

На правах рукописи



Путинцева Анна Викторовна

Фармакогенетические подходы к оптимизации прегравидарной подготовки фолатами

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ших Евгения Валерьевна

Официальные оппоненты:

Громова Ольга Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии, профессор кафедры

Батищева Галина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии, заведующая кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» декабря 2024 в 16:00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Профилактика врожденных пороков развития (ВПР) и осложнений беременности является одной из основных задач подготовки к беременности. Международные и отечественные профессиональные ассоциации едины в своих рекомендациях: необходима дотация фолиевой кислоты для устранения фолат-дефицитного состояния, что снижает риски развития ВПР и осложнений беременности [Клинические рекомендации «Нормальная беременность», 2023; US Preventive Services Task Force, 2023].

Однако биодоступность фолатов из пищи и фолат-содержащих препаратов варьирует в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов (*SNP*) генов, кодирующих активность основных ферментов фолатного цикла: *MTHFR-C677T (rs 1801133)*, *MTHFR-A1298C (rs 1801131)*, *MTR-A2756G (rs 1805087)*, *MTRR-A66G (rs 1801394)*. В результате у пациентов с гетерозиготным и гомозиготным вариантами носительства минорной аллели основных генов ферментов фолатного цикла функция ферментов снижается. Полиморфизмы этих генов широко распространены; например, частота гетерозиготного генотипа *MTHFR-C677T* достигает 50% [Rodriguez-Carnero G. et al., 2022]. Однонуклеотидные полиморфизмы *SNP* являются одними из основных причин фолатного дефицита, гипергомоцистеинемии (ГГЦ) и связанных с ними осложнений беременности: ВПР, преждевременные роды, отслойка плаценты, задержка роста плода, преэклампсия [Dai C. et al., 2021]. Фолатный обмен включает преобразование фолиевой кислоты до 5-метилтетрагидрофолата (*5-MTHF*). *5-MTHF* совместно с витамином В₁₂ участвует в метилировании гомоцистеина. Витамин В₁₂ является кофактором для метионинсинтазы (*MTR*) и метионинсинтазредуктазы (*MTRR*), участвующих в этом процессе [Menezo Y. et al., 2022].

Фолиевая кислота (ФК) и кальциевая соль 5-метилтетрагидрофолата (*5-MTHF*) широко используются для прегравидарной подготовки. ФК является стандартом, доказанно повышает уровень фолатов и снижает гомоцистеин [Cochrane K.M. et al., 2020], но требует ферментативного превращения, что может быть затруднено при полиморфизмах *MTHFR*. В отличие от ФК, *5-MTHF* уже активен, не требует ферментативного превращения, не маскирует дефицит В₁₂ и эффективно поддерживает фолатный статус у женщин с полиморфизмами и способен компенсировать сниженную активность фермента *MTHFR* у женщин с полиморфизмом этого гена [Rodriguez-Carnero G. et al., 2022; Cochrane K.M. et al., 2020].

Степень разработанности темы исследования

Отсутствует согласованность в стратегиях фолатной поддержки, предложенных международными и отечественными экспертами. Протокол ассоциации МАРС «Прегравидарная подготовка» (2024) и клинические рекомендации Минздрава РФ «Нормальная беременность» (2023) предлагают проводить фолатную поддержку ФК без учета генетических особенностей, что

может быть неэффективным для женщин с полиморфизмами *MTHFR*. В то же время международные рекомендации профессиональных сообществ, таких как Общество акушеров и гинекологов Канады [Wilson R.D., 2022], Международная федерация акушеров и гинекологов [FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal–Fetal Medicine, 2019], предлагают сочетание фолатов и витамина В₁₂, учитывая риски, связанные с полиморфизмами. Отсутствие данных о применении *5-MTHF* в адекватных дозах и его комбинации с витамином В₁₂ у женщин с полиморфизмами *MTHFR* требует дополнительных исследований. Учет генетических особенностей пациенток может повысить эффективность профилактических мер и снизить риск осложнений беременности.

Цель и задачи исследования

Целью исследования является разработка фармакогенетического подхода к персонализации прегравидарной подготовки путем применения различных схем микронутриентной поддержки фолатами.

Выбранная цель исследования требует решения следующих задач:

1. Изучить распространенность полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* у женщин европеоидной расы, планирующих беременность.
2. Проанализировать взаимосвязь полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* с уровнем фолатов, гомоцистеина, витамина В₁₂ в крови у женщин европеоидной расы, планирующих беременность.
3. Изучить ассоциацию полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* и риск развития осложнений беременности.
4. Изучить динамику уровня фолатов, ГЦ, витамина В₁₂ в крови и проанализировать полученные результаты у женщин при прегравидарной подготовке ФК или кальцием L-метилфолатом с цианокобаламином в составе ВМК с учетом носительства минорных аллелей основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G*.
5. Разработать фармакогенетический подход к персонализации прегравидарной подготовки фолатами.

Научная новизна

Впервые проведено изучение частоты встречаемости полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* у женщин европеоидной расы г. Москвы, планирующих беременность и сопоставление полученных результатов с уровнем фолатов, ГЦ, витамина В₁₂ в крови.

Впервые проведено сравнительное изучение динамики уровня фолатов, ГЦ и витамина В₁₂ при применении схем прегравидарной подготовки с использованием ФК или кальция L-метилфолата у женщин европеоидной расы, планирующих беременность.

Впервые проведен сравнительный анализ достижения целевого уровня фолатов при применении различных схем фолатной поддержки в прегравидарный период в зависимости от генетических особенностей – вариантов носительства минорной аллели основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G*.

Впервые изучена ассоциация полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* и риска развития осложнений беременности у наблюдающихся женщин.

Впервые предложена оптимизация прегравидарной подготовки путем применения различных форм фолатов у пациенток с учетом носительства минорных аллелей основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G*.

Теоретическая и практическая значимость работы

Изучена распространенность полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* у женщин европеоидной расы, планирующих беременность.

Проанализирована взаимосвязь полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* с уровнем фолатов, ГЦ, витамина В₁₂ в крови. Показано, что наличие полиморфизмов генов *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* является фактором риска развития осложнений беременности.

Изучена динамика уровня фолатов, ГЦ, витамина В₁₂ в крови женщин европеоидной расы, при проведении прегравидарной подготовки ФК или кальцием L-метилфолатом и цианокобаламином в составе ВМК у пациенток в зависимости от вариантов носительства минорной аллели основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G*. Проведена оценка риска развития фолат-дефицитных состояний и связанных с ними осложнений беременности при использовании различных схем прегравидарной подготовки.

Предложена схема оптимизации прегравидарной подготовки путем применения различных форм фолатов у пациенток в зависимости от вариантов носительства минорной аллели основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии с требованиями и правилами доказательной медицины, ориентированными на достижение высоких стандартов в клинической практике. В работе применены следующие методы диагностики: клинические,

инструментальные и лабораторные. В исследование включено 200 женщин европеоидной расы в возрасте от 20 до 40 лет, обратившихся в амбулаторно-поликлинические учреждения г. Москвы с целью прегравидарной подготовки. Клиническое исследование было проведено в строгом соответствии с Хельсинской декларацией, выдвинутой Всемирной медицинской ассоциацией «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с изменениями от 2013 года и приказом №266 Минздрава РФ от 19.06.2003 года, регламентирующим «Правила клинической практики в Российской Федерации». Исследование в рамках диссертационной работы одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 14–22 от 07.07.2022 года.

Положения, выносимые на защиту

1. Полиморфизм генов *MTHFR-C677T* (*rs 1801133*), *MTHFR-A1298C* (*rs 1801131*), *MTR-A2756G* (*rs 1805087*), *MTRR-A66G* (*rs 1801394*) ассоциирован с повышенным уровнем гомоцистеина и пониженным уровнем фолатов. Полиморфизм генов *MTHFR-C677T* (*rs 1801133*), *MTHFR-A1298C* (*rs 1801131*), *MTR-A2756G* (*rs 1805087*) ассоциирован с низким уровнем витамина В12.

2. У женщин с генотипами, при которых отсутствует носительство минорной аллели *MTHFR-677CC*, *MTHFR-1298AA*, *MTR-2756AA*, *MTRR-66AA*, и у женщин с генотипами *MTHFR-677CT*, *MTRR-66AG* оба режима микронутриентной фолатной коррекции, кальция L-метилфолат и цианокобаламин в составе ВМК и монопрепарат фолиевой кислоты эффективно поддерживают оптимальный уровень фолатов и гомоцистеина.

3. У женщин с гетерозиготным вариантом носительства минорной аллели, с генотипом *MTR-2756AG*, предпочтителен режим кальция L-метилфолат и цианокобаламин в составе ВМК, так как более быстро достигается целевой уровень фолатов и ГЦ (1 месяц по сравнению с 3 месяцами применения монопрепарата ФК).

4. У женщин с гомозиготным вариантом носительства минорной аллели, с генотипами *MTHFR-677TT*, *MTHFR-1298CC*, *MTR-2756GG*, *MTRR-66GG*, а также у женщин с генотипом *MTHFR-1298AC* целесообразно использовать только режим кальция L-метилфолата и цианокобаламина в составе ВМК, так как применение монопрепарата ФК не приводит к достижению целевого уровня фолатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, пунктам данной специальности 6, 10, 13, 20. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность выводов проведенного диссертационного исследования обусловлена за счет включения достаточного количества пациентов, однородностью исследуемой группы, проведением клинических, инструментальных обследований, применением современных диагностических лабораторных методов исследования, включающих генотипирование. Результаты были проанализированы с помощью рекомендуемых статистических методов для медико-биологических исследований. Научные методы анализа полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации и выводы основаны на полученных данных и соответствуют цели и задачам диссертационной работы.

