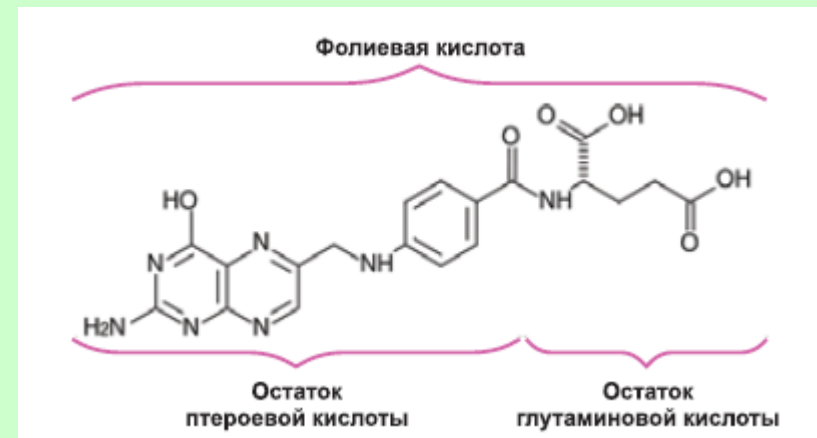


# Полиморфизм генов фолатного обмена и ССЗ в популяции г. Новосибирска

Максимов Владимир Николаевич,  
зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований  
терапевтических заболеваний НИИТГМ - филиал ИЦиГ СО РАН,  
г. Новосибирск, [www.iimed.ru](http://www.iimed.ru)

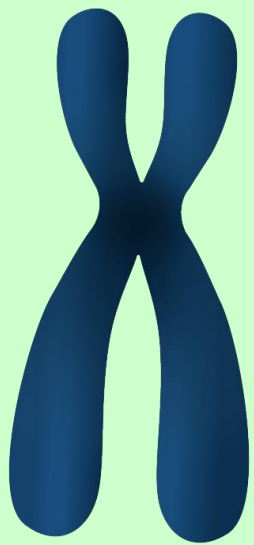
# Фолиевая кислота

- была выделена в 1941 году L.R. Stokstad в виде очищенного препарата из зеленых листьев шпината, в связи с чем и получила свое название (от лат. *folium* — «лист»)
- фолаты необходимы для
  - роста клеток
  - обезвреживания гомоцистеина
  - синтеза нуклеотидов
  - метилирования ДНК

