генотипами преобладают пролиферативные заболевания органов малого таза. Полученные результаты необходимо учитывать при прегравидарной подготовке и на ранних сроках беременности с целью снижения акушерских осложнений, патологии плода и новорожденного.

Ключевые слова: беременные женщины, генетика, полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы, гомоцистеин, экстрагенитальная и гинекологическая патология.

T. N. Larina^{1,2}, S. V. Suprun¹, V. K. Kozlov², G. V. Chizhova², E. B. Nagovitsina², N. M. Ivakhnishina², O. S. Kudrashova^{1,2}

ANALYSIS OF THE MORBIDITY OF PREGNANT WOMEN OF AMUR RIVER REGION TAKING IN CONSIDERATION THE GENE MTHFR

¹Khabarovsk branch FGBI «Far Eastern Research Center Respiration Physiology and Pathology»
SB RAMS – Research Institute for Maternal and Child;

²Territorial state budget educational institution of additional professional education
«Postgraduate Institute for Public Health Workers», Khabarovsk

Summary

As a result of investigating 204 pregnant women of the Amur River region, the following types of polymorphism of the gene MTHFR have been detected: a homozygous normal type (CC) – 43,6 %, a heterozygous one (CT) – 49,5 % and a homozygous mutant genotype (TT) – 6,9 %. As a result of analyzing anamnestic data there has been found out that if women have a homozygous type there are more risk factors of complicated course of pregnancy. During the research of peculiarities of somatic pathology, it has been revealed that pathology of respiratory system is 1, 3 times higher in the group of women with homozygous polymorphism than in the group of women with normal genotype. Endocrine pathology predominates in the third group of women (1, 6 times more often than in the first group). Analyzing the peculiarities of gynecological morbidity, it can be observed that women with mutant heterozygous and homozygous genotypes more often have proliferative diseases of pelvis minor. The results are necessary for pregravidal preparation and early pregnancy monitoring to reduce obstetric complications, pathology of the fetus and newborn.

Key words: pregnant women, genetics, consideration the gene MTHFR, homocysteine, extragenital and gynecological pathology.

В последние годы сохраняется тенденция к снижению качества репродуктивного здоровья женщин детородного возраста, что приводит к повышению частоты неблагоприятных исходов беременности. В основе многих видов акушерской патологии лежит развитие тромбофилий, особое внимание заслуживают дефекты генов фолатного обмена. Наиболее частым и изученным ферментным дефектом считаются мутации в гене, кодирующем метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR). Важность изучения оценки частоты встречаемости генотипов заключается в том, что миссенс-мутация C677T, связанная с замещением цитозина на тимин в положении 677, вызывает замену аланина на валин в каталитическом домене белка-фермента, приводя к снижению его активности при гетерозиготных вариантах на 30-40 %, гомозиготных – на 70-80 %. Недостаточность данного фермента является одной из основных причин накопления гомоцистеина в организме и патогенетическим фактором ряда осложнений во время беременности [1, 2, 5, 7]. Гомоцистеин обладает выраженным токсическим свойством, при этом оказываемые негативные влияния очень разнообразны: непосредственное воздействие на стенку сосудов и косвенное – путем вовлечения оксидантного механизма [3]. Энзимные нарушения и гипергомоцистеинемия, уже имеющиеся у женщин, способствуют развитию гемостатических расстройств и эндотелиальной дисфункции сосудов в виде атероза сосудов, десинхронизацией процессов фибринолиза и фибринообразования, вазоконстрикцией, инвазии трофобласта и плацентации, что обуславливает нарушение формирования и функционирования фетоплацентарного комплекса. В свою очередь, различные экстрагенитальные и гинекологические заболевания, усугубляют морфофункциональные изменения в плаценте, усиливающие плацентарную недостаточность.

Целью исследования явилась оценка экстрагенитальной заболеваемости и гинекологической патологии у беременных женщин Приамурья с учетом полиморфизма гена MTHFR.

Материалы и методы

Нами было обследовано 204 беременные женщины, находившиеся под наблюдением в женских консультациях г. Хабаровска. Исследование генетического полиморфизма проводили с использованием метода аллель – специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Экстрагенитальная патология оценивалась на основании сбора данных путем анкетирования соответственно разработанной карте-схеме. В результате проведенного обследования получены следующие варианты полиморфизма гена MTHFR: гомозиготный нормальный вариант (CC) встречался у 89 беременных, что составило 43,6 % (1-я группа), гетерозиготный мутантный генотип (CT) – у 101 женщины (49,5 %), которые были объединены во 2-ую группу, гомозиготный мутантный генотип (TT) имел место у 14 пациенток (6,9 %) – 3-я группа. Особенностью частоты встречаемости полиморфизма гена MTHFR у пришлых женщин Приамурья является некоторое преобладание гетерозиготного генотипа над нормальным гомозиготным вариантом и в сравнении с дру-

гими регионами (Москва, Великобритания, Швеция, Бразилия), где преобладает гомозиготный нормальный генотип в разной степени выраженности.