Исследование в рамках диссертационной работы одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 14–22 от 07.07.2022 года.

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Протокол № 1 от 28.08.2024 г.

Внедрение результатов в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации данного диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), а также в клиническую практику в поликлинике «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»».

Личный вклад автора

Автор внес значительный вклад в выполнение диссертационного исследования на всех этапах работы, таких как: определение темы исследования, проведение отбора и анализа отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, составление алгоритма обследования, включение и наблюдение пациенток, сбор анамнеза. Собрал образцы крови с целью проведения клинического и биохимического анализа, оценки уровня фолатов, гомоцистеина, цианкобаламина в крови, а также для определения полиморфизмов генов, кодирующих основные ферменты фолатного цикла: *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*. Автор сформировал базу данных, провел их статистическую обработку, сформулировал основные научные положения диссертационной работы, выводы и практические рекомендации. Подготовил лично и в соавторстве публикации по материалам проведенного исследования.

Связь диссертации с основными научными темами

Диссертационное исследование выполнено согласно научно-исследовательской программе кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института

клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). На заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) была утверждена тема научно-исследовательской работы (протокол №10).

Публикации по теме диссертации

Опубликовано 5 печатных работ по теме и результатам диссертации, включая 2 печатные работы в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 1 иная публикация.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из нескольких частей: введение, четыре главы, включая обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации, а также список использованной литературы. Каждая часть выполняет свою роль в создании полного исследовательского отчета, подтверждающего качество и глубину исследуемой проблемы.

Работа представлена на 131 страницах печатного текста, содержит 18 таблиц, 9 рисунков. Список литературы включает 222 литературных источника, из них 55 отечественных, 167 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Дизайн научного исследования является когортным интервенционным наблюдательным со сбором первичных данных. Исследование состояло из **4 этапов**: **1 этап** – сбор первичных данных; **2 этап** – изучение распространенности полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *MTR-2756A>G*, *MTRR-66A>G*, выявление их взаимосвязи с уровнями фолатов, гомоцистеина, витамина В₁₂, осложнениями беременности в анамнезе; **3 этап** – формирование групп пациентов в зависимости от вида фолатной поддержки и генотипа: 1 группа – пациентки, которые применяли 400 мкг монопрепарата фолиевой кислоты ФК, 2 группа – пациентки, которые принимали 451 мкг кальция L-метилфолат (400 мкг в пересчете на фолиевую кислоту) и 2,6 мкг цианокобаламина в составе ВМК; в дальнейшем каждая из групп была разделена на 4 подгруппы и 12 когорт в зависимости от генотипа *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *MTR-2756A>G*, *MTRR-66A>G*; **4 этап** – анализ результатов.

В рамках исследования участницы, соответствующие всем критериям включения и не отвечающие ни одному из критериев невключения, посещали исследовательский центр для

получения медицинской помощи 3 раза. Срок наблюдения за каждой участницей составил 3 месяца (90 дней) на этапе прегравидарной подготовки. Критерии включения пациенток в исследование: возрастной диапазон от 20 до 40 лет; женский пол; женщины, обратившиеся для подготовки к беременности; принадлежность к европеоидной расе; отсутствие приема фолатов и/или витамина В₁₂ за последние 6 месяцев. Критерии не включения пациенток в исследование: прием любых препаратов, содержащих фолаты и другие витамины группы В, в течение 6 месяцев до включения в исследование; применение лекарственных препаратов, влияющих на уровень фолатов в крови; злокачественные новообразования в настоящее время или в анамнезе; в анамнезе беременность с врожденными пороками развития; сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; заболевания ЖКТ или оперативные вмешательства на ЖКТ в анамнезе; сахарный диабет, ожирение, заболевания сердечно-сосудистой, мочеполовой или дыхательной систем.

Характеристика пациенток, включенных в исследование

По результатам скрининга в диссертационное исследование было включено 200 женщин европеоидной расы в возрасте от 20 до 38 лет. Закончили исследование 194 женщины в возрасте от 20 до 38 лет (средний возраст 28,5±0,3 года). Характеристика по возрасту, антропометрическим данным, акушерско-гинекологическому анамнезу, сопутствующей патологии участниц, прошедших процедуру скрининга и включенных в исследование, представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование

Параметр	Показатель	
Возраст, лет	28,5±0,3	
Антропометрические данные	Рост, см	166,4±0,4
	Масса тела, кг	63,1±0,7
Индекс массы тела (ИМТ)	18,5–24,9 кг/ м ²	95 (48,9%)
	25–29,9 кг/ м ²	99 (51,03%)
Количество беременностей в анамнезе	0	97 (50,0%)
	1	49 (25,3%)
	2	33 (17%)
	3 и более	15 (7,7%)
Наличие осложненного акушерско-гинекологического анамнеза	45 (23,2%)	
Выкидыш, привычный выкидыш в анамнезе	14 (7,2%)	
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	5 (2,6%)	
Преждевременные роды в анамнезе	13 (6,7%)	
Преэклампсия // гипертензия беременных в анамнезе	10 (5,2%)	
Синдром задержки роста плода в анамнезе	3 (1,5%)	
Сопутствующая патология	102 (52,6%)	
Прием сопутствующей терапии	99 (51,0%)	

Сопутствующие диагнозы пациентов, включенных в исследование, представлены в Таблице 2. Оценка сопутствующей терапии не выявила отклонений от протокола. Участницы исследования принимали препараты, не оказывающие влияния на уровень содержания фолатов в плазме и не входящие в список запрещенных, согласно протоколу.

Таблица 2 – Сопутствующие заболевания у пациенток, включенных в исследование

Показатель	Количество пациентов (n)	Доля во всей группе (%)
Воспалительные заболевания шейки матки, влагалища и вульвы	45	23
Варикозное расширение вен нижних конечностей	23	12
Доброкачественная дисплазия молочных желез	23	12
Недостаточность лютеиновой фазы	20	10
Эндометриоз	20	10
Железодефицитная анемия	13	6,7
Хронический эндометрит	14	7,2
Синдром поликистозных яичников	10	5
Заболевание щитовидной железы	5	3
Недостаточность витамина D	5	3

Сопутствующую терапию принимало 99 женщин, что составило 51,0% от числа участниц исследования. Сопутствующая фармакотерапия представлена в Таблице 3. Все препараты участницам исследования были назначены по показаниям до включения в исследование. Таким образом, применение сопутствующей терапии участницами клинического исследования не оказывало влияния на изучение эффективности исследуемых двух стратегий фолатной поддержки.

Таблица 3 – Фармакотерапия сопутствующих заболеваний у участниц исследования

Препараты	Количество в группе (n)	Доля во всей группе (%)
Местные антибактериальные и противогрибковые препараты	45	45,5
Гормональные препараты прогестерона	20	20
Антибактериальные препараты системного действия	14	14
Препараты двухвалентного железа	13	13
Омега - 3 полиненасыщенные жирные кислоты	10	10
Препараты гормонов щитовидной железы	5	5
Колекальциферол (витамин D)	5	5

Оценка индивидуальных показателей уровня фолатов в крови участниц исследования выявила, что у 99 женщин (51%) на исходном 1 визите данный показатель находился в пределах оптимальных значений, при котором максимально снижен риск развития ДНТ, при этом у 95 участниц (49%) уровень фолатов был снижен. Дефицит витамина В₁₂ выявлен у 33 пациенток (17%). При оценке уровня ГЦ была обнаружена ГГЦ легкой степени тяжести (уровень гомоцистеина с колебаниями от 10 мкмоль/л до 15,9 мкмоль/л) у 91 пациентки, что составляет 47% от всей когорты участниц.

Клинические методы исследования

Во время визита к врачу проводился сбор исходной информации о пациенте, включающий основные данные (возраст, дата рождения), антропометрические данные (вес, рост), соматический, в том числе гинекологический и аллергологический анамнез, перенесенные и сопутствующие заболевания, анализ терапии (медикаментозная и/или иная), которую получает

женщина. Все собранные данные регистрировались в соответствующих разделах ИРК. Перенесенные и сопутствующие заболевания регистрировались в виде диагнозов или синдромов в соответствии с терминологией МКБ-10. Сопутствующая терапия регистрировалась с указанием показания к применению, торгового наименования препарата, МНН, суточной дозы и длительности приема. Физикальное обследование включало осмотр следующих органов и систем: кожные покровы, волосы, ногти; эндокринная система; ЛОР-органы; сердечно-сосудистая система; дыхательная система; желудочно-кишечный тракт; нервная система; костно-мышечная система; репродуктивная система; мочевыделительная система. Жизненно важные показатели (АД, ЧСС, температура тела) измерялись после 5-минутного отдыха на всех визитах.