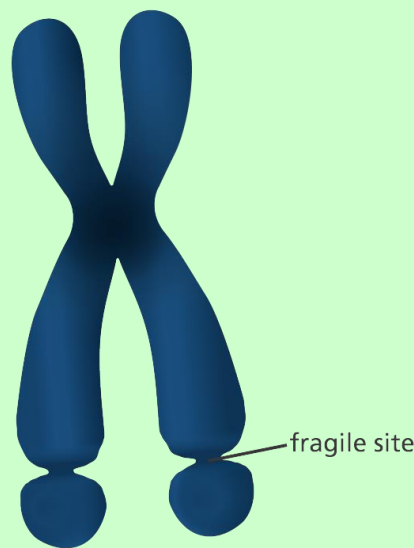


# Синдром ломкой X-хромосомы

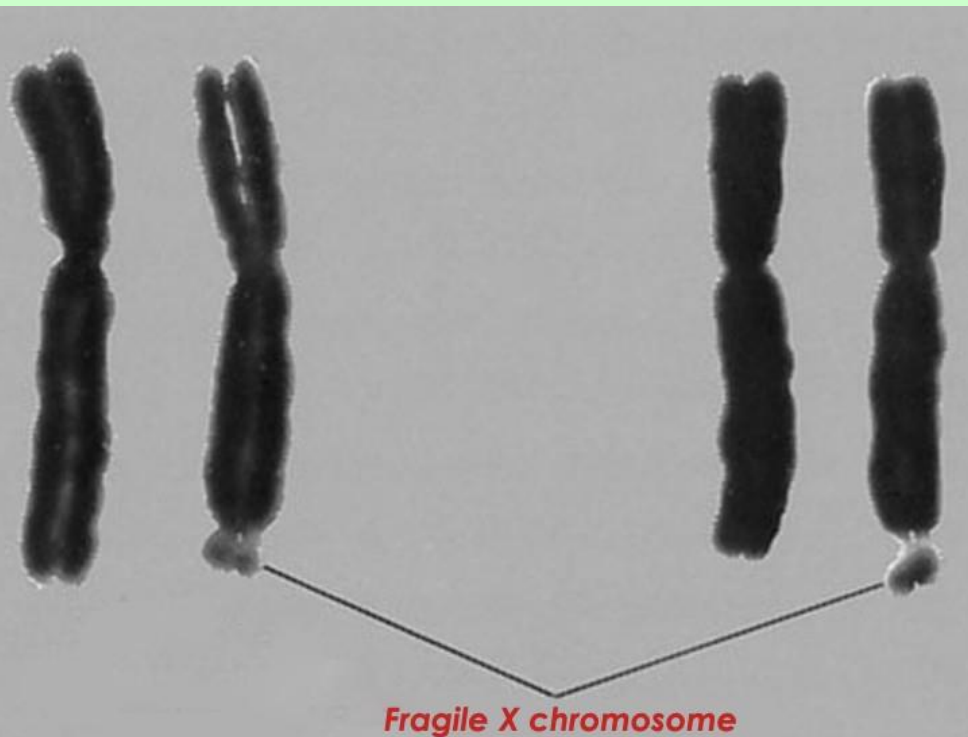
- 300624 FRAGILE X MENTAL RETARDATION SYNDROME
- 309550 FMR1 GENE; FMR1



Normal X chromosome



Fragile-X chromosome



В 1969 году обнаружили, что при выращивании клеток на среде бедной фолатами, появляется fra-X

## Gene-Phenotype Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance (in progress)
Xq27.3	Fragile X syndrome	300624	XLD
	Fragile X tremor/ataxia syndrome	300623	XLD
	Premature ovarian failure 1	311360	XL

# Фолатный цикл

— каскад сложных биохимических реакций, которые проходят только в присутствии производных фолиевой кислоты и витаминов группы В

Фолаты в качестве кофермента участвуют в метаболизме нуклеиновых и аминокислот.



# Фолатный цикл

- Каскад биохимических реакций, для нормального протекания нужна **фолиевая кислота (В9) и витамины В6 и В12**.
- В этом цикле происходит перенос метильных групп, которые присоединяются к гомоцистеину, а избыток гомоцистеина превращается в метионин.
- Метионин переходит в свою активную форму, S-аденозилметионин (SAM), который в клетке служит основным донором метильных групп, для синтеза и метилирования ДНК, РНК, белков и фосфолипидов.
- В фолатном цикле может произойти сбой по двум причинам:
  - генетической (из-за мутаций генов ферментов фолатного цикла)
  - алиментарной (дефицит метионина, фолиевой кислоты, витаминов группы В)
- Дефицит возникает, если
  - в рационе мало продуктов, богатых этими веществами,
  - эти вещества плохо усваиваются — как правило, на фоне вредных привычек, приема лекарств, инфекций и др. или генетических особенностей

# Последствия нарушения фолатного цикла

- Низкий уровень 5,10-метилентетрагидрофолата, приводит к разрывам в ДНК и нарушению процессов репарации.
- Возникает дефицит основного донора метильных групп, S-аденозилметионина (SAM), без которого невозможно производить метилирование ДНК.
- Нарушается метаболизм гомоцистеина, и его уровень в крови начинает расти.

# Гомоцистеин и АФК

- **Повышенная концентрация гомоцистеина увеличивает экспрессию SHC1 в клетках эндотелия посредством гипометилирования промотора гена SHC1.**
- **SHC1 повышает продукцию активных форм кислорода (АФК), которые признаны одной из основных причин возрастной дисфункции эндотелия.**
- **Таким же действием на экспрессию SHC1, как гомоцистеин, обладают и ЛПНП.**