Результаты и обсуждение

При анализе экстрагенитальной заболеваемости обследованных беременных установлено (табл. 1), что патология ССС и ЖКТ, как наиболее часто встречающаяся среди женского населения Приамурья, достоверно не зависит от наличия мутантных полиморфизмов данного гена MTHFR и даже имеет обратную тенденцию. Такие фоновые состояния как аллергические и анемические у обследованных беременных имеют разнонаправленный характер в зависимости от глубины изменения изучаемого фермента в группах функционально измененных генотипов. Этого нельзя сказать про другие системы. Например, если частота встречаемости заболеваний органов МВС имеет тенденцию к увеличению соответственно проценту снижения активности фермента MTHFR, то патология органов дыхания в 1,3 раза чаще отмечена в группе с гомозиготным мутантным полиморфизмом, чем у женщин с гомозиготным нормальным вариантом. У 3 женщин с генотипом СТ и 1 женщины с генотипом ТТ выявлено наличие бронхиальной астмы. Нарушения, связанные с эндокринной системой, преобладают у женщин 2-й группы в 1,3 раза, 3-й группы – в 1,6 раза, чем в 1-й группе. Патология эндокринной системы в большинстве случаев представлена заболеваниями щитовидной железы на фоне имеющихся йоддефицитных состояний, обусловленных недостаточностью йода в окружающей среде. У беременных женщин с гетерозиготным мутантным генотипом в 12,5 % случаев выявлено ожирение.

Таблица 1

Частота встречаемости экстрагенитальной патологии с учетом полиморфизма гена MTHFR (%)

Заболевания	CC (n=89)		CT (n=101)		TT (n=14)	
	n	%	n	%	n	%
Заболевания ССС	30	33,7	33	32,7	3	21,4
Заболевания почек	22	24,7	27	26,7	4	28,6
Заболевания легких	5	5,6	3	3,0	1	7,1
Эндокринная патология	16	17,9	24	23,8	4	28,6
Заболевания ЖКТ	48	53,9	49	48,5	6	42,8
Аллергические заболевания	30	33,7	40	39,6	3	21,4
Анемия до беременности	12	13,5	10	9,9	2	14,3

Таблица 2

Частота встречаемости гинекологической заболеваемости с учетом полиморфизма гена MTHFR (%)

Гинекологические заболевания	CC (n=89)		CT (n=101)		TT (n=14)	
	n	%	n	%	n	%
Эрозия шейки матки	55	61,8	54	53,5	8	57,1
Бесплодие	10	11,2	16	15,8	2	14,2
Склерополикистоз яичников	11	12,3	9	8,9	1	7,1
Эндометриоз	4	4,5	7	6,9	0	0
Миома матки	1	1,1	3	3,0	0	0
Полипы эндометрия	3	3,4	3	3,0	1	7,1
Кисты яичников	1	1,1	0	0	1	7,1*
Апоплексия яичников	0	0	0	0	1	7,1**
Воспалительные заболевания	6	6,7	8	7,9	0	0

Примечание. Достоверность различий: * – между 2-й и 3-й группами, $p < 0,05$; ** – между 1-й и 3-й группами, $p < 0,05$.

Оценивая особенности гинекологической заболеваемости (табл. 2), следует отметить, что у женщин с мутантными гетеро- и гомозиготным генотипами частота таких заболеваний, как эрозия шейки матки, склерополикистоз яичников ниже, чем в группе с гомозиготным нормальным вариантом. Это свидетельствует скорее всего о том, что эти патологические состояния обусловлены другими патогенетическими моментами, а не полиморфизмом гена MTHFR. У женщин с функционально измененными вариантами данного гена более распространены пролиферативные заболевания органов малого таза (эндометриоз, миома матки, полипы эндометрия, кисты яичников), являющиеся частой причиной нарушений репродуктивного здоровья [4]. Механизмы их формирования могут быть связаны с нарушением микроциркуляции в тканях, в том числе и за счет гипергомоцистеинемии. При гетерозиготном мутантном варианте полиморфизма в 2,7 раз чаще встречалась миома матки, в 1,5 раза – эндометриоз в отличие от группы с нормальным генотипом. У обследованных пациенток с гомозиготным мутантным полиморфизмом достоверно чаще (7,1 %) отмечались кисты яичников, в 2 раза чаще наблюдались полипы эндометрия. Все эти процессы, с одной стороны, могут

быть связаны с нарушением кровотока в измененных сосудах. С другой стороны, ряд авторов описывают снижение протективного действия эстрогенов в условиях нарушения метаболизма гомоцистеина. В 7,1 % случаев в 3-й группе в анамнезе отмечалась апоплексия яичников, которая может быть связана с изменением сосудов под действием гомоцистеиновой дисфункции. Следовательно, остается актуальным вопрос о своевременной диагностике заболеваний, являющихся дополнительными факторами риска развития осложнений беременности [1].

