ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФОЛАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВРОДЖЕННЫХ ПОРОД РАЗВИТИЯ

V.P. Mishchenko, I.V. Rudenko, M.Yu. Holubenko, A.L. Lavrynenko, K.P. Tumasin
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. Tumasin
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, ІІ 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 цикла метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), 5-метилтетрагідрофолатгомоцистеїнметілтрансферазредуктази (MTRR), ІІ фази системи детоксикації глютатіон-S-трансфераза М1(GSTM1), вмісту фолієвої кислоти, ціанокобаламіну у крові.

Результати дослідження та їх обговорення. Визначена поліморфні алелі генів ферментів фолатного цикла 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 гіпергомоцистеїнемії, 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 нейрональній 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 цикла MTHFR (гомозиготні – 10.0 %, гетерозиготні – 16.7 %), 5- MTRR (гомозиготні – 12.5 %, гетерозиготні – 15.5 %), II фази системи детоксикації...
Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Профілактика виникнення ВВР є единою із найбільш актуальних завдань сучасної медицини та суспільства в цілому. Поширеність актуальності цієї проблеми полягає у високій частоті зустрічі ВВР (статійних морфологічних змін органів, орга- нів, які виникають внаслідок порушень морфогенезу в антенатальний період), врожайних аномалій розвитку та різноманітості факторів, що під час вагітності та періоду грудного вскармливання впливають на розвиток плоду.

Результати експериментальних досліджень показали, що патогенетичний механізм патології ВВР складний і постійно вивчається. Виникнення та формування ВВР визнано поліетіологічним процесом. Патогенетичний механізм патології ВВР складний і постійно вивчається. Спостереження за вагітними та дітями, що виникли з ВВР, показали, що вони мають відмінності в розвитку та формуванні систем органів порівняно з нормально розвиненими дітьми.

Ключові слова: MTHFR, MTRR, GSTM1, фолат, вітаміни B12, ензими.

Вступ.

Вагітність та новонароджені діти є головним джерелом нерівності в здоров'я, що характеризується високим рівнем інвалідності та смерті в ранньому та підрослівному віку. Вагітність та новонароджені діти є головним джерелом нерівності в здоров'я, що характеризується високим рівнем інвалідності та смерті в ранньому та підрослівному віку. Вагітність та новонароджені діти є головним джерелом нерівності в здоров'я, що характеризується високим рівнем інвалідності та смерті в ранньому та підрослівному віку. Вагітність та новонароджені діти є головним джерелом нерівності в здоров'я, що характеризується високим рівнем інвалідності та смерті в ранньому та підрослівному віку.

Слова автора:

В.П. Міщенко, І.В. Руденко, М.Ю. Голубенко та ін. “Патогенетичне обґрунтування застосування фолатів...”
Дефіцит нікотинамідних, флавопротеїнових детергензів, рибонуклеїнових кислот призводить до порушення синтезу білків, клітинних ензимів, таких з’єднань, як амінокислоти, вуглеводи, жирні кислоти, джерела енергії АТФ (аденозинтрифосфорна кислота), складних метаболічних рушій. Фолатний цикл – незаможний процес, що контролюється ферментами, які в його частині обміну мають похідні фолієвої кислоти. Ключовим моментом у цьому циклі є синтез амінокислот метіонінова із гомоцистеїну. Порушення фолатного циклу небезпечно для клітин ембріона, що швидко діється. Гіпергомоцистеїнемія призводить до ендотеліальної дисфункції, гіпермететилювання 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-антиноксидантів, амінокислот, проведення індивідуалізованої реконцептуації підготовки майбутніх бійців з відношенням до видоємости медицини.

Методи і матеріали
Обстежено 120 вітчизняних жінок мешканок міста Одеси й Одеської області у віці від 18 до 35 років до та після 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.