# Показания к тестированию FII (G20210A) и FV (G1691A)

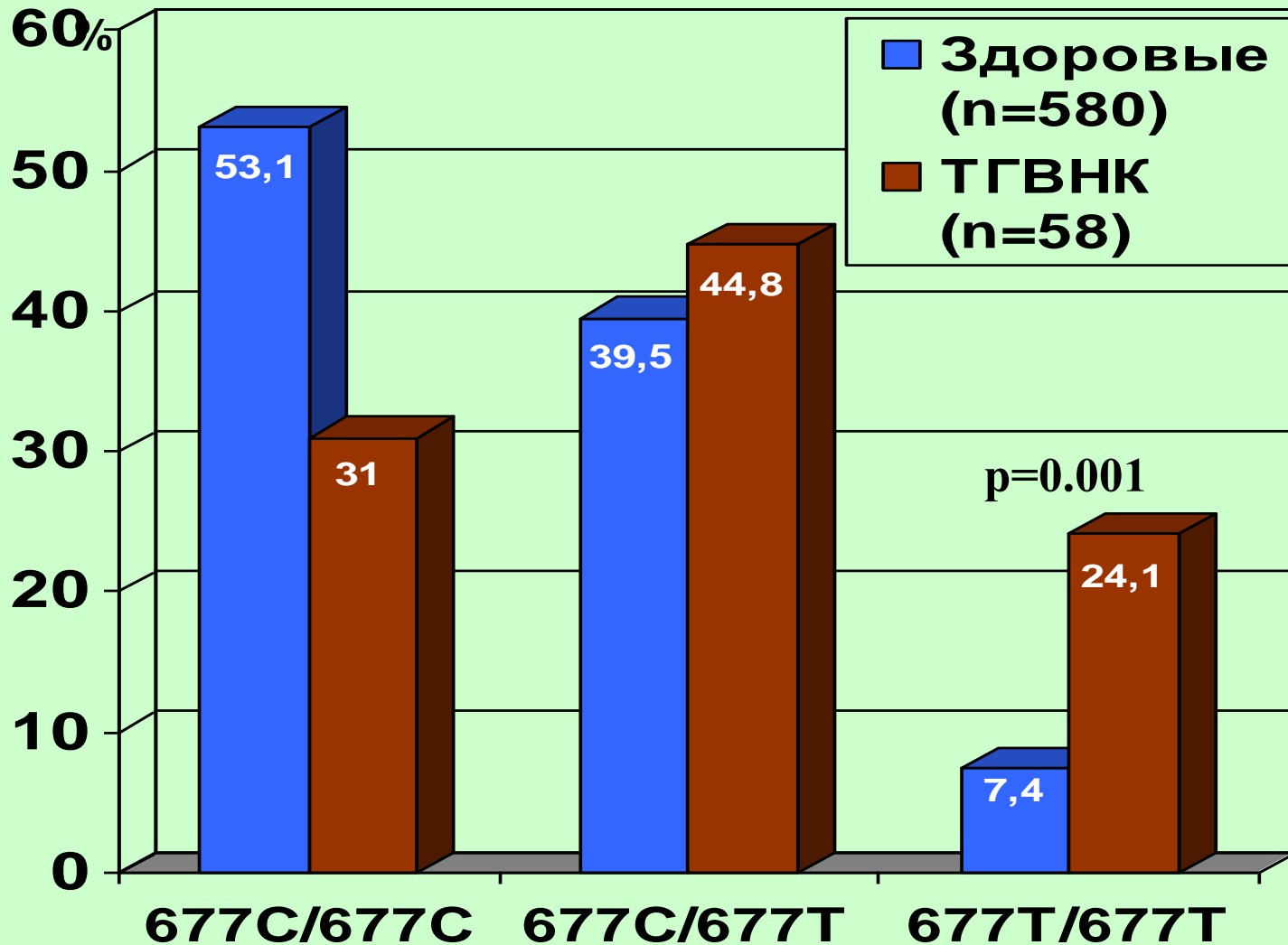
- Венозный тромбоз в возрасте до 50 лет
- Венозный тромбоз в нетипичных местах (портальные, мезентериальные, церебральные вены)
- Повторный венозный тромбоз
- Венозный тромбоз во время беременности
- Венозный тромбоз у женщин, принимающих оральные контрацептивы или на фоне гормонзаместительной терапии
- Венозный тромбоз в семейном анамнезе
- Самопроизвольное прерывание беременности в 10 недель и позднее



# Тестирование рекомендуется выполнять

- Перед назначением оральных контрацептивов или гормонзаместительной терапии
- При необъяснимой преэклампсии, плацентарной недостаточности, задержке развития плода
- В случае инфаркта миокарда у курящих женщин до 50 лет
- При венозном тромбозе на фоне приема тамоксифена или других селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов
- Детям с артериальным тромбозом
- Родственникам лиц, носителей мутации G1691A в гене фактора V, в том числе при отсутствии симптомов заболеваний

