

УДК: 575.224.2+618.33:616.12-007-053.1+577.164.17

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2019.02.031>

## РОЗПОДІЛ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ ФОЛАТНОГО ОБМІНУ У ЖІНОК З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ У ПЛОДА

*Шаргородська Є.Б., Макух Г.В., Чорна Л.Б., Єфіменко О.К., Акоюн Г.Р.*

*ДУ "Інститут спадкової патології НАМН України", м. Львів, Україна (директор - д.м.н. проф. Гнатейко О.З.)*

### Реферат

**Мета.** Визначення ролі материнського генотипу локусів *rs1801133* та *rs1801131* гена *MTHFR* та *rs2236225* гена *MTHFD1* в показнику ризику виникнення вроджених вад серця у нащадків.

**Матеріал і методи.** Основну групу склали 42 жінки, у яких діагностовано вроджену ваду серця плоду та його великих судин. До контрольної групи увійшли 85 жінок, які народили здорових дітей, без ускладненого генетичного та акушерського анамнезу. Для проведення дослідження використовували метод полімеразної ланцюгової реакції, термостабільну *Taq* полімеразу олігонуклеотидні праймери та ендонуклеази рестрикції (*Thermo Fisher Scientific*, США). Для аналізу поліморфних локусів *MTHFR 677C>T* *MTHFR 1298A>C* та *MTHFD1 1958G>A* застосовували метод поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів.

**Результати й обговорення.** За результатами генетичного тестування і статистичних розрахунків встановлено розподіл генотипів та алелів поліморфних локусів генів *MTHFR* та *MTHFD1* у порівнянні з групою контролю. Встановлено, що в групі жінок з вродженими вадами плоду була значно вищою як частота мінорного *T* алеля поліморфного локусу *677 C>T* гена *MTHFR* (*rs1801133*), так і частота генотипу *TT* ( $p<0,05$ ). Встановлено, що для жінок носіїв генотипу *TT* ризик народити дитину з вродженими вадами серцево-судинної системи зростає у 2 рази ( $p<0,05$ ). Для двох інших досліджуваних поліморфних локусів *rs1801131* гена *MTHFR* та *rs2236225* гена *MTHFD1* не було виявлено вірогідної асоціації з ризиком виникнення вроджених вад серця у плода. Вперше в когорті пацієнтів та контролю жителів України проведено молекулярно-генетичний аналіз гена *MTHFD1*. Вперше отримано дані про популяційну частоту мінорного алелю в Україні (*MAF*), яка встановлена на рівні 44%. Отримані результати свідчать про важливу роль поліморфізму *677C>T* гена *MTHFR* при формуванні вроджених вад серця.

**Висновки.** Встановлено алельний та генотиповий розподіл за локусами *677C>T* та *1298A>C* гена *MTHFR* та *1958G>A* гена *MTHFD1* у жінок з вродженими вадами розвитку серцево-судинної системи у плода. Визначено, що носійство *T* алеля поліморфного варіанта *677C>T* гена *MTHFR* у жінки підвищує в 2 рази ризик вродженої патології серцево-судинної системи у плода. Гомозиготний *TT* і гетерозиготний генотип *CT* поліморфного варіанта *С677Т* гена *MTHFR* у жінки є генетичним фактором підвищеного ризику формування вроджених вад серця у потомства. Для вдосконалення сис-

теми профілактики і ранньої діагностики вроджених вад серця, ефективного медико-генетичного консультування та прогнозування здорового потомства, пропонується включити визначення генотипу локусу *677C>T* гена *MTHFR* у вагітних жінок з ризиком патології системи кровообігу плоду та обов'язково проводити периконцепційну профілактику фолієвою кислотою.

**Ключові слова:** вроджені вади серця, вроджені дефекти, гени фолатного циклу

### Abstract

POLYMORPHISMS IN GENES INVOLVED IN FOLATE METABOLISM AS MATERNAL RISK FACTORS FOR CONGENITAL HEART DISEASES OF THE FETUS

SHARHORODSKA Y.B., MAKUKH H.V., CHORNA L.B., YEFIMENKO O.K., AKOPYAN H.R. SI "Institute of Hereditary Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine

**Aim of the study** was to determine the role of maternal genotype of the *rs1801133* and *rs1801131* loci of the *MTHFR* gene and *rs2236225* of the *MTHFD1* gene as the risk factor of congenital heart defects (CHD) in offspring.

