

*Клиническая медицина*

## ГЕНЫ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА: ЧАСТОТА И КЛИНИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ

Семёновых Е.А.

Научный руководитель: д.м.н., профессор Шкляев А.Е.

*Ижевская государственная медицинская академия, кафедра факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии*

**Ключевые слова:** фолатный цикл, гены, полиморфизм.

**Резюме:** в статье приведены результаты анализа структуры распределения полиморфизмов генов фолатного цикла. Показана значимость изучения полиморфизмов генов фолатного цикла для прогнозирования и профилактики ассоциированных с ними заболеваний.

**Resume:** the article presents the results of analysis folate cycle gene polymorphism distribution structure. The significance of research the folate cycle gene polymorphisms for predicting and preventing diseases associated with them was shown.

**Актуальность.** Фолатный цикл представляет собой сложный каскадный процесс, контролируемый ферментами, которые в качестве коферментов имеют производные фолиевой кислоты. Ключевым этапом в этом процессе является синтез метионина из гомоцистеина. В этом процессе участвуют ферменты метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), метионинсинтаза (MTR) и метионинсинтаза редуктаза (MTRR).

Анализ мутаций в генах фолатного цикла позволяет определить предрасположенность к ряду патологий. Полиморфизм гена MTHFR приводит к дефициту этого фермента, что провоцирует активацию многих клеточных генов, в том числе и онкогенов. Кроме того, происходит избыточное накопление гомоцистеина – промежуточного продукта синтеза метионина. Гипергомоцистеимия является независимым фактором риска атеросклероза и атеротромбоза.

Существует два варианта полиморфизма гена MTHFR. Вариант T (MTHFR C677T) связан с заменой нуклеотида цитозина (C) на тимин (T) и может провоцировать возникновение 4-ёх групп многофакторных заболеваний: сердечно-сосудистых, дефектов развития плода, колоректальной аденомы и рака молочной железы и яичников. Неблагоприятное воздействие варианта T полиморфизма сильно зависит от внешних факторов – низкого содержания фолатов в пище, курения, приема алкоголя.

Вариант C полиморфизма гена MTHFR (MTHFR A1298C) связан с точечной заменой нуклеотида аденина (A) на цитозин (C). У лиц, гомозиготных и гетерозиготных по этому варианту полиморфизма отмечается некоторое снижение активности метилентетрагидрофолатредуктазы. Это снижение обычно не сопровождается изменением уровня гомоцистеина в плазме крови, однако, обуславливает повышенную потребность в фолатах и высокий риск онкологических заболеваний.

Полиморфизм гена MTRR A66G связан с заменой нуклеотида аденина (A) на гуанин (G). В результате этой замены функциональная активность фермента снижается,

### *Клиническая медицина*

что приводит к повышению риска развития гипергомоцистеинемии и заболеваний сердечнососудистой системы, в частности ИБС. Наличие такой нуклеотидной замены в женском организме может привести к осложнениям беременности, таким как поздние гестозы, отслойка плаценты, невынашивание беременности, задержка внутриутробного развития, антенатальная гибель плода. Также возможны нарушения развития плода – дефекты развития нервной трубки, незаращение губы или неба и анэнцефалия. Влияние полиморфизма усугубляется дефицитом В12.

Полиморфизм гена MTR A2756G связан заменой нуклеотида аденина (А) на гуанин (G). В результате этой замены функциональная активность фермента изменяется, что может привести к гипергомоцистеинемии, повышению риска сердечнососудистых заболеваний (ИБС). У женщин наличие данной мутации увеличивает риск возникновения осложнений беременности, а также таких дефектов развития плода как синдром Дауна, незаращение костномозгового канала, незаращение верхней губы или неба. Влияние полиморфизма усугубляется повышенным уровнем гомоцистеина [1].

Согласно данным литературы частота встречаемости варианта С677Т полиморфизма гена MTHFR в популяции: Т/Т – 10-16%, С/Т – 56%; варианта А1298С полиморфизма гена MTHFR: С/С – 3-13%, А/С – 45-55%. Полиморфизм MTRR A66G встречается в популяции с частотой 15-25% – мутантная гомозигота, 40-50% – гетерозигота; а MTR A2756G с частотой 20-30% [2].

Результаты молекулярно-генетического исследования полиморфизмов генов фолатного цикла существенно расширяют возможности прогнозирования и профилактики ассоциированных с ними заболеваний.