# Частоты генотипов полиморфизма С677Т гена МТНFR в контрольной группе и в группе с ТГВНК



# Различия по частотам генотипа ТТ в группе с ТГВНК полиморфизма С677Т гена МТНFR

У женщин ТТ=13 %

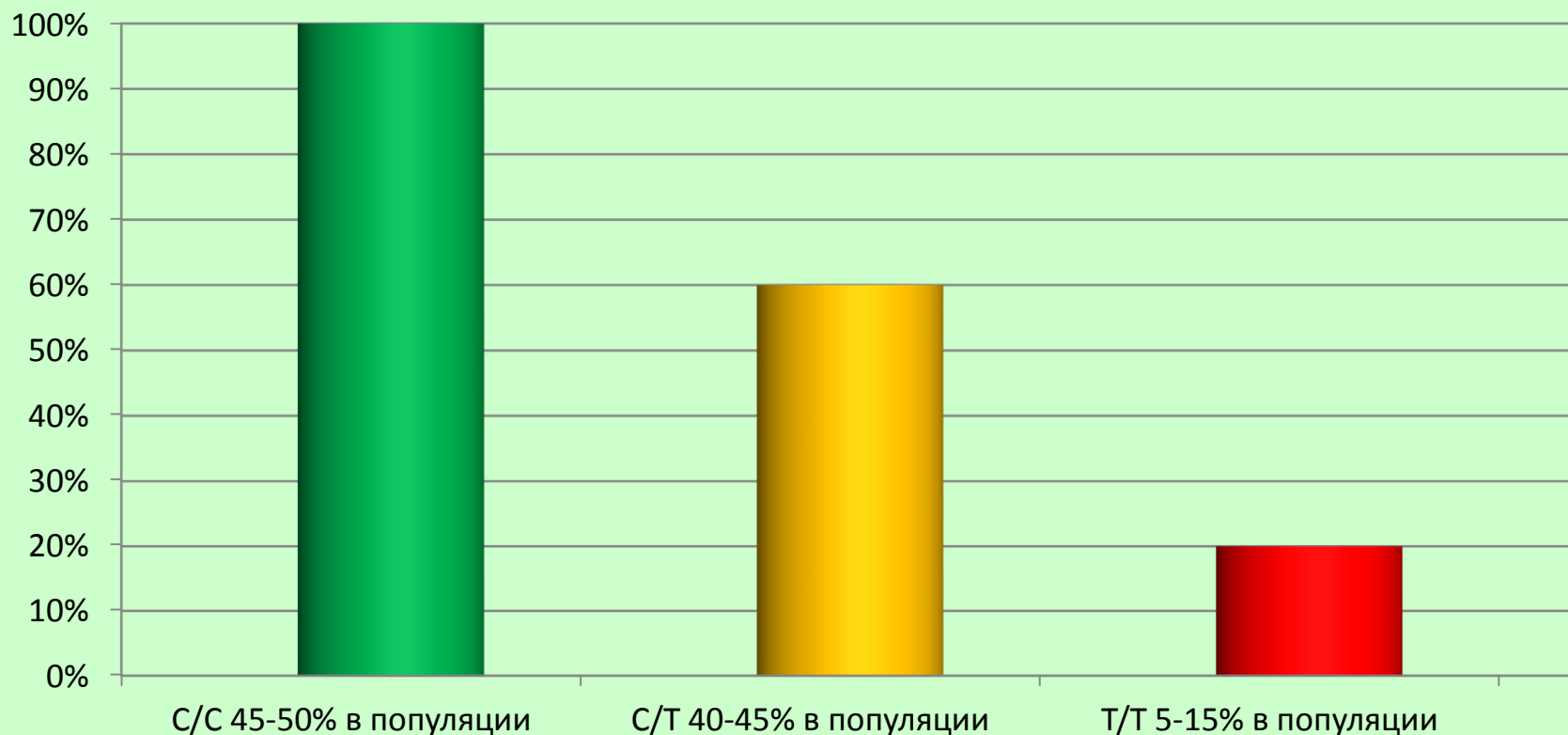
У мужчин ТТ=34 %

Мужчины до 50 лет ТТ=14 %, после 50 лет ТТ=43 %

Женщины до 50 лет ТТ=10 %, после 50 лет ТТ=15 %