**Materials and Methods.** The main group consisted of 42 women who gave birth to fetuses with congenital defects of the heart and its large vessels. The control group included 85 women who had healthy children without a complicated genetic and obstetric history. The study used the polymerase chain reaction method, with thermostable *Taq* polymerase oligonucleotide primers and restriction endonuclease (*Thermo Fisher Scientific*, USA). For the analysis of *MTHFR 677C>T* *MTHFR 1298A>C* and *MTHFD1 1958G>A* polymorphic loci, the RFLP method (restriction fragment length polymorphism) was used.

**Results and Discussion.** According to the results of genetic testing and statistical calculations, the distribution of the genotypes and alleles of the polymorphic loci of *MTHFR* and *MTHFD1* genes were compared with the control group. It was found that in the main group the frequency of the minor *T* allele of the polymorphic locus *677 C>T* of the *MTHFR* gene (*rs1801133*) and the frequency of the *TT* genotype ( $p<0.05$ ) were significantly higher. It was found that in women with *TT* genotype, the risk of having a baby with congenital heart defects increases twice ( $p<0.05$ ). For the other two polymorphic loci of the *rs1801131MTHFR* gene and *rs2236225* of the *MTHFD1* gene, no significant association was found with

the risk of CHD of the fetus.

**Conclusions.** According to the results of genetic testing, allelic and genotypic distribution at the loci of 677 C>T and 1298 A>C of the MTHFR gene and 1958G>A of the MTHFD1 gene in women with congenital heart defects of the fetus was established. It was found that the carrying of the T allele of polymorphic variant 677 C> T of the MTHFR gene in a woman doubles the risk of congenital heart defects of the fetus. Homozygous TT and the heterozygous CT genotype of the polymorphic variant C677T of the MTHFR gene in a woman are genetic factors for increased risk of congenital heart defects formation in offspring. To improve the system of preconception prevention and early diagnostics of congenital heart defects, effective medical genetic counseling and prediction of healthy offspring, it is proposed to include the determination of the genotype of the locus 677 C>T gene MTHFR of pregnant women as a risk of congenital heart defects of the fetus, as well as mandatory folic acid supplementation for prevention during the periconception period.

**Keywords:** congenital heart defects, birth defects, folate cycle genes

## Вступ

Вроджена патологія в Україні, як і в інших багатьох країнах світу, за своїм значенням у загальній захворюваності дитячого населення виходить сьогодні на перші місця, рівень захворюваності вродженими вадами розвитку (ВВР) серед немовлят збільшився майже в три рази [18, 23].

Вроджені вади серця (ВВС) займають одне з провідних місць в структурі вроджених вад розвитку. Частота ВВС у різних країнах світу сягає від 2,4 до 14,2 на 1000 новонароджених, проте з урахуванням більш високої ante- і інтранатальної смертності, серед живо народжених число пацієнтів з різними варіантами ВВС складає 0,7-1,2% [16,19]. За даними ВООЗ, вроджені вади серця складають до 30% серед усіх ВВР та займають перше місце серед захворювань, що призводять до перинатальної смертності та ранньої інвалідизації населення [16].

У близько 8% випадків причиною виникнення ВВС є хромосомна або моногенна патологія, ще 3-5% мають екзогенне походження, в переважній більшості випадків (близько 90%) ВВС виникають спорадично і мають мультифакторну та полігенну етіологію [1, 22, 31].

Багато аспектів етіології та патогенезу цієї патології недостатньо вивчені, проте відзначається ряд етіологічних передумов, однією з яких є дослідження поліморфних варіантів генів фолатного обміну. За даними досліджень, дефіцит чи порушення засвоєння активного фолату у вагітної жінки сприяє накопиченню гомоцистеїну і нестачі метіоніну, що на ранніх стадіях ембріонального розвитку може порушувати швидкість поділу клітин та клітинну міграцію, підвищуючи ризик виникнення найбільш важких ВВР. Дефіцит засвоєння фолатів в організмі жінки є доведеним етіологічним чинником ВВР невральної трубки [6, 8, 23]. Близькість патогенетичних механізмів ембріонального розвитку нервової і серцево-судинної систем дозволяє припустити можливість подібного впливу на формування вад серця і судин [16].