Выводы

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что при наличии функционально измененных генотипов MTHFR женщины детородного возраста чаще имеют в анамнезе экстрагенитальную (заболевания бронхолегочной, эндокринной систем), гинекологическую (пролиферативные заболевания органов малого таза) патологию и являются группой риска по развитию осложнений в гестационный период. Диагностическое значение генетического тестирования важно для прегравидарной подготовки и на ранних сроках беременности с целью своевременного проведения профилактических мероприятий.

Литература

1. Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т., Джобава Э.М. и др. Гипергомоцистеинемия и фолиевая кислота при невынашивании беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7, № 5. – С. 9-12.
2. Деревянчук Е.Г. Биохимические и генетические критерии фолатного метаболизма и нарушения эмбриогенеза человека // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 4. – С. 14.
3. Медянникова И.В. Распространенность генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбеморрагическими осложнениями гестационного периода, в когорте беременных женщин российской популяции // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4. – С. 10-15.
4. Попов Э.Н. Доброкачественные пролиферативные заболевания матки у женщин репродуктивного возраста: патогенез и принципы лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2014. – 40 с.

5. Трифонова Е.А. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 2. – С. 8-15.
6. Фетисова И.Н. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 10, № 1. – С. 91-96.
7. Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н. Устранение дефицита фолатов – основная стратегия коррекции гомоцистеинзависимой эндотелиальной дисфункции // Гинекология. – 2013. – № 3. – С. 70-74.
8. Hobbs C.A. Polymorphism in Genes Involved in Folate Metabolism as Maternal Risk Factors for Down Syndrome // Am. J. Hum. Genet. – 2000. – Vol. 67. – P. 623-630.
9. Loscalzo J. The Oxidant Stress of Hyperhomocysteinemia // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 98, № 1. – P. 5-7.

Literature

1. Dobrokhotova Yu.E., Sukhikh G.T., Dzhebava E.M., Amintayeva L.A., Aliyeva D.N., Dzeygova E.A., Artizanova D.P., Chapelnikova T.A. Hyperhomocysteinemia and folic acid in miscarriage // Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. – 2007. – Vol. 7, № 5. – P. 9-12.
2. Derevyanchuk E.G. Biochemical and genetic criteria of folate metabolism and developmental defects in humans // Currents Issues of Science and Education. – 2011. – № 4. – P. 14.
3. Medyannikova I.V. Prevalence of genetic polymorphisms, associated with thrombohemorrhagic complications of the gestational period in a cohort of pregnant women in the Russian population // Obstetrics and Gynecology. – 2012. – № 4. – P. 10-15.

4. Popov E.N. Benign proliferative diseases of the uterus in women of childbearing potential: pathogenesis and principles of managements: synopsis of thesis of a doctor of med. science. – Saint-Petersburg, 2014. – 40 p.
5. Trifonova E.A. Homocystein, MTHFR gene polymorphisms and complications of pregnancy // Obstetrics and Gynecology. – 2011. – № 2. – P. 8-15.
6. Fetisova I.N. Polymorphism in genes involved in folate metabolism and diseases in humans // Bulletin of Innovative Medical Technologies. – 2007. – Vol. X, № 1. – P. 91-96.
7. Tapilskaya N.I., Gaydukov S.N. Elimination of folate deficiency – the major strategy of correction of ho-

homocysteine-dependent endothelial dysfunction // Gynecology. – 2013. – № 3. – P. 70-74.

8. Hobbs C.A. Polymorphism in Genes Involved in Folate Metabolism as Maternal Risk Factors for Down

Syndrome // Am. J. Hum. Genet. – 2000. – Vol. 67. – P. 623-630.

9. Loscalzo J. The Oxidant Stress of Hyperhomocysteinemia // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 98, № 1. – P. 5-7.

Координаты для связи с авторами: *Ларина Татьяна Николаевна* – аспирант кафедры акушерства и гинекологии КГБОУ ДПО «ИПКСЗ» МЗ ХК, соискатель Хабаровского филиала ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – НИИ ОМиД; *Супрун Стефания Викторовна* – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории комплексных методов исследований бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – НИИ ОМиД; *Козлов Владимир Кириллович* – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАМН, директор Хабаровского филиала ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – НИИ ОМиД; *Чижова Галина Всеволодовна* – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии КГБОУ ДПО «ИПКСЗ» МЗ ХК; *Наговицына Елена Борисовна* – канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики сотрудник лаборатории комплексных методов исследований бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – НИИ ОМиД; *Ивахнишина Наталья Михайловна* – канд. биол. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики сотрудник лаборатории комплексных методов исследований бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – НИИ ОМиД; *Кудряшова Оксана Степановна* – соискатель Хабаровского филиала ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – НИИ ОМиД, КГБОУ ДПО «ИПКСЗ» МЗ ХК.