# Усвоение фолатов в зависимости от полиморфизма 677С/Т гена МТНFR (европеоиды)

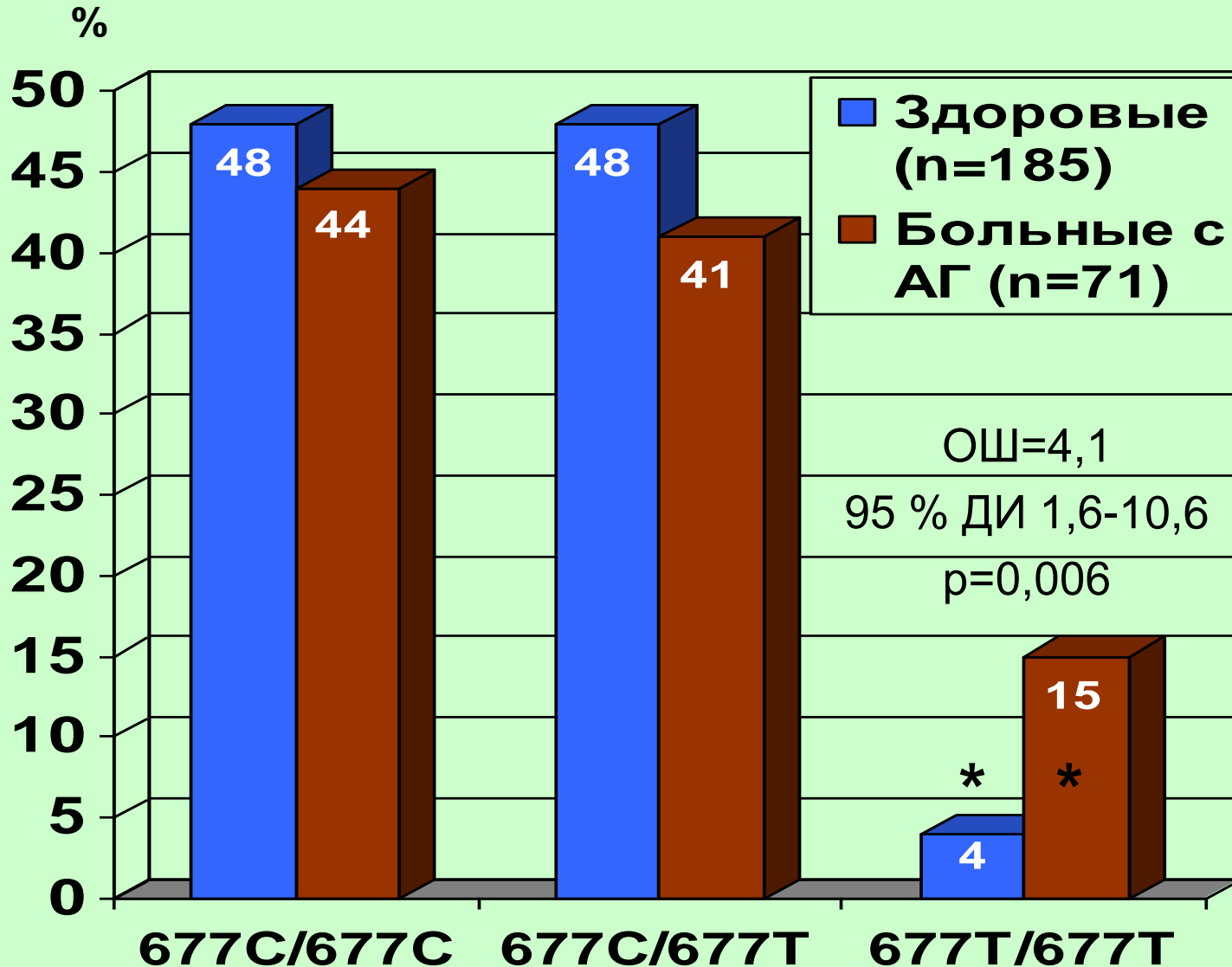
Усвоение фолатов



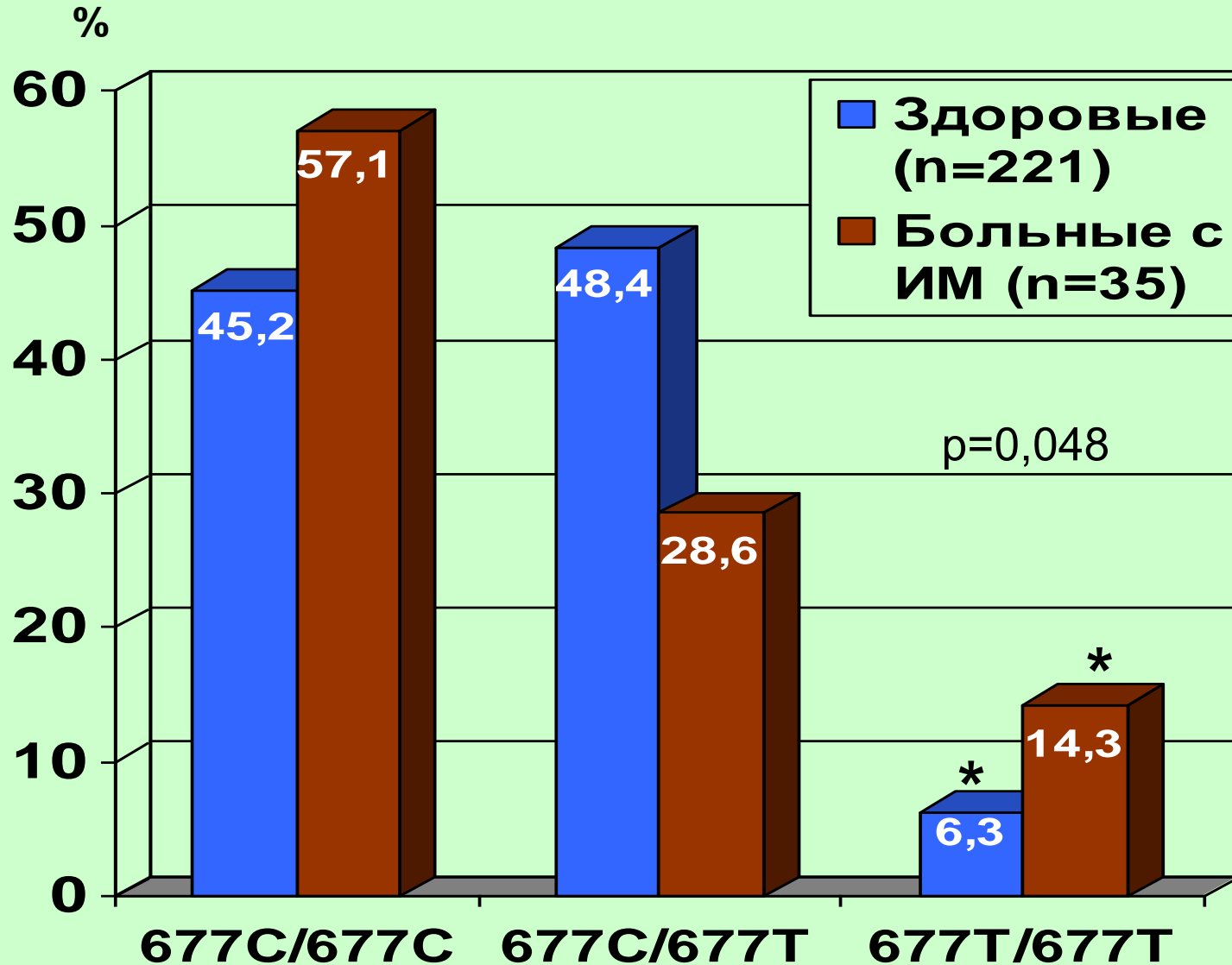
# По данным одномоментного скрининга у мужчин гомозигот ТТ выше

- Систолическое АД
- Диастолическое АД
- Пульсовое АД
  
- При разделении группы по наличию/отсутствию АГ (АД $\geq$ 140/90) статистически достоверных различий в частотах генотипов и аллелей – не выявлено.