Окремо слід виділити варіант R653Q (1958G>A) гена MTHFD1, для мінорного алеля якого на модельних тваринах показана асоціація з підвищеним ризиком ВВС [23].

При дослідженні внеску алельних варіантів генів фолатного циклу в генетичну схильність до різних патологій, нами було відібрано локуси rs1801133 та rs1801131 гена MTHFR та rs2236225 гена MTHFD1, для яких підтверджено зміни функціональної активності, стабільності або кількості відповідних ферментів [9, 17, 20, 23].

Метою нашого дослідження було визначення ролі материнського генотипу локусів rs1801133 та rs1801131 гена MTHFR та rs2236225 гена MTHFD1 в показнику ризику виникнення вроджених вад серця у нащадків.

## Матеріал і методи

Формування груп жінок проводилось у ДУ "Інститут спадкової патології НАМНУ" за програмою медико-генетичного консультування вагітних жінок з виявленими вадами серця плоду, діагностованих пренатально [24]. Основну групу склали 42 жінки, у яких діагностовано ВВР серця плоду та його великих судин. До контрольної групи увійшли 85 жінок, які народили здорових дітей, без

ускладненого генетичного та акушерського анамнезу. Усі особи, які брали участь у дослідженні, були мешканцями західноукраїнського регіону та надали інформовану згоду для участі у дослідженні.

Проводили виділення та очистку ДНК із лейкоцитів венозної крові 127 жінок методом висолювання [12,14]. На подальших етапах дослідження здійснювали ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro*, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Використовували термостабільну Taq полімерази олігонуклеотидні праймери та ендонуклеази рестрикції (Thermo Fisher Scientific, США). Для аналізу поліморфних локусів MTHFR 677C>T MTHFR 1298A>C та MTHFD1 1958G>A застосовували метод ПДРФ (поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів) [27]. Отримані результати обробляли за допомогою методів варіаційної статистики, прийнятими та рекомендованими для обробки результатів молекулярно-генетичних досліджень. Частоти алелів були розраховані для кожного генотипу, а відмінності у частоті алелів між дослідною і контрольною

групами визначали за допомогою тесту хі-квадрат. Відносний ризик визначали за величиною співвідношення шансів (OR-OddsRatio) при 95% довірчому інтервалі. Перевірку статистичних гіпотез проводили на рівні значущості  $p \leq 0,05$ .

### Результати і обговорення

У дослідженні проведено вивчення асоціації між поліморфними варіантами генів, що кодують ферменти метаболізму фолату, і ризиком народження дитини з ВВР серцево-судинної системи. Досліджувались три поліморфних варіанти, які кодують 5,10-метилентетрагідрофолат редуктазу (677C>T та 1298A>C гена MTHFR) та метилентетрагідрофолатдегідрогеназу (1958G>A гену MTHFD1). За результатами генетичного тестування і статистичних розрахунків встановлено розподіл генотипів та алелів поліморфних локусів генів MTHFR та MTHFD1 у порівнянні з групою контролю (табл.1). Для кожного із поліморфних локусів, зважаючи на обмеженість даних щодо характеру взаємодії алелів, ми вважали за доцільне проведення статистичного обра-

Таблиця 1

Розподіл генотипів та алелів поліморфних варіантів генів фолатного обміну у жінок з ВВС плоду та у контрольній групі жінок