Лабораторные исследования

Определение полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла. Для молекулярно-генетического анализа генов ферментов фолатного цикла (*MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *MTR-2756A>G*, *MTRR-66A>G*) использовалась ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови. Пробы были получены с помощью набора «Проба-РАПИД генетика» (ООО «ДНК-Технология», Москва). Анализ проводился методом полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени, используя амплификатор «ДТ-96» (ООО «ДНК-Технология», Москва) и реагенты «Генетика метаболизма фолатов» (ООО «ДНК-Технология», Москва). В качестве материала для анализа использовалась цельная кровь с ЭДТА (этилендиаминтетраацетат), собранная из локтевой вены утром, натощак.

Метод определения уровня гомоцистеина в плазме крови. Уровень гомоцистеина определялся методом хемилюминесцентного иммунного анализа на микрочастицах с использованием иммунохимического анализатора «Architect i2000», оборудованного хемилюминесцентной технологией Chemiflex (ABBOTT LABORATORIES S.A., США). Исследуемым материалом была гепаринизированная плазма. Референтные значения для женщин старше 19 лет составляли 4,44–13,56 мкмоль/л, при этом концентрация гомоцистеина >10 мкмоль/л считалась гипергомоцистеинемией (ГГЦ).

Метод определения уровня фолатов и витамина В₁₂ в сыворотке крови. Для измерения уровней фолатов и витамина В₁₂ использовался хемилюминесцентный иммунный анализ на микрочастицах с применением иммунохимического анализатора «Architect i2000» и технологии Chemiflex (ABBOTT LABORATORIES S.A., США). Материалом для исследования служила сыворотка крови. Согласно рекомендациям ВОЗ, оптимальный уровень фолатов для женщин репродуктивного возраста, минимизирующий риск развития дефектов нервной трубки (ДНТ), составляет 7 нг/мл и выше. Дефицит витамина В₁₂ определялся при уровне менее 148 пмоль/л (200 нг/л).

Оценка комплаентности

Оценка комплаентности проводилась во время визитов 2 и 3. Врач опрашивал участницу программы на предмет установления факта приема препаратов, дозы и режима дозирования, а также длительности применения. Отклонений от назначений выявлено не было.

Статистическая обработка

Для статистической обработки использовался программный пакет IBM SPSS Statistics версии 26 и среды вычислений R версии 4.0.5, а также программа Excel 2019.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Распространенность полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G*. В результате проведенного исследования получены данные о высокой распространенности полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* у женщин европеоидной расы, проживающих в г. Москва и планирующих беременность: *MTHFR-677CT* – 48,5%, *MTHFR-677TT* – 7%; *MTHFR-1298AC* – 27,3%, *MTHFR-1298CC* – 12,9%, *MTR-2756AG* – 32,5%, *MTR-2756GG* – 14,9%, *MTRR-66AG* – 68,6%, *MTRR-66 GG* – 4,1%. Полученные результаты представлены на Рисунке 1.

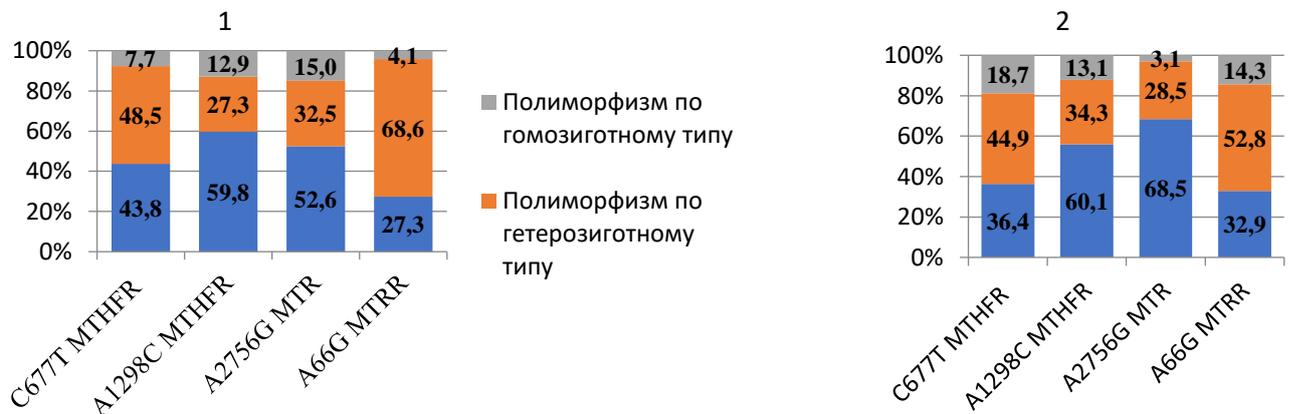


Рисунок 1 – Распределение полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла у участниц исследования (1) в сравнении со среднемировыми данными (2) (%)

Распространенность характеризуется среднестатистической частотой встречаемости полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла по сравнению с данными современной популяционной генетики. В результате проведенного сравнения распространенности частоты минорных аллелей полиморфных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *MTR-2756A>G*, *MTRR-66A>G* с данными мировой популяции выявлено, что частоты минорных аллелей полиморфных генов ферментов фолатного цикла у участниц исследования аналогичны мировым общепопуляционным показателям и различия статистически не значимы ($p>0,05$) [Agodi A. et al 2011; Cirillo M. et al. 2021; Barbosa P.R. et al, 2007; Zara-Lopes T. et al, 2016].

Взаимосвязь полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* с уровнем фолатов, ГЦ, витамина В12 крови в обследуемой группе. В ходе исследования выявлена взаимосвязь полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* с уровнем фолатов в крови обследованных женщин до проведения прегравидарной подготовки. Данные представлены на Рисунке 2.

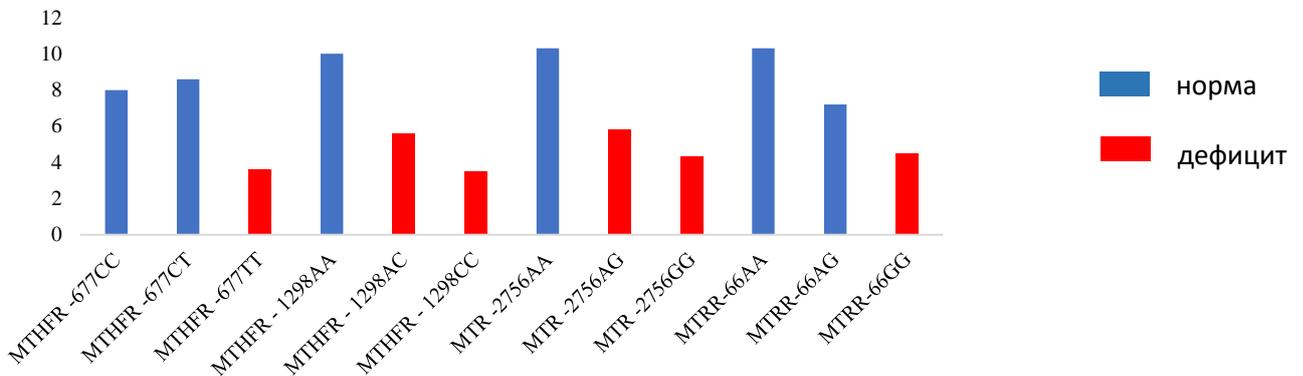


Рисунок 2 – Уровни фолатов в сыворотке крови (нг/мл) в зависимости от генотипа, до начала прегравидарной подготовки

Дефицит фолатов обнаружен у пациенток, имеющих носительство минорной аллели, с генотипами: *MTHFR-1298AC*, *MTR-2756AG*, *MTHFR-677TT*, *MTR-2756GG*, *MTHFR-1298CC*, *MTRR-66GG*. Оптимальные уровни фолатов более 7 нг/мл, при которых развитие осложнений и ВПР минимальны, диагностированы у женщин с генотипом, гомозиготным по нормальному «дикому» аллелю: *MTHFR-677CC*, *MTHFR-1298AA*, *MTR-2756AA*, *MTRR-66AA*, и у пациенток, имеющих гетерозиготный вариант носительства минорной аллели, с генотипами *MTHFR-677CT*, *MTRR-66AG*. Полиморфизмы *MTR-A2756G* и *MTRR-A66G* связаны с пониженной активностью ферментов, что приводит к повышению уровня гомоцистеина и незначительно влияет на уровень фолатов в крови. Выполнение дополнительного анализа с целью объяснения дефицита фолатов у женщин с генотипами *MTR-2756AG*, *MTR-2756GG*, *MTRR-66GG* подтвердило, что наличие сочетанного генотипа *MTR-A2756G/MTHFR-C677T*, *MTR-A2756G/MTHFR-A1298C*, *MTRR-A66G/MTHFR-C677T*, *MTRR-A66G/MTHFR-A1298C* оказывает значительное влияние на уровень фолатов в крови. Результаты представлены в Таблице 4. У пациенток с сочетанным генотипом, имеющими два однонуклеотидных (*SPN*) полиморфизма в гомозиготном варианте, *MTR-2756GG/MTHFR-1298CC*, наблюдался дефицит фолатов ($3,4 \pm 0,19$ нг/мл; $p < 0,001$), в сравнении с уровнем фолатов $7,3 \pm 0,48$ нг/мл у женщин с сочетанным генотипом *MTR-2756GG/MTHFR-1298AA*, где ген *MTHFR* является гомозиготным по нормальному «дикому» аллелю А. Полученные результаты исследования показывают, что сочетание *SPN* полиморфизмов генов *MTR*, *MTRR* и *MTHFR* усиливает метаболический дефицит фолатов. Вероятной причиной

является кумулятивное снижение активности ключевых ферментов фолатного цикла, что приводит к снижению уровня фолатов в крови [Сугурова А.Е. и др., 2023].