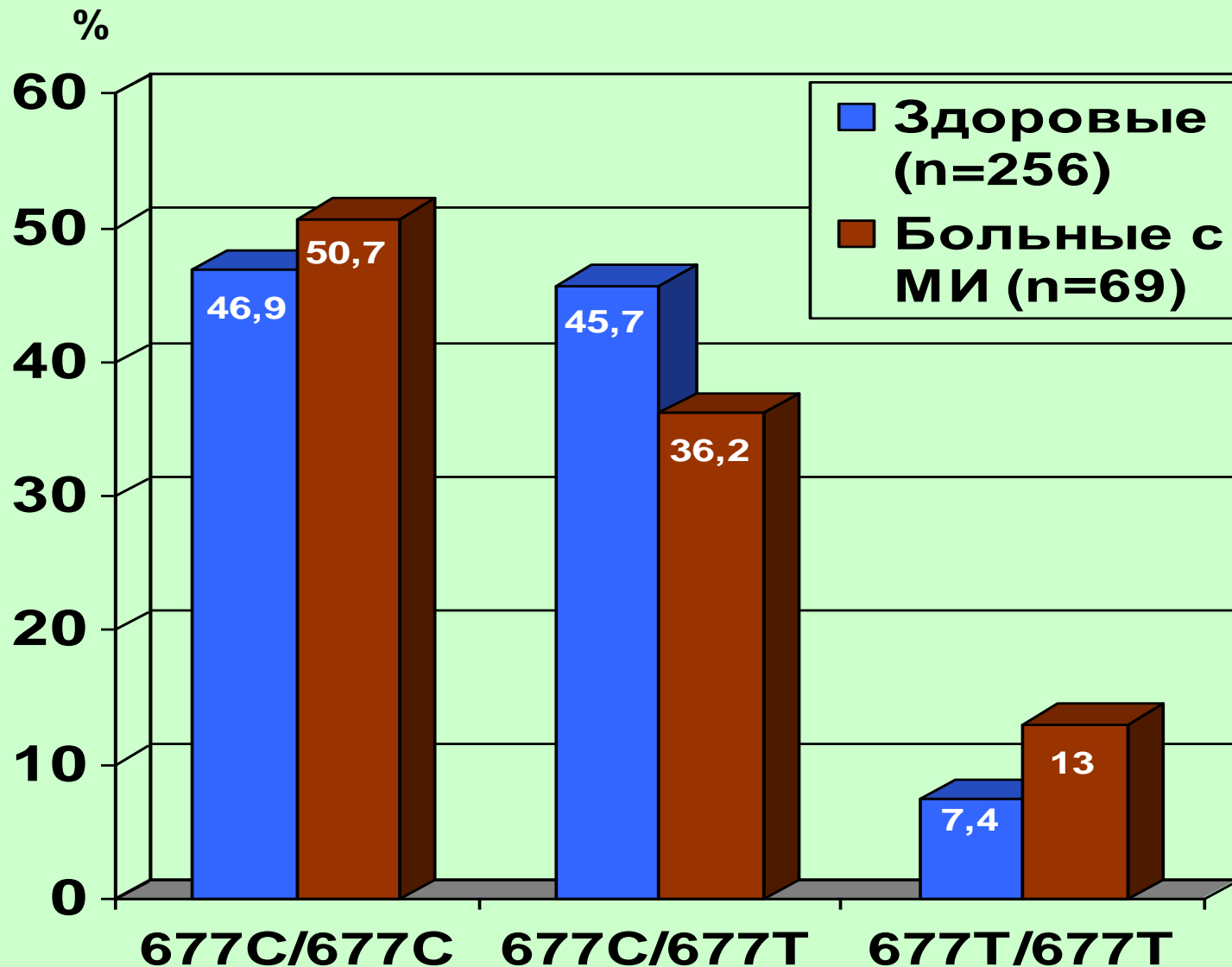
**Частоты генотипов полиморфизма С677Т гена МТНFR  
в группе мужчин без АГ и в группе с АГ (160/95 мм рт. ст.)  
(по данным скрининга)**



# Частоты генотипов полиморфизма С677Т гена МТНFR в группе мужчин без ИМ и в группе с ИМ (по данным проспективного наблюдения)