Гени	Генотип	Алелі	Групи жінок		$\chi^2$	p	OR	
			Основна n=42	Контрольна n=85			знач.	95% CI
MTHFR 677C>T		C	47 (56%)	120 (71%)	5.35	0.02	0.53	0.31 – 0.91
		T	37 (44%)	50 (29%)			1.89	1.1 – 3.25
		C/C	13 (31%)	43 (51%)	5.15	0.08*	0.44	0.2 – 0.96
		C/T	21 (50%)	34 (40%)			1.5*	0.71 – 3.16
		T/T	8 (19%)	8 (9%)			2.26	0.78 – 6.54
	C/T+ T/T		29 (69%)	42 (49%)	4.4	0.04*	0.44*	0.2-0.96
							2.28*	1.05-4.98
MTHFR 1298A> C		A	58 (69%)	117 (69%)	0.00	0.97	1.01	0.57 – 1.76
		C	26 (31%)	53 (31%)			0.99	0.56 – 1.74
		A/A	20(48%)	39 (46%)	0.13	0.94	1.07	0.51 – 2.25
		A/C	18 (43%)	39 (46%)			0.88	0.41 – 1.86
		C/C	4 (9%)	7(8%)			1.17	0.32 – 4.25
	A/C+C/C		22 (52%)	46 (54%)	0.03	0.85	1.07	0.51-2.25
							0.93	0.44-1.96
MTHFD 1958G> A		G	46(55%)	95 (56%)	0.03	0.87	0.96	0.56 – 1.62
		A	38 (45%)	75 (44%)			1.05	0.62 – 1.77
		G/G	11 (27%)	27 (32%)	0.89	0.64	0.76	0.33 – 1.74
		G/A	24(57%)	41 (48%)			1.43	0.68 – 3.01
		A/A	7 (16%)	17 (20%)			0.80	0.3 – 2.11
	G/A + A/A		31 (74%)	58 (68%)	0.42	0.52	0.76	0.33-1.74
							1.31	0.57-3.00

значення достовірне,  $P < 0,05$

хунку відносного ризику (OR) за рецесивною та домінантною моделями (табл.1).

Аналіз частоти генотипів локусу 677C>T гена MTHFR показав, що у жінок основної групи "дикий" генотип CC зустрічався значно рідше, ніж в контрольній групі жінок - 31% та 51%, відповідно. Частота гомозиготного генотипу TT в основній групі жінок з ВВС плоду була статистично вірогідно вищою, ніж в контрольній: 19% та 9% відповідно (p<0,05) (табл. 1). Частота мінорного алеля MTHFR 677T була значно вищою серед жінок з ВВС плоду - 44,0%, у порівнянні з контролем - 29,0% (p<0,05).

Обрахунок показника відносного ризику показав, що наявність алелю Т поліморфного локусу 677C>T гена MTHFR статистично вірогідно збільшує ризик народити дитину з ВВР серцево - судинної системи вдвічі [OR=1,89 (95% CI: 1,1-3,25), p<0,05]. При обрахунку величини відносного ризику за домінантною моделлю успадкування встановлено більш міцний асоціативний зв'язок генотипів MTHFR 677CT або MTHFR 677TT з підвищеним ризиком народження потомства з ВВС [OR=2.28 (95% CI: 1,05-4,98) P=0,04].

При аналізі розподілу генотипів поліморфного локусу 1298A>C гену MTHFR встановлено, що генотип 1298 CC зустрічався з частотою 9% у групі жінок з ВВС плоду, та

8% у контрольній групі жінок. Статистично вірогідних відмінностей щодо розподілу частот генотипів А/А та А/С даного поліморфного локусу у нашій роботі не виявлено. Частота мінорного С алеля, співпала в основній та контрольній групах, та склала 31% (табл. 1).

Наступним варіантом, який ми досліджували був локус 1958G>А гена MTHFD1. За результатами проведеного аналізу виявлено, що генотип АА зустрічався частіше у контрольній групі жінок - 20%, на противагу 16% серед жінок з ВВС плоду. Незначні відмінності виявлено у частоти генотипів АG та GG між основною та дослідною групою, проте вони мінімальні. Частота мінорного алеля А у дослідній групі, практично, не відрізнялася такої у контрольній групі і була наступною: 45% та 44%, відповідно. В результаті проведених досліджень встановлено розподіл алелів та генотипів одонуклеотидних поліморфізмів 677C>T та 1298 A>C гена MTHFR та 1958G>А гена MTHFD1 у групі жінок з ВВС у плоду та у жінок контрольної групи (рис. 1).