Таблица 4 – Уровни фолатов сыворотки крови у женщин, имеющих комбинации полиморфизмов *MTR-A2756G* и *MTRR-A66G* с полиморфизмами гена *MTHFR (A1298C и C677T)* до начала прегравидарной подготовки

Вид сочетанного генотипа двух полиморфизмов		Количество пациентов		Уровень фолатов (нг/мл), M±m	Различие между группами (p-value, U-критерий Манна-Уитни)
		(n)	%		
<i>MTR-2756GG</i>	<i>MTHFR-1298CC</i>	17	59%	3,4±0,19	p1vs3<0,001*
	<i>MTHFR-1298AC</i>	8	28%	4,7±0,4	p2vs3<0,001*
	<i>MTHFR-1298AA</i>	4	14%	7,3±0,48	-
Всего		29			
<i>MTR-2756AG</i>	<i>MTHFR-1298CC</i>	8	13%	3,9±0,54	p1vs3<0,001*
	<i>MTHFR-1298AC</i>	29	46%	5,1±0,25	p2vs3<0,001*
	<i>MTHFR-1298AA</i>	26	41%	7,2±0,38	-
Всего		63			
<i>MTRR-66GG</i>	<i>MTHFR-677CC</i>	3	37%	7,01±0,8	-
	<i>MTHFR-677CT</i>	4	50%	4,9±0,78	p1vs2<0,001*
	<i>MTHFR-677TT</i>	2	25%	3,34±0,9	p1vs3<0,001*
Всего		9			
<i>MTR-2756GG</i>	<i>MTHFR-677CC</i>	8	28%	7,08±0,35	-
	<i>MTHFR-677CT</i>	11	38%	5,2±0,65	p1vs2<0,001*
	<i>MTHFR-677TT</i>	10	34%	3,5±0,2	p1vs3<0,001*
Всего		29			
<i>MTR-2756AG</i>	<i>MTHFR-677CC</i>	31	49%	7,3±0,31	-
	<i>MTHFR-677CT</i>	27	43%	6,4±0,32	p1vs2<0,002*
	<i>MTHFR-677TT</i>	5	8%	3,6±0,7	p1vs3<0,001*
Всего		63			

*статистически значимое различие

Выявлена взаимосвязь полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* с уровнем ГЦ до начала прегравидарной подготовки. Повышенный уровень ГЦ обнаружен только у пациенток, имеющих носительство минорной аллели, с генотипами *MTHFR-1298AC*, *MTR-2756AG*; пациенток, имеющих гомозиготный вариант носительства минорной аллели, с генотипами *MTHFR-677TT*, *MTR-2756GG*, *MTHFR-1298CC*, *MTRR-66GG*. Оптимальный уровень ГЦ менее 10 мкмоль/л, при котором частота развития осложнений беременности и ВПР минимальна, диагностирован у женщин с нормальным «диким» генотипом, без носительства минорной аллели: *MTHFR-677CC*, *MTHFR-1298AA*, *MTR-2756AA*, *MTRR-66AA*, и у пациенток, имеющих гетерозиготный вариант носительства минорной аллели, с генотипами *MTHFR-677CT*, *MTRR-66AG* (данные представлены на Рисунке 3).

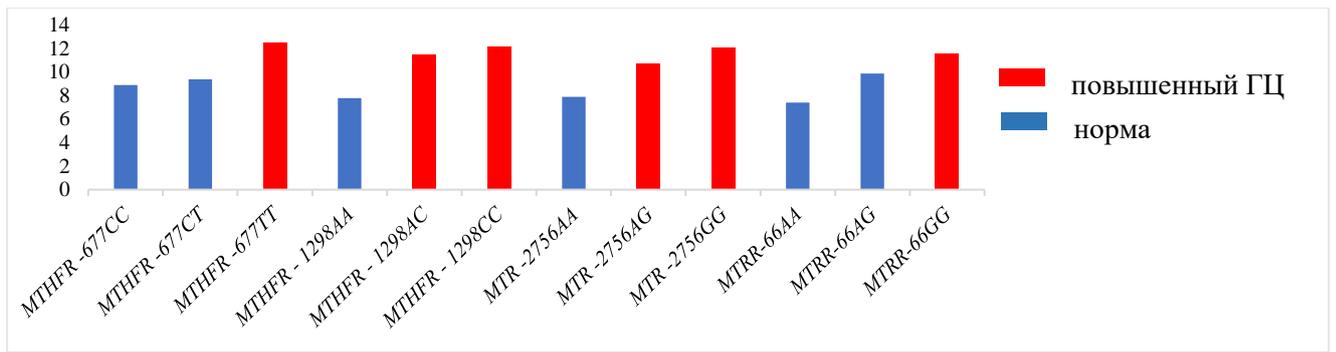


Рисунок 3 – Уровень ГЦ в плазме крови (μмоль/л) в зависимости от генотипа до начала прегравидарной подготовки

Установлена взаимосвязь полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G* с дефицитом уровня витамина В₁₂ (данные представлены на Рисунке 4). Дефицит витамина В₁₂ (менее 148 пмоль/л) обнаружен только у пациенток, имеющих гомозиготный вариант носительства минорной аллели, с генотипами *MTHFR-677TT*, *MTR-2756GG*, *MTHFR-1298CC*. Полиморфизм *MTHFR-C677T* и *MTHFR-A1298C* косвенно влияет на уровень витамина В₁₂ через его воздействие на метаболизм гомоцистеина. Аллель *T* полиморфизма *C677T* гена *MTHFR*, аллель *C* полиморфизма *C1298G* гена *MTHFR* приводят к снижению активности фермента *MTHFR*, что вызывает повышение уровня гомоцистеина и может приводить к необходимости увеличения потребления витамина В₁₂ для поддержки реметилирования гомоцистеина. Полученные данные соответствуют опубликованным в литературе, согласно которым у женщин, до проведения прегравидарной подготовки, наличие минорной аллели полиморфизмов основных генов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* ассоциировано с дефицитом фолиевой кислоты и повышенным уровнем ГЦ, а дефицит витамина В₁₂ ассоциирован с генотипами *MTHFR-677TT*, *MTR-2756GG*, *MTHFR-1298CC*.

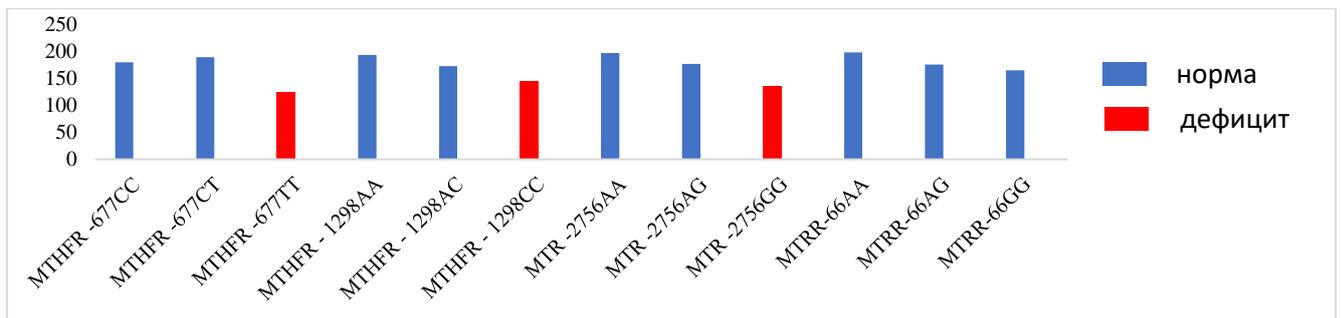


Рисунок 4 – Уровень витамина В₁₂ в крови (пмоль/л) в зависимости от генотипа до начала прегравидарной подготовки

Ассоциация полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* и риск развития осложнений беременности. Исследование ассоциаций между развитием осложнений во время беременности и генотипом проводилось ретроспективно, с использованием точного критерия Фишера. В исследовании

приняли участие 97 пациенток, имеющих в анамнезе от 1 до 3 беременностей. Женщины были разделены на две группы. Группа 1 (основная группа): 45 женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (ОАГА: преждевременные роды, гестационная гипертензия, преэклампсия, синдром задержки роста плода). Группа 2 (контрольная группа): 52 женщины с клинически нормально протекавшими беременностями и родами в срок. В ходе настоящего диссертационного исследования выявлена ассоциация полиморфизма генов ферментов фолатного цикла с риском развития таких осложнений беременности, как преждевременные роды, гестационная гипертензия, преэклампсия, синдром задержки роста плода. Продемонстрировано, что частоты минорных аллелей *T*-полиморфизма *C677T* гена *MTHFR*, *C*-полиморфизма *A1298C* гена *MTHFR*, *G*-полиморфизма *A2756G* гена *MTR*, *G*-полиморфизма *A66G* гена *MTRR* у женщин с ОАГА были достоверно выше при сравнении с частотами минорных аллелей у женщин контрольной группы и составили: 36,7% против 23,5% (ОШ: 1,92, ДИ [1,00–3,80], $p=0,041$); 44,4% против 5,9% (ОШ:12,87, ДИ [4,99–39,74], $p<0,001$); 43,3% против 13,5% (ОШ:4,87, ДИ [2,33–10,7], $p<0,001$); 48,9% против 29,8% (ЩО: 2,24, ДИ [1,20–4,24], $p=0,008$) соответственно. Результаты представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Частоты аллелей полиморфных генов *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* у женщин с ОАГА и в группе контроля