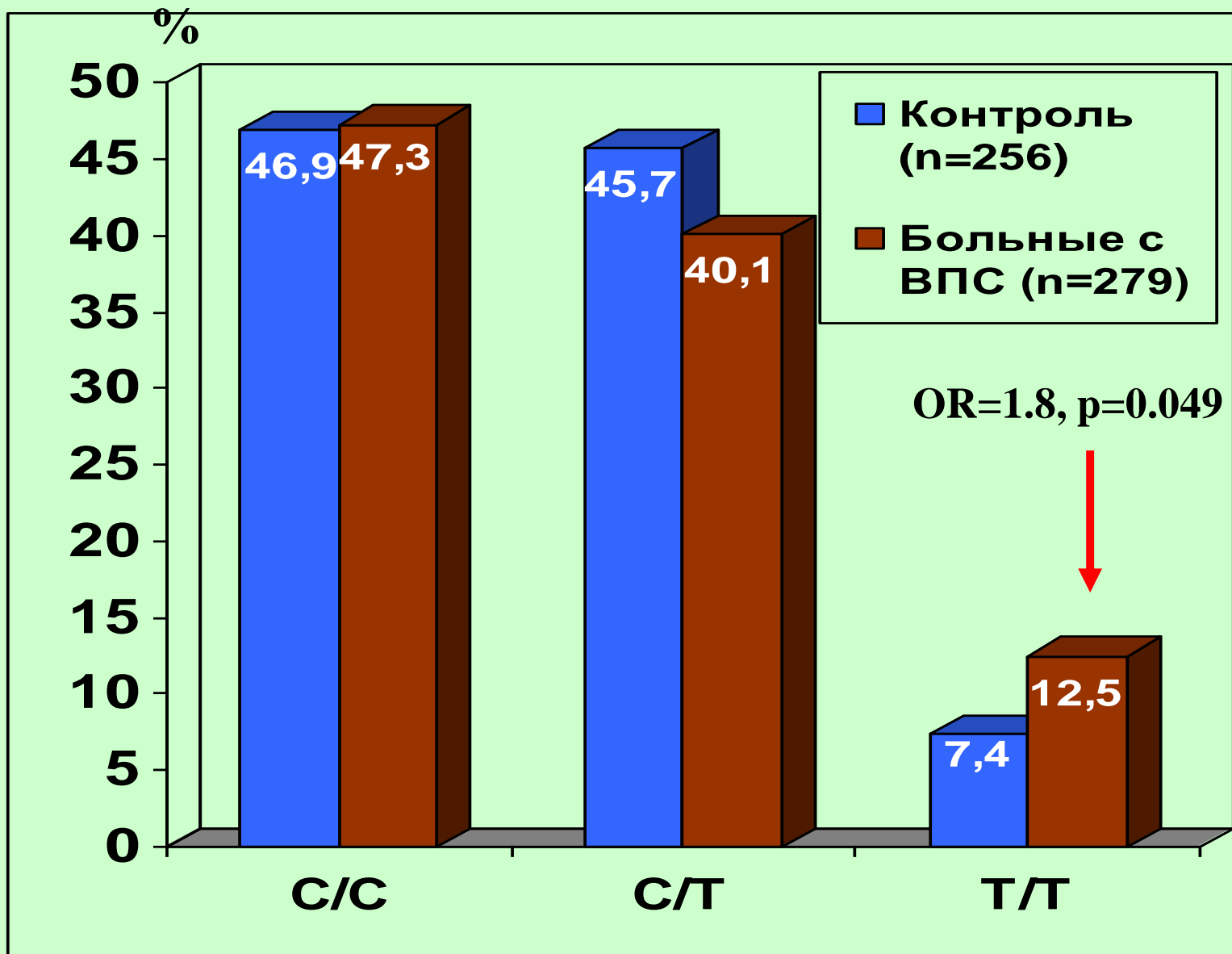


# Частоты генотипов полиморфизма С677Т гена МТНFR в группе мужчин без инсульта и в группе с инсультом (МИ)





# Частоты генотипов полиморфизма С677Т гена МТНFR в контроле и в группе с ВПС



# Полиморфизм С677Т гена МТНFR и ВПС

- **Нарушения проводимости по ЭКГ до операции у носителей генотипа С677С выявляются реже, чем у носителей двух других генотипов (ОШ 0,37; 95 % доверительный интервал ДИ 0,16–0,86;  $p = 0,009$ ).**
- **Частота носителей генотипа 677ТТ в 2 раза выше в группе детей, у которых восстановление сердечной деятельности после операции происходило через атриовентрикулярную блокаду или через фибрилляцию, по сравнению с группой со спонтанным восстановлением сердечной деятельности ( $p = 0,01$ ).**

# ДНТ и дефицит фолиевой кислоты

**1964 г.**, журнал «Lancet» опубликовал результаты исследования, проводившегося в Ливерпуле, в котором из 98 женщин, родивших детей с дефектами центральной нервной системы, у 54 было установлено нарушение метаболизма фолиевой кислоты.