**Цель:** изучить особенности распределения полиморфизмов С677Т, А1298С гена MTHFR, А66G гена MTRR и А2756G гена MTR у пациентов БУЗ УР "Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР".

**Материалы и методы.** Были проанализированы результаты анализа ПЦР «real-time» на определение однонуклеотидных полиморфизмов генов системы свертывания крови и фолатного цикла 327 пациентов БУЗ УР "Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР" за 2017 год.

Более половины направленных на анализ мутаций в генах фолатного цикла пациентов являются неврологическими больными и пациентками центра ЭКО и репродукции человека.

**Результаты и их обсуждение.** Не обнаружено мутаций в генах фолатного цикла у 6 пациентов (1,8%). Носителями одного из полиморфизмов (С677Т, А1298С гена MTHFR, А66G гена MTRR или А2756G гена MTR) являются 55 человек (16,8%) из обследованных: 33 гетерозиготы и 22 мутантные гомозиготы. Комбинация двух полиморфизмов встретилась в 144 случаях (44,0%), причём чаще всего (61 случай) встречается комбинация MTHFR А1298С и MTRR А66G. Сочетание трёх полиморфизмов встречается в 98 случаях (30,0%), чаще всего одновременно встречаются MTHFR А1298С, MTRR А66G и MTR А2756G – 39 случаев. Комбинация всех четырёх полиморфизмов обнаружилась у 24 пациентов (7,4%); при таких

### *Клиническая медицина*

сочетаниях полиморфизмы С677Т и А1298С гена МТНFR всегда находились в гетерозиготном состоянии, тогда как полиморфизмы А66G гена МТRR или А2756G гена МTR встречались и в гетерозиготном и в гомозиготном состояниях.

Чаще всего обнаруживался полиморфизм гена МТRR – 255 случаев, из них у 146 пациентов этот ген был в гетерозиготном состоянии, а у 109 выявлена мутантная гомозигота. Реже определялись носители варианта С полиморфизма гена МТНFR – 191 пациент, из них 153 имеют этот ген в гетерозиготном состоянии и 38 в гомозиготном. Вариант полиморфизма Т гена МТНFR найден у 148 человек: у 119 гетерозигота, у 29 мутантная гомозигота. Реже всего регистрировался полиморфизм гена МTR – 139 раз, из них 125 гетерозигот и 14 мутантных гомозигот.

Изолированный полиморфизм Т гена МТНFR встретился у 7 исследуемых, вариант С гена МТНFR у 16 пациентов, полиморфизм гена МTR зарегистрирован у 5 человек, а гена МТRR у 27. Комбинация полиморфизмов генов МТRR и варианта С гена МТНFR встречалась чаще всего - в 61 случае, генов МТRR и варианта Т гена МТНFR – в 41 случае. Сочетание генов МTR и варианта Т гена МТНFR обнаружено в 10 случаях, генов МTR и варианта С гена МТНFR – в 13 случаях. Нередко встречаются комбинации трёх полиморфизмов: генов МTR, МТRR и варианта С гена МТНFR – 39 случаев; генов МTR, МТRR и варианта Т гена МТНFR – 28 случаев. Полиморфизмы гена МТRR и вариантов С и Т гена МТНFR зарегистрированы у 23 пациентов, а гена МTR и вариантов С и Т гена МТНFR у 8 пациентов.

**Выводы.** 1. Наиболее частым сочетанием мутаций генов фолатного цикла является полиморфизм МТНFR А1298С и МТRR А66G – 18,6% пациентов; 2. Наиболее редкой комбинацией полиморфизмов генов фолатного цикла является наличие четырёх мутаций - 7,4% исследуемых. 3. У большинства пациентов обнаружен полиморфизм А66G гена МТRR – 78%. 4. Наиболее редко встречается полиморфизм С677Т гена МТНFR – 42,5%.

Людам, у которых обнаружен один или более полиморфизмов генов фолатного цикла необходимо отказаться от курения и употребления алкоголя, проводить профилактику гиповитаминозов В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты. Женщинам с мутацией гена МТНFR С677Т следует избегать приема комбинированных оральных контрацептивов.

### **Литература**

1. Фетисова И.Н. Полиморфизм генов фолатного цикла и болезни человека// И.Н. Фетисова / Вестник Ивановской медицинской академии. – 2006. – №1-2. – с. 77-82.
2. Нарушения фолатного цикла, вызванные генетическими полиморфизмами // О.В. Небыльцова [и др.] / Здоров`я України: Гінекологія, Акушерство, Репродуктологія. – 2013. – №1. – с. 49-50.