Аллели	1 группа (ОАГА)	2 группа (контроль)	p-value	ОШ (95% ДИ)
	n=45, абс (%)	n=52, абс (%)		
Частоты аллелей гена <i>MTHFR-677C>T</i>				
C	57 (63,3%)	80 (78,4%)	0,041*	0,52 [0,26; 1,01]
T	33 (36,7%)	24 (23,5%)		1,92 [1,00; 3,80]
Частоты аллелей гена <i>MTHFR-1298A>C</i>				
A	50 (55,6%)	98 (94,1%)	<0,001*	0,083 [0,025; 0,20]
C	40 (44,4%)	6 (5,9%)	<0,001*	12,87 [4,99; 39,74]
Частоты аллелей гена <i>MTR-2756A>G</i>				
A	51 (56,7%)	90 (86,5%)	<0,001*	0,21 [0,09; 0,43]
G	39 (43,3%)	14 (13,5%)	<0,001*	4,87 [2,33; 10,7]
Частоты аллелей гена <i>MTRR-66A>G</i>				
A	46 (51,1%)	73 (70,2%)	0,008*	0,45 [0,23; 0,83]
G	44 (48,9%)	31 (29,8%)		2,24 [1,20; 4,24]

*статистически значимая разница

В ходе диссертационного исследования проведен анализ динамики уровня фолатов, ГЦ, витамина В₁₂ в крови женщин с полиморфизмами основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* на фоне применения двух схем фолатной поддержки.

Первая группа женщин применяла кальция 451 мкг кальция L-метилфолат (400 мкг в пересчете на фолиевую кислоту) и 2,6 мкг цианокобаламина в составе ВМК, вторая группа – 400 мкг монопрепарата фолиевой кислоты (ФК) в течение 3 месяцев. Сравнительная оценка этих стратегий проведена впервые, данные представлены в Таблицах 6, 7, 8.

Анализ полученных результатов показал, что у женщин с генотипами, при которых отсутствует носительство минорной аллели *MTHFR-677CC*, *MTHFR-1298AA*, *MTR-2756AA*, *MTRR-66AA*, отсутствует дефицит фолатов и витамина В₁₂, уровень ГЦ в пределах нормальных значений, в связи с чем оба режима микронутриентной фолатной коррекции эффективны для поддержания оптимальных значений, профилактики фолатного дефицита и могут быть использованы с целью прегравидарной подготовки. Средний уровень фолатов в группе применения кальция L-метилфолат и цианкобаламина в составе ВМК у женщин с генотипами *MTHFR-677CC*, *MTHFR-1298AA*, *MTR-2756AA*, *MTRR-66AA* до начала применения составлял 7,4±0,5нг/мл, 10,2±0,5нг/мл, 11,2±0,7нг/мл, 10,8±0,5нг/мл соответственно; через 1 месяц применения наблюдалось увеличение уровня фолатов до 13,5±0,7нг/мл, 19,0±1,5нг/мл, 19,0±1,9нг/мл, 19,1±1,7нг/мл соответственно; средний уровень ГЦ до начала применения составлял 9,3±0,4мкмоль/л, 7,6±0,4мкмоль/л, 7,4±0,4мкмоль/л, 7,0±0,3мкмоль/л и после 1 месяца применения – 6,5±0,3мкмоль/л, 5,8±0,3мкмоль/л, 5,8±0,3мкмоль/л, 5,3±0,2мкмоль/л соответственно. Средний уровень фолатов в группе применения монопрепарата ФК у женщин с генотипами *MTHFR-677CC*, *MTHFR-1298AA*, *MTR-2756AA*, *MTRR-66AA* составлял 9,0±0,6нг/мл, 9,8±0,5нг/мл, 9,8±0,5нг/мл, 8,0±0,6нг/мл соответственно; через 1 месяц применения наблюдалось достоверное увеличение уровня фолатов до 10,3±0,7нг/мл, 11,0±0,5нг/мл, 11,1±0,5нг/мл, 9,1±0,7нг/мл соответственно; средний уровень ГЦ до начала применения составлял 8,3±0,5мкмоль/л, 8,0±0,3мкмоль/л, 8,1±0,4мкмоль/л, 9,1±0,6мкмоль/л и после 1 месяца применения – 7,5±0,4мкмоль/л, 7,2±0,3мкмоль/л, 7,2±0,3мкмоль/л, 8,2±0,6мкмоль/л соответственно.

У женщин с гетерозиготным вариантом носительства минорной аллели, с генотипами *MTHFR-677CT*, *MTRR-66GA* оба режима микронутриентной фолатной поддержки могут быть использованы с целью прегравидарной подготовки. Однако более значимое повышение уровня фолатов и витамина В₁₂, снижение уровня ГЦ выявлено у женщин 1-й группы на фоне применения кальция L-метилфолат и цианкобаламина в составе ВМК (средний уровень фолатов до начала приема составлял 8,9±0,7нг/мл, 5,6±0,3нг/мл и после 1 месяца применения – 18,1±2,0нг/мл, 12,2±0,9нг/мл соответственно; средний уровень ГЦ до начала применения составлял 9,5±0,5мкмоль/л, 11,5±0,3 мкмоль/л и после 1 месяца применения – 6,8±0,4мкмоль/л, 8,8±0,2мкмоль/л соответственно; средний уровень витамина В₁₂ составлял 182,1±4,7 пмоль/л, 158,3±8,4 пмоль/л и после 1 месяца приема – 210,0±5,3 пмоль/л, 197,4±3,4 пмоль/л). У женщин с генотипами *MTHFR-677CT*, *MTRR-66AG* применение монопрепарата ФК поддерживает оптимальный уровень фолатов, ГЦ и витамина В₁₂ в течение 1 месяца проведения прегравидарной подготовки; средний уровень фолатов до начала приема составлял 8,4±0,6нг/мл, 8,2±0,5нг/мл и после 1 месяца применения – 9,5±0,6нг/мл, 9,4±0,5нг/мл соответственно; средний

Таблица 6 – Динамика уровня фолатов в сыворотке крови (нг/мл) женщин с полиморфизмами основных генов ферментов фолатного цикла на фоне применяемых схем фолатной поддержки

Когорты, генотипы, кол-во (n)		1 группа (применение кальция L-метилфолатата и цианокобаламина)					Статистический анализ, p-value	2 группа (применение ФК)						Статистический анализ, p-value		
		Визит 1		Визит 2		Визит 3		Когорты, генотипы, кол-во (n)	Визит 1		Визит 2		Визит 3			
		Абсолютное значение нг/мл		Δ		Абсолютное значение нг/мл			Абсолютное значение нг/мл		Δ		Абсолютное значение нг/мл			
MTHFR-677C>T	Когорта A1 CC (n=52)	7,4±0,5	13,5±0,7	6,1	13,5±0,8	0,0	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} =0,933	Когорта B1 - CC (n=33)	9,0±0,6	10,3±0,7	1,3	11,7±0,8	1,4	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*		
	Когорта A2 CT (n=41)	8,9±0,7	18,1±2,0	9,2	17,5±1,3	0,6	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} =0,677	Когорта B2 - CT (n=53)	8,4±0,6	9,5±0,6	1,1	10,9±0,7	1,4	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*		
	Когорта A3 TT (n=7)	3,3±0,5	9,8±3,5	6,5	11,6±3,6	1,8	p _{1vs2} =0,018* p _{2vs3} =0,018*	Когорта B3 TT (n=8)	3,8±0,2	4,3±0,2	0,5	4,9±0,2	0,6	p _{1vs2} =0,012* p _{2vs3} =0,012*		
MTHFR-1298A>C	Когорта A4 - AA (n=51)	10,2±0,5	19,0±1,5	8,8	16,8±1,1	2,2	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} =0,120	Когорта B4 AA (n=65)	9,8±0,5	11,1±0,5	1,3	12,7±0,6	1,6	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*		
	Когорта A5 - AC (n=34)	5,9±0,6	12,6±1,0	6,7	14,3±1,1	1,7	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} =0,125	Когорта B5 AC (n=19)	5,2±0,4	5,9±0,5	0,7	6,7±0,5	0,8	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*		
	Когорта A6 - CC (n=15)	3,5±0,2	8,0±0,6	4,5	10,5±1,3	2,5	p _{1vs2} =0,001* p _{2vs3} =0,005*	Когорта B6 CC (n=10)	3,7±0,5	4,3±0,5	0,6	4,9±0,6	0,6	p _{1vs2} =0,005* p _{2vs3} =0,005*		
MTR-2756A>G	Когорта A7 - AA (n=38)	11,2±0,7	19,0±1,9	7,8	17,5±1,2	1,5	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} =0,386	Когорта B7 AA (n=64)	9,8±0,5	11,1±0,5	1,3	12,7±0,6	1,6	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*		
	Когорта A8 - AG (n=42)	6,1±0,3	13,3±1,2	7,2	14,1±1,1	0,8	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} =0,488	Когорта B8 AG (n=21)	5,4±0,4	6,1±0,5	0,7	7,0±0,5	0,9	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*		
	Когорта A9 - GG (n=20)	4,7±0,4	11,6±1,4	6,9	12,3±0,9	0,7	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} =0,100	Когорта B9 GG (n=9)	3,5±0,3	3,9±0,3	0,4	4,5±0,3	0,6	p _{1vs2} =0,008* p _{2vs3} =0,008*		
MTRR-66A>G	Когорта A10 AA (n=43)	10,8±0,7	19,1±1,7	8,3	17,7±1,2	1,4	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} =0,373	Когорта B10 AA (n=10)	8,0±0,6	9,1±0,7	1,1	10,3±0,8	1,2	p _{1vs2} =0,005* p _{2vs3} =0,005*		
	Когорта A11 AG (n=50)	5,6±0,3	12,2±0,9	6,6	13,0±0,8	0,8	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,333	Когорта B11 AG (n=83)	8,2±0,5	9,4±0,5	1,2	10,7±0,6	1,3	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,333		
	Когорта A12 GG (n=7)	4,2±0,5	12,0±3,2	7,8	13,3±2,2	1,3	p _{1vs2} =0,018* p _{2vs3} =0,237	Когорта B12 GG (n=1)	7,1	8,1	1,0	9,3	1,2	-		