**1976 г.** Smithells предложил, что **дефицит фолиевой кислоты** был причиной **дефектов нервной трубки (ДНТ)**, так как женщины с младенцами ДНТ имели низкое содержание фолиевой кислоты в крови. Позже, он доказал, что **прием витаминных добавок с фолиевой кислотой до зачатия снижает повторение ДНТ.**

# ВПС и фолиевая кислота

- HCCSCA, 1980–1996 годы, 22 843 случая с врожденными аномалиями и 38 151 контрольная группа населения без каких-либо ВПС, в том числе 5395 контролей и 3567 живорожденных с различными ВПС.
- **Значительное снижение частоты случаев у детей, рожденных от матерей, которые принимали высокие дозы фолиевой кислоты в критические периоды развития ВПС**
  - ДМЖП ОШ 0,57 (95% ДИ 0,45-0,73),
  - Тетрада Фалло ОШ 0,53 (95% ДИ 0,17-0,94),
  - Транспозиция магистральных артерий ОШ 0,47 (95% ДИ 0,26–0,86)
  - ДМПП ОШ 0,63, (95% ДИ 0,40–0,98).

# Профилактика АГ и преэклампсии поливитаминами с фолиевой кислотой

- 1 276 063 беременных, из которых 78 105 случаев гестационной гипертензии и 44 608 случаев преэклампсии.
- Добавление поливитаминов, содержащих фолиевую кислоту, может предотвратить гестационную гипертензию (OR = 0,57, 95% ДИ: 0,43–0,76, P <0,001) и преэклампсию (OR = 0,64, 95% ДИ: 0,48–0,84, P = 0,001).

# Сывороточной гомоцистеин и ИБС мета-анализ

- 75 исследований, ИБС (22,068) и контроль (23,618).
- **MTHFR значимо повышенный риск ИБС при ТТ по сравнению с гомозиготами СС; Отношение шансов 1,16 (1,04-1,29) для разности гомоцистеина в 1,9 мкмоль/л (ТТ - СС).**
- **Не обнаружено значительного снижения риска ИБС от фолиевой кислоты; относительный риск 1,00 (от 0,93 до 1,08), несмотря на снижение гомоцистеина на 3,3 мкмоль/л.**
- **Значимая разница ( $p = 0,037$ ) в снижении риска между 5 исследованиями с самой низкой распространенностью антиагрегантной терапии (в среднем 60%, обычно аспирин), ОР 0,93 (0,84-1,05) и 5 исследованиями с самой высокой распространенностью (в среднем 91%), 1,09 руб. (1,00 до 1,19).**
- Несоответствующие результаты исследований MTHFR и рандомизированных исследований могут быть объяснены тем, что аспирин снижает или сводит на нет антитромбоцитарный эффект снижения уровня гомоцистеина.
- Фолиевая кислота будет играть роль в первичной профилактике ИБС, когда аспирин не принимается регулярно, но не во вторичной профилактике, когда часто используется аспирин.

# **Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации**

- Методические рекомендации (МР 2.3.1.2432-08). Приняты Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор), 18.12.2008 г.

## 4.2.2.1.1.7. Фолаты

- Фолаты в качестве кофермента участвуют в метаболизме нуклеиновых и аминокислот.
- Дефицит фолатов ведет к нарушению синтеза нуклеиновых кислот и белка, следствием чего является торможение роста и деления клеток, особенно в быстро пролифелирующих тканях: костный мозг, эпителий кишечника и др.
- Недостаточное потребление фолата во время беременности является одной из причин недоношенности, гипотрофии, врожденных уродств и нарушений развития ребенка.
- Показана выраженная связь между уровнем фолата, гомоцистеина и риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.



## 4.2.2.1.1.7. Фолаты

- Среднее потребление в разных странах 210-400 мкг/сутки.
- Установленный уровень потребности в разных странах - 150-400 мкг/сутки.
- Верхний допустимый уровень потребления – 1000 мкг/сутки.
- Уточненная физиологическая потребность для взрослых - 400 мкг/сутки.
- Физиологическая потребность для детей - от 50 до 400 мкг/сутки.

# Избыточное потребление фолиевой кислоты

- Избыточное потребление фолиевой кислоты в виде фармакологических препаратов в дозах 5000 мкг в 1 таб., назначение фолиевой кислоты по 1000 мкг по 3 – 6 таблеток в сутки.
- Выраженный избыток фолиевой кислоты (превышение суточной потребности в 5 – 10 раз и более) **может приводить к сверхактивному делению клеток и снижать противоонкологический иммунитет.**

# Повышенные дозы фолиевой кислоты обоснованы

- Компенсация фолат-дефицита после химиотерапии антифолиевыми препаратами.
- Глубокий гиповитаминоз и авитаминоз фолиевой кислоты
- Гипергомоцистеинемия
- Алкоголизм
- Нарушения всасывания в ЖКТ

# Доказано

- Адекватный приём фолиевой кислоты обеспечивает физиологическое деление и нормальный рост клеток, её уровень в организме должен быть оптимальным – необходимым и достаточным.



# Заключение

- Профилактика ФК должна быть первичной, длительной
- Лучше в составе поливитаминов
  - выше эффект
  - меньше вероятность превышения дозы
- Особенно важна
  - при дефиците ФК в рационе
  - для носителей генотипов, снижающих усвоение ФК, активность ферментов и т.п.

**Благодарю за внимание**