Таким чином, у результаті проведеного дослідження встановлено, що в групі жінок з ВВС плоду була значно вищою як частота мінорного Т алеля поліморфного локусу 677C>T гена MTHFR (rs1801133), так і частота генотипу TT (p<0,05). Встановлено, що для жінок носіїв генотипу TT ризик народити дитину з ВВР серцево-судинної системи зрос-

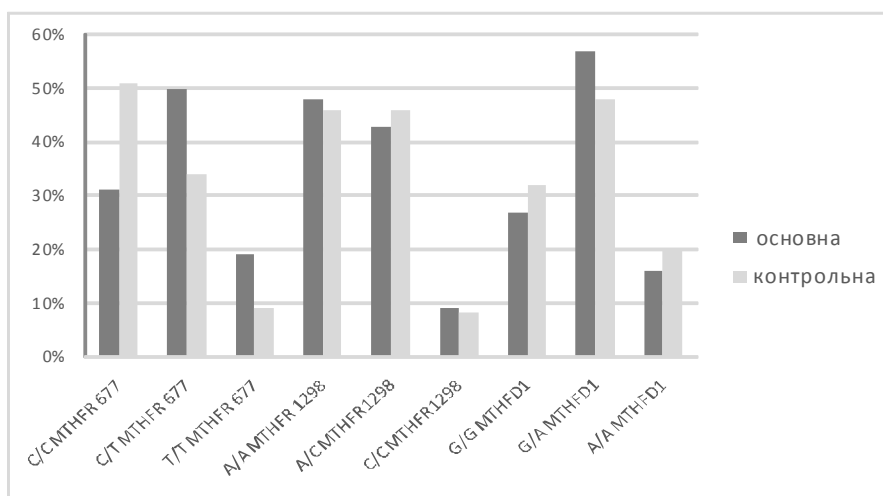


Рис. 1

Порівняння частоти генотипів rs1801133 та rs1801131 гена MTHFR та rs2236225 гена MTHFD1 у групі жінок з ВВС плоду та контролі



тає у 2 рази ( $p < 0,05$ ). Для двох інших досліджуваних поліморфних локусів rs1801131 гену MTHFR та rs2236225 гена MTHFD1 не було виявлено вірогідної асоціації з ризиком виникнення ВВС у плода.

MTHFR [MIM 236250] є ключовим ферментом фолатного циклу, який каталізує перетворення фолату в його активну форму 5-метилтетрагідрофолат. Заміна нуклеотиду цитозин (C) в позиції 677 на тимін (T) викликає заміну амінокислоти аланін на валін (p.Ala222Val) в каталітичному домені ферменту в сайті зв'язування фолату та веде до утворення термолабільної форми MTHFR. У гомозигот TT за мінорним алелем активність ферменту *in vitro* знижена на 70%, а у гетерозигот - на 35%, та на 20% підвищений рівень гомоцистеїну у крові [3, 8]. Низький рівень екзогенного фолату та дефіцит метилу *in vivo* приводить до гіпометилування ДНК, пошкодження ланцюга ДНК та аномальної експресії генів. Біосинтез пуринів та тимідилатів є фундаментальним процесом необхідним для синтезу ДНК та РНК. Тому, очевидно, що фолат-залежні реакції є життєво необхідними для ембріонального розвитку.

Велика кількість досліджень присвячено взаємозв'язку поліморфізму генів фолатного обміну з вадами розвитку плоду, зокрема, з незрощенням верхньої губи і піднебіння, а також з дефектами нервової трубки (аненцефалія, spina bifida) [4, 29]. Проте, обмеженими є дані щодо їх ролі про виникненні ВВС та його великих судин у плода. Припускають, що згадані вроджені вади нервової трубки мають спільні риси етіопатогенезу з ВВС. Під час ембріогенезу кістки, хрящі та сполучна тканина обличчя формуються із клітин нервового гребня. Частина цих клітин мігрує з дорзальної сторони нервової трубки для участі у розвитку серця. Дефіцит цих клітин асоціюється з формуванням певних вад серцево-судинної системи, зокрема, з відсутністю аортолегеневої перетинки та аномальною орієнтацією магістральних судин. У дослідженнях нейрон-епітеліальних клітин *in vitro* показано, що гомоцистеїн індукуює підвищену

проліферацію та надлишкову міграцію із нервової трубки клітин майбутнього нервового гребня, порушуючи їх диференціацію [3]. Дане питання є актуальним і з точки зору прекоцепційної профілактики фолієвою кислотою, для якої доведено зниження частоти вад нервової трубки у плода. В Україні не проводиться фортифікація продуктів, а її доцільність все ще викликає дискусії. Отримані результати вказують на вплив генетичних особливостей функціонування ензиматичної системи обміну фолатів у матері на показник ризику виникнення ВВС у плода. Тому, припускаємо й наявність позитивного впливу прийому фолієвої кислоти жінкою до і під час вагітності на зменшення частоти ВВС у нащадків. Дане припущення є дискусійним у літературі і потребує подальшого вивчення [3, 5].