*статистически значимая разница

Таблица 7 – Динамика уровня ГЦ (мкмоль/л) в плазме крови женщин с полиморфизмами основных генов ферментов фолатного цикла на фоне применяемых схем фолатной поддержки

Когорты, генотипы, кол-во (n)		1 группа (применение кальция L-метилфолата и цианокобаламина)						p-value	2 группа (применение ФК)						p-value	
		Визит 1		Визит 2		Визит 3			Когорты, генотипы, кол-во (n)	Визит 1		Визит 2		Визит 3		
		Абсолютное значение мкмоль/л		Δ%		А значение Δ%				Абсолютное значение мкмоль/л		Δ%		Абс-ное значение Δ%		
MTHFR677	Когорта А1 СС (n=52)	9,3±0,4	6,5±0,3	-30,1	5,7±0,1	-12,3	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*	Когорта В1 СС (n=33)	8,3±0,5	7,5±0,4	-9,6	6,0±0,3	-20,0	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*		
	Когорта А2 СТ (n=41)	9,5±0,5	6,8±0,4	-28,4	4,6±0,1	-32,4	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*	Когорта В2 СТ (n=53)	9,3±0,4	8,4±0,4	-9,7	6,9±0,2	-17,9	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*		
	Когорта 3 ТТ (n=7)	13,0±0,3	9,7±0,2	-25,4	5,2±0,1	-46,4	p _{1vs2} =0,018* p _{2vs3} =0,018*	Когорта В3 ТТ (n=8)	12,1±0,3	11,1±0,2	-8,3	10,2±0,2	-8,1	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*		
MTHFR- 1298	Когорта 4 АА (n=51)	7,6±0,4	5,8±0,3	-23,6	4,4±0,1	-24,1	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*	Когорта В4 АА (n=65)	8,0±0,3	7,2±0,3	-10,0	5,9±0,2	-18,1	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*		
	Когорта 5 АС (n=34)	11,2±0,4	8,7±0,3	-22,3	4,9±0,08	-43,7	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*	Когорта 5 АС (n=19)	11,7±0,4	10,6±0,3	-9,4	8,5±0,2	-19,8	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*		
	Когорта 6 СС (n=15)	12,2±0,1	9,0±0,2	-26,2	5,6±0,08	-37,8	p _{1vs2} =0,001* p _{2vs3} =0,005*	Когорта 6 СС (n=10)	12,1±0,5	11±0,4	-9,1	10,2±0,3	-7,3	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*		
MTR-2756	Когорта 7 АА (n=38)	7,4±0,4	5,8±0,3	-21,6	4,4±0,1	-24,1	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*	Когорта 7 АА (n=64)	8,1±0,4	7,2±0,3	-11,1	6,2±0,2	-13,9	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*		
	Когорта 8 АГ (n=42)	10,3±0,4	7,9±0,3	-23,3	4,8±0,1	-39,2	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*	Когорта 8 АГ (n=21)	11,2±0,5	10,2±0,4	-8,9	8,8±0,2	-13,7	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*		
	Когорта 9 ГГ (n=20)	11,9±0,4	8,9±0,3	-25,2	5,3±0,1	-40,4	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*	Когорта 9 ГГ (n=9)	12,3±0,4	11,1±0,3	-9,8	10,4±0,2	-6,3	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*		
MTR-66	Когорта 10 АА (n=43)	7,0±0,3	5,3±0,2	-24,3	4,2±0,1	-20,8	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*	Когорта 10 АА (n=10)	9,1±0,6	8,2±0,6	-9,9	6,6±0,4	-19,5	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*		
	Когорта 11 АГ (n=50)	11,5±0,3	8,8±0,2	-23,5	5,2±0,06	-40,9	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*	Когорта 11 АГ (n=83)	9,2±0,3	8,3±0,3	-9,8	7,3±0,2	-12,0	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*		
	Когорта 12 ГГ (n=7)	11,4±0,6	8,6±0,4	-24,6	5,2±0,1	-39,5	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*	Когорта 12 ГГ (n=1)	11,6	10,8	-6,9	10,3	-4,6	-		

*статистически значимые отличия.

Примечание: p_{1vs2} – статистическая значимость отличий показателей между визитом 1 и визитом 2;
p_{2vs3} – *статистическая значимость отличий показателей между 2 визитом и 3 визитом.

Таблица 8 – Динамика уровня витамина В₁₂ в сыворотке крови (пмоль/л) женщин с полиморфизмами основных генов ферментов фолатного цикла на фоне применяемых схем фолатной поддержки

Когорты, генотипы, кол-во (n)		1 группа					p-value	2 группа					p-value			
		Визит 1		Визит 2		Визит 3		Когорты, генотипы, кол-во (n)	Визит 1		Визит 2			Визит 3		
		Абсолютное значение (пмоль/л)		Δ%	Абсолютное значение				Δ%	Абсолютное значение (пмоль/л)		Δ%		Абсолютное значение		Δ%
MTHFR-677	Когорта A1 CC (n=52)	180,1±3,6	209,3±3,7	29,2	240,7±4,3	31,4	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*	Когорта B1 CC (n=33)	179,2±5,3	177,4±5,2	1,8	177,4±5,2	0	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} =1,000		
	Когорта A2 CT (n=41)	182,1±4,7	210,0±5,3	27,9	241,5±6,1	31,5	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*	Когорта B2 CT (n=53)	195,5±5,6	198,4±5,2	2,9	198,7±5,1	0,3	p _{1vs2} =0,142 p _{2vs3} =0,322		
	Когорта A3 TT (n=7)	174,7±8,1	182,3±5,9	7,6	209,7±6,7	27,4	p _{1vs2} =0,018* p _{2vs3} =0,018*	Когорта B3 TT (n=8)	137,6±1,6	133,7±1,8	3,9	133,7±1,8	0	p _{1vs2} =0,012* p _{2vs3} =1,000		
MTHFR-1298	Когорта A4 AA (n=51)	191,8±3,6	220,9±4,0	29,1	254,0±4,6	33,1	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*	Когорта B4 AA (n=65)	193,8±4,9	194,8±4,7	1,0	194,8±4,7	0	p _{1vs2} =0,505 p _{2vs3} =1,000		
	Когорта A5 AC (n=34)	172,9±3,8	200,6±4,0	27,7	230,7±4,6	30,1	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*	Когорта B5 AC (n=19)	172,2±4,3	172,9±4,2	0,7	173,9±4,3	1,0	p _{1vs2} =0,098 p _{2vs3} =0,317		
	Когорта A6 CC (n=15)	147,0±6,0	178,9±5,8	31,9	205,7±6,7	26,8	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*	Когорта B6 CC (n=10)	143,0±4,8	141,5±6,5	1,5	141,5±6,5	0	p _{1vs2} =0,059 p _{2vs3} =1,000		
MTR-2756	Когорта A7 AA (n=38)	200,4±3,5	230,5±4,0	30,1	265,1±4,6	34,6	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*	Когорта B7 AA (n=64)	195,5±5,0	195,9±4,8	0,4	196,2±4,8	0,3	p _{1vs2} =0,764 p _{2vs3} =0,321		
	Когорта A8 AG (n=42)	178,8±2,4	205,7±2,8	26,9	236,5±3,2	30,8	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*	Когорта B8 AG (n=21)	173,1±4,1	176,4±4,4	3,3	176,4±4,4	0	p _{1vs2} =0,053 p _{2vs3} =1,000		
	Когорта A9 GG (n=20)	136,9±1,3	168,7±2,5	31,8	194,0±2,9	25,3	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*	Когорта B9 GG (n=9)	136,5±1,9	132,9±1,9	3,6	132,9±1,9	0	p _{1vs2} =0,008* p _{2vs3} =1,000		
MTR-66	Когорта A10 AA (n=43)	193,9±4,1	223,4±4,6	29,5	256,9±5,3	33,5	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*	Когорта B10 AA (n=10)	218,2±13,1	216,0±12,9	2,2	216,0±12,9	0	p _{1vs2} =0,005* p _{2vs3} =1,000		
	Когорта A11 AG (n=50)	168,4±3,4	197,4±3,4	29	227,0±3,9	29,6	p _{1vs2} <0,001* p _{2vs3} <0,001*	Когорта B 11 AG (n=83)	180,5±4,0	181,6±4,0	1,1	181,8±4,0	0,2	p _{1vs2} =0,423 p _{2vs3} =0,320		
	Когорта A12 GG (n=7)	158,3±8,4	184,8±8,4	26,5	212,5±9,7	27,7	p _{1vs2} =0,018* p _{2vs3} =0,018*	Когорта B12 GG (n=1)	211	208,9	2,1	208,9	0	-		

*статистическая значимость

уровень ГЦ до начала приема $9,3\pm 0,4$ мкмоль/л, $9,2\pm 0,3$ мкмоль/л и после 1 месяца применения $-8,4\pm 0,4$ мкмоль/л, $8,3\pm 0,3$ мкмоль/л.