Результати та їх обговорення
За даними ретроспективного аналізу медичної документації та результатів проспективного обстеження, частота екстрагенітальної патології, гієновотокологічних захворювань, даних акушерського аномалії не мали достовірної різниці між групами. Так, із 120 обстежених у 63,3 % жінок мали зазначення серцево-судинної системи (ССС), 46,7 % – патологію щитовидніїй залози (ЩЗ), 36,7 % – захворюваної гепатобіліарної системи (ГПБС), шлунково-кишкового тракту (ШКТ), у тому числі – хронічні запори, 26,7 % – хвороби серцево-судинної системи (ЗСВД). У 29,1 % жінок відмічені гіпергомоцистеїнемія, що супроводжується у 26,7 % групи обстежених порушенням синтезу фолатів (МТФР, МТРР) та поєднаною полімірфічною формою ферменту, що відповідає полімірфізму (гомозиготному, гетерозиготному) та поєднаного – алелей генів фолатного циклу, що підтверджує його ефективність в усіх групах.

Представлені результати лабораторних досліджень показують, що в обстежених у 57 (95,0 %) жінок відмічено зміни в гомоцистеїму, що наведені в таблиці № 1. До основної групи не включено жінок з гіпергомоцистеїнією. Дослідження проведено в рамках МРЗТ в лабораторії біохімії відділу фундаментальної медицини. Результати визначення алелей генів фолатного циклу показують, що полімірфізм генів МТФР та МТРР по алелі Т був відповідним у 57 (95,0 %) жінок.

В цілому враховуючи позитивну роль індивідуального підходу до профілактики ВВР та гестаційних ускладнень, проводиться запропонована профілактика ВВР та гестаційних ускладнень, що включає проведень нутрієнтної і медикаментозної терапії за встановленими та рекомендованими нормами. У 100 (83,3 %) групі жінок прийнято проти ВВР під час вагітності, що підтверджує його ефективність. Запропонована індивідуалізована профілактика ВВР
Включає чотири етапи: І-й етап – обстеження; ІІ-й етап – підготовчий; ІІІ-й етап – планування вагітності; ІV -й етап – пренатальна діагностика. Важливим є лабораторна оцінка метаболізму сполучної тканини, вмісту вітамінів та вітаміно-подібних сполук групи “В” 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, плacentарної 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, преєклампсії - у 2,5 раза (р<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 запобіганню цієї патології. Важливо запобігти безпричинним відхиленням, або неправильним діагностичними заходами. Немає безоснованих підстав для використання більш агресивних методів лікування, так як це може вплинути на результати вагітності. Профілактику ВВР доцільно розпочинати не менш, ніж за 3 – 4 місяці до запліднення, щоб забезпечити достатній резерв нуклеїчних кислот для формування здорового плода.

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 %). ІІ фази системи детоксикації (GST M1: гомозиготні - 13,3 %, гетерозиготні - 15,8 %).

Крім того, важливо знати, що в іншому випадку, якщо вагітність завершена, не можна забувати про поліморфізм генів ферментів фолатного циклу, які важливі для метаболізму амінокислот, вітамінів і інших речовин.

Враховуючи високу частоту поліморфізму генів ферментів фолатного циклу (MTHFR, MTRR), II фази системи детоксикації, а також поліморфізм генів, що впливає на функцію системи детоксикації, враховуючи високу частоту поліморфізму генів ферментів фолатного циклу, необхідно враховувати поліморфізм генів системи детоксикації для супервізування вагітності.

Перспективами досліджень у цьому напрямку будуть подальші розробки з метою вдосконалення фармакологічного впливу на метаболічні процеси.

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 ціанокобаламіну / 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.Ю. Голубенко та ін. // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. - 2017. – № 1(19). – С. 105 – 110.
5. Руденко І. В. Проконцепційна профілактика розвитку природжених вад мультифакторної природи / І. В. Руденко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : труда Крымского гос. мед ун-та им. С. И. Георгиевского. - Симферополь : Изд. центр КГМУ, 2009. - Т. 145, ч. ІІ. - С. 229-231.
6. Спеціалізована захистова і природжена діагностика вагітностей в перинатальній практиці / Запорожан В.М., Сердюк А.М., Бажора Ю.И. та ін. // Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2008. - 356 с.