Для женщин с гетерозиготным вариантом носительства минорной аллели с генотипом *MTHFR-1298AC* предпочтителен режим с применением кальция L-метилфолата и цианокобаламина в составе ВМК. Этот режим обеспечивает в течение 1 месяца применения устранение дефицита фолатов и ГЦ (до применения уровень фолатов $-5,9\pm 0,6$ нг/мл, после $-12,6\pm 1,0$ нг/мл; уровень ГЦ $11,2\pm 0,4$ мкмоль/л и после 1 месяца применения $-8,7\pm 0,3$ мкмоль/л). У женщин с генотипом *MTHFR-1298AC* применение монопрепарата ФК не скорректировало фолатный дефицит даже после 3 месяцев применения (до применения $-5,2\pm 0,5$ нг/мл, после $-6,7\pm 0,5$ нг/мл), при этом достоверно скорректировало ГЦ (до начала уровень ГЦ $-11,7\pm 0,4$ мкмоль/л и после 3 месяцев применения $-8,5\pm 0,2$ мкмоль/л).

У женщин с гетерозиготным вариантом носительства минорной аллели, с генотипом *MTR-2756AG* оба режима микронутриентной фолатной поддержки могут быть использованы с целью прегравидарной подготовки. Режим с применением кальция L-метилфолата и цианокобаламина в составе ВМК обеспечивает в течение 1 месяца применения устранение дефицита фолатов и ГЦ (до применения уровень фолатов $-6,1\pm 0,3$ нг/мл, после $-13,3\pm 1,2$ нг/мл, уровень ГЦ $-10,3\pm 0,4$ мкмоль/л и после 1 месяца применения $-7,9\pm 0,3$ мкмоль/л). Использование монопрепарата ФК менее эффективно: через 1 месяц саплементации дефицит фолатов и ГЦ не были скорректированы, только через 3 месяца саплементации уровни фолатов и ГЦ достигли среднего оптимального значения (до применения уровень фолатов $-5,4\pm 0,4$ нг/мл, после $-7,0\pm 0,5$ нг/мл; уровень ГЦ $-11,2\pm 0,5$ мкмоль/л и после 3 месяцев применения $-8,8\pm 0,2$ мкмоль/л). В связи с чем женщинам с гетерозиготным вариантом носительства редкой аллели с генотипом *MTR-2756AG* целесообразно при применении схемы с монопрепаратом ФК рекомендовать продолжительность прегравидарной подготовки не менее 3 месяцев под контролем уровня фолатов.

У женщин с гомозиготным вариантом носительства минорной аллели, с генотипами *MTHFR-677TT*, *MTHFR-1298CC*, *MTR-2756GG*, *MTRR-66GG* предпочтителен режим прегравидарной подготовки с применением кальция L-метилфолата и цианокобаламина в составе ВМК, только этот режим обеспечивает быстрое устранение дефицита фолатов. Уровень фолатов до начала применения составлял соответственно $3,3\pm 0,5$ нг/мл, $3,5\pm 0,2$ нг/мл, $4,7\pm 0,4$ нг/мл, $4,2\pm 0,5$ нг/мл и после 1 месяца применения составил $9,8\pm 3,5$ нг/мл, $8,0\pm 0,6$ нг/мл, $11,6\pm 1,4$ нг/мл, $12,0\pm 3,2$ нг/мл соответственно; средний уровень ГЦ до начала применения $-13,0\pm 0,3$ мкмоль/л, $12,2\pm 0,1$ мкмоль/л, $11,9\pm 0,4$ мкмоль/л,

11,4±0,6мкмоль/л и после 1 месяца применения –9,7±0,2мкмоль/л, 9,0±0,2мкмоль/л, 8,9±0,3мкмоль/л, 8,6±0,4мкмоль/л. У женщин с генотипами *MTHFR-1298CC*, *MTR-2756GG* дефицит цианкобаламина за период наблюдения был скорректирован: до начала применения – 147,0±6,0пмоль/л, 136,9±8,7пмоль/л, после 1 месяца применения – 178,9±5,8пмоль/л, 168,7±2,5пмоль/л соответственно. Использование монопрепарата фолиевой кислоты неэффективно у пациенток, имеющих генотипы *MTHFR-677TT*, *MTHFR-1298CC*, *MTR-2756GG*, *MTRR-66GG*: через 3 месяца саплементации дефицит фолатов и ГГЦ не были скорректированы. Уровень фолатов до начала применения – 3,8±0,2нг/мл, 3,7±0,5нг/мл, 3,5±0,3нг/мл, 7,1нг/мл и после 3 месяцев применения – 4,9±2,0нг/мл, 4,9±0,6нг/мл, 4,5±0,3нг/мл, 9,3нг/мл соответственно; уровень ГЦ до начала применения – 12,1±0,3 мкмоль/л, 12,1±0,5 мкмоль/л, 12,3±0,4 мкмоль/л, 11,6 мкмоль/л и после 3 месяцев применения – 10,2±0,2 мкмоль/л, 10,2±0,3 мкмоль/л, 10,4±0,2 мкмоль/л, 10,3 мкмоль/л.

Генотипирование		
Отсутствие носительства минорной аллели <i>MTHFR-677CC</i> , <i>MTHFR-1298AA</i> , <i>MTR-2756AA</i> , <i>MTRR-66AA</i> или носительство минорной аллели, генотипы <i>MTHFR-677CT</i> , <i>MTRR-66AG</i>	Носительство минорной аллели, генотип <i>MTR-2756AG</i>	Носительство минорной аллели, генотипы <i>MTHFR-677TT</i> , <i>MTHFR-1298CC</i> , <i>MTR-2756GG</i> , <i>MTRR-66GG</i> , <i>MTHFR-1298AC</i>
Фолатная поддержка, на выбор два варианта стратегии: 1. монотерапия 400 мкг ФК в сутки, в течение минимум 1 месяца до зачатия или 2. 451 мкг кальция L-метилфолат (400 мкг в пересчете на ФК) и 2,6 мкг цианкобаламина в сутки составе ВМК, в течение минимум 1 месяца до зачатия	Фолатная поддержка, на выбор два варианта: 1. монотерапия 400 мкг ФК в сутки, в течение 3 месяцев до зачатия или 2. кальция 451 мкг L-метилфолат (400 мкг в пересчете на ФК) и 2,6 мкг цианкобаламина в составе ВМК в сутки, в течение минимум 1 месяца до зачатия	Фолатная поддержка: 451 мкг кальция L-метилфолат (400 мкг в пересчете на фолиевую кислоту) и 2,6 мкг цианкобаламина в составе ВМК, в течение минимум 1 месяца до зачатия

Рисунок 5 – Схема оптимизации прегравидарной подготовки путем применения различных форм фолатов у пациенток в зависимости от полиморфизмов *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G*

У женщин с генотипами *MTHFR-677TT*, *MTHFR-1298CC*, *MTR-2756GG* дефицит цианкобаламина за период наблюдения усугублялся: до начала применения – 137,6±1,6 пмоль/л, 143,0±4,8 пмоль/л, 136,5±1,9 пмоль/л соответственно и после 3 месяцев применения монопрепарата ФК уровень снизился до 133,7±1,8 пмоль/л, 141,5±6,5 пмоль/л, 132,9±1,9 пмоль/л соответственно.

Полученные в ходе диссертационной работы результаты позволили разработать схему оптимальной прегравидарной подготовки путем применения различных форм фолатов у пациенток в зависимости от вариантов носительства минорной аллели основных

генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G*.

ВЫВОДЫ

1. У женщин европеоидной расы репродуктивного возраста встречаемость полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла сопоставима с мировым общепопуляционным показателями. Частота *MTHFR-677CT* – 48,5%, *MTHFR-677TT* – 7%; *MTHFR-1298AC* – 27,3%, *MTHFR-1298CC* – 12,9%, *MTR-2756AG* – 32,5%, *MTR-2756GG* – 14,9%, *MTRR-66AG* – 68,6%, *MTRR-66 GG* – 4,1%. Сравнение распространенности частоты минорных аллелей полиморфных генов *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *MTR-2756A>G*, *MTRR-66A>G* с данными мировой популяции выявило, что частоты минорных аллелей у участниц исследования аналогичны мировым общепопуляционным показателям, значимых различий не обнаружено ($p > 0,05$).

2. У женщин с генотипами *MTHFR-677CC*, *MTHFR-1298AA*, *MTR-2756AA*, *MTRR-66AA*, *MTHFR-677CT*, *MTRR-66AG* уровень фолатов крови превышал значение 7 нг/мл, а уровень ГЦ крови составил менее 10 мкмоль/л, что находится в пределах оптимальных значений, при которых развитие осложнений беременности и ВПР минимальны.

3. У женщин с носительством минорной аллели, с генотипами *MTHFR-677TT*, *MTHFR-1298CC*, *MTR-2756GG*, *MTRR-66AA*, *MTHFR-1298AC*, *MTR-2756AG*, в сравнении с женщинами, не имеющими носительства минорной аллели, отмечался статистически значимо повышенный средний уровень ГЦ ($p < 0,001$) и сниженный уровень фолатов ($p < 0,001$), что отклонялось от пороговых значений, обеспечивающих минимальный риск развития осложнений беременности и ВПР.

4. Женщины с гомозиготным вариантом носительства минорной аллели, с генотипами *MTHFR-677TT*, *MTR-2756GG*, *MTHFR-1298CC* имеют статистически значимо более низкий уровень витамина В12 по сравнению с женщинами, не имеющими носительства минорной аллели: $124,3 \pm 4,0$ vs $179,7 \pm 3,0$ пмоль/л ($p < 0,001$), $145,4 \pm 4,0$ vs $193,6 \pm 3,2$ пмоль/л ($p < 0,001$), $136,8 \pm 1,0$ vs $197,3 \pm 3,4$ пмоль/л ($p < 0,001$) соответственно.

5. У женщин с генотипами, в которых присутствуют минорные аллели полиморфизмов генов *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G*, выявлен повышенный риск осложнений беременности, ОШ: 1,92, ДИ [1,00–3,80], $p = 0,004$; 12,87, ДИ [4,99–39,74], $p < 0,001$; 4,87, ДИ [2,33–10,7], $p < 0,001$; 2,24, ДИ [1,20–4,24], $p = 0,008$ соответственно.

6. У женщин с генотипами *MTHFR-677CC*, *MTHFR-1298AA*, *MTR-2756AA*, *MTRR-66AA*, *MTHFR-677CT*, *MTRR-66AG* применение кальция L-метилфолата (451 мкг) и

цианокобаламина (2,6 мкг) в составе ВМК через 1 месяц применения в течение месяца увеличивает уровень фолатов и снижает уровень ГЦ. Средний уровень фолатов увеличился на 82%, 87%, 70%, 77%, 103%, 118% ($p < 0,001$), средний уровень ГЦ снизился на 30%, 24%, 22%, 24%, 28%, 23% ($p < 0,001$) соответственно. При применении монопрепарата фолиевой кислоты (400 мкг) в течение 1 месяца средний уровень фолатов вырос на 14%, 12%, 13% ($p < 0,001$), 14% ($p < 0,005$), 13%, 30% ($p < 0,001$); средний уровень ГЦ снизился на 10%, 10%, 11%, 10%, 10%, 10% ($p < 0,001$) соответственно. В обеих группах у всех женщин уровни фолатов и ГЦ достигли целевых значений и поддерживались на оптимальном уровне.

7. У женщин с носительством минорной аллели, с генотипами *MTHFR-1298AC*, *MTR-2756AG*, применение кальция L-метилфолат (451мкг) и цианокобаламина (2,6 мкг) в составе ВМК в течение 1 месяца привело к достижению целевых уровней фолатов и ГЦ ($p < 0,001$). Применение монопрепарата ФК (400мкг) у женщин с генотипом *MTR-2756AG* в течение 3 месяцев скорректировало фолатный дефицит и ГГЦ ($p < 0,001$), у женщин с генотипом *MTHFR-1298AC* фолатный дефицит не был скорректирован ($p < 0,001$).

8. У женщин с гомозиготным вариантом носительства минорной аллели, имеющих генотипы *MTHFR-677TT*, *MTHFR-1298CC*, *MTR-2756GG*, *MTRR-66GG*, применение кальция L-метилфолат (451 мкг) и цианокобаламина (2,6 мкг) в течение первого месяца приема привело к достижению целевого уровня фолатов, витамина В12 и коррекции уровня ГГЦ у всех пациенток. Уровень фолатов увеличился до $9,8 \pm 3,5$ нг/мл ($p=0,018$); $8,0 \pm 0,6$ нг/мл ($p=0,001$); $11,6 \pm 1,4$ нг/мл ($p < 0,001$); $12,0 \pm 3,2$ нг/мл ($p=0,018$) соответственно, а средний уровень гомоцистеина снизился до $9,7 \pm 0,2$ мкмоль/л ($p=0,018$); $9,0 \pm 0,2$ мкмоль/л ($p=0,001$); $8,9 \pm 0,3$ мкмоль/л ($p < 0,001$); $8,6 \pm 0,4$ мкмоль/л ($p < 0,001$) соответственно. Уровень витамина В12 вырос при генотипе *MTHFR-1298CC* до $178,9 \pm 5,8$ пмоль/л ($p < 0,001$), *MTR-2756GG* до $168,7 \pm 2,5$ пмоль/л ($p < 0,001$). У женщин с генотипами *MTHFR-677TT*, *MTHFR-1298CC*, *MTR-2756GG*, *MTRR-66GG* применение монопрепарата ФК (400мкг) не привело к достижению целевого уровня фолатов и ГЦ после 3 месяцев прегравидарной подготовки, а дефицит цианкобаламина за период наблюдения усугубился.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью персонализации прегравидарной подготовки и стратификации риска развития осложнений будущей беременности, ассоциированных с недостаточной обеспеченностью фолатами и гипергомоцистеинемией, целесообразно определение полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G*.

2. У женщин с генотипами, при которых отсутствует носительство минорной аллели: *MTHFR-677CC*, *MTHFR-1298AA*, *MTR-2756AA*, *MTRR-66AA*, у женщин, имеющих носительство минорной аллели, с генотипами *MTHFR-677CT*, *MTRR-66AG*, может применяться в качестве стратегии фолатной поддержки для прегравидарной подготовки кальция L-метилфолат (451 мкг, в пересчете на ФК – 400 мкг) и цианокобаламин (2,6 мкг) в составе ВМК или монопрепарат ФК (400 мкг) в течение не менее 1 месяца до зачатия.

3. У женщин, имеющих носительство минорной аллели, с генотипом *MTR-2756AG*, может применяться в качестве стратегии фолатной поддержки для прегравидарной подготовки: кальция L-метилфолат (451 мкг, в пересчете на ФК – 400 мкг) и цианокобаламин (2,6 мкг) в составе ВМК продолжительностью не менее 1 месяца или монопрепарат ФК (400 мкг) продолжительностью не менее 3 месяцев до зачатия.

4. У женщин, имеющих носительство минорной аллели, с генотипами *MTHFR-677TT*, *MTHFR-1298CC*, *MTR-2756GG*, *MTRR-66GG*, *MTHFR-1298AC*, целесообразно для фолатной поддержки применение кальция L-метилфолат (451 мкг, в пересчете на ФК – 400 мкг) и цианокобаламина (2,6 мкг) в составе ВМК продолжительностью не менее одного месяца до зачатия.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ших, Е.В. Полиморфизмы генов ферментов фолатного цикла: распространенность, взаимосвязь с уровнем гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ плазмы крови / Е.В. Ших, А.В. Путинцева // **Акушерство и гинекология**. – 2022. – № 3. – С. 104–111. [Scopus]

2. Путинцева, А.В. Влияние различных режимов фолатной поддержки в прегравидарный период на уровень гомоцистеина в зависимости от полиморфизма генов ферментов фолатного цикла / А. В. Путинцева, Е.В. Ших // **Фармакология & Фармакотерапия**. – 2022. – № 5. – С. 80–85.

3. Ших, Е.В. Фармакогенетические подходы к оптимизации режимов микронутриентной поддержки в период прегравидарной подготовки / Е.В. Ших, А.В. Путинцева // **Фарматека**. – 2022 – Т. 29. – № 9. – С. 38–45.

4. Путинцева, А.В. Влияние различных режимов фолатной поддержки в прегравидарный период на уровень фолатов, цианокобаламина и гомоцистеина в зависимости от полиморфизма генов ферментов фолатного цикла / А.В. Путинцева // **Фармакогенетика и фармакогеномика**. – 2023. – № 2. – С. 26–27.

5. Путинцева, А.В. Ассоциация полиморфизма генов ферментов фолатного цикла и риска развития осложнений беременности / А.В. Путинцева, Е.В. Ших // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. – 2023. – Т. 22. – № 2. – С. 28–32. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВМК – витаминно-минеральный комплекс;

ВПР – врожденные пороки развития;

ГГЦ – гипергомоцистеинемия;

ГЦ – гомоцистеин;

ДНТ – дефект нервной трубки;

ИМТ – индекс массы тела;

МАРС– Междисциплинарная ассоциация специалистов репродуктивной медицины;

ПП – прегравидарная подготовка;

ФК – фолиевая кислота;

5-MTHF – 5-метилтетрагидрофолат;

SNP – однонуклеотидные генные полиморфизмы;

FIGO – International Federation of Gynaecology and Obstetrics;

Vs – в сравнении.