Слід відмітити, що на противагу дослідженню алельного поліморфізму гена MTHFR, молекулярно-генетичний аналіз гена MTHFD1 проведено вперше в когорті пацієнтів та контролю жителів України. Підставою включення цього одонуклеотидного поліморфізму в панель дослідження були дані про його дані про участь у порушеннях фолатного циклу та вплив на виникнення вроджених вад розвитку [30]. Також, вперше отримано дані про популяційну частоту мінорного алелю в Україні (MAF), яка встановлена на рівні 44%.

Існують значні відмінності у частотах генотипів між різними популяціями та етнічними групами, що зумовлює актуальність проведення дослідження даних поліморфних локусів. Найбільш досліджуваним є локус 677C>T гена MTHFR, і його асоціативний зв'язок залежить від етнічної приналежності особи, оскільки частота алеля 677T значно варіює навіть серед європейців: від 0,19 (у жителів Великобританії) до 0,55 (у іспанців). В азіатських популяціях T алель розподіляється з частотою від 0,02 (у індонезійців) до 0,38 (у китайців). У Новому Світі алель зустрічається з частотою від 0,11 (у афроамериканців Південної Кароліни) до 0,45 (у індіанців Бразилії) [7, 19]. Порівняння розподілу генотипів

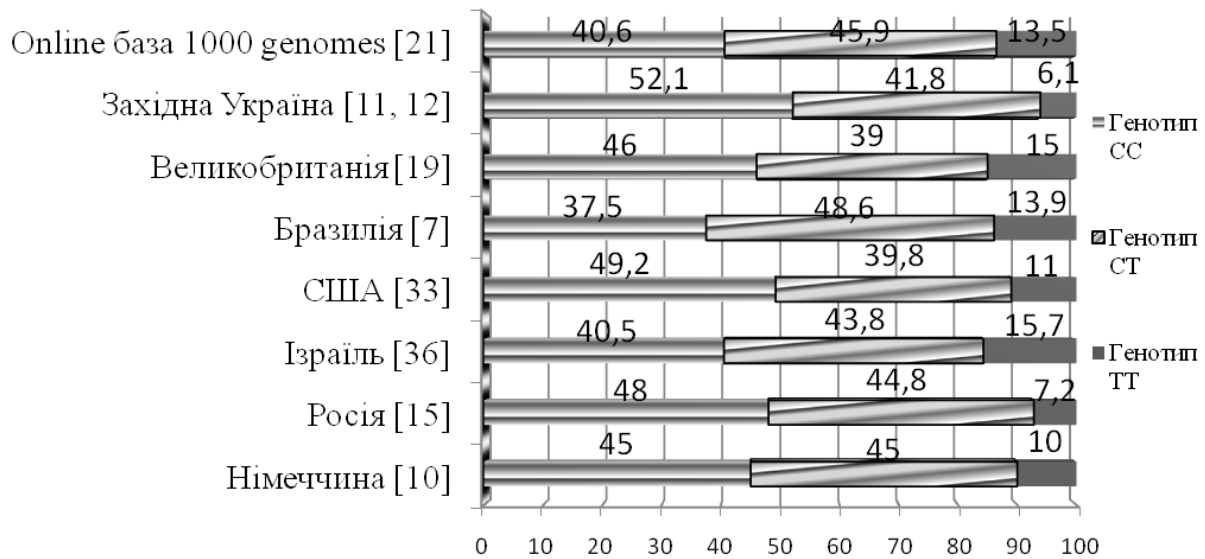


Рис. 2

Порівняння поширеності генотипів поліморфного варіанта 677C>T гена MTHFR у різних країнах світу

поліморфного варіанта 677C>T гена MTHFR у різних країнах світу представлено на рис. 2.

На сьогодні в Україні накопичено значну кількість робіт, присвячених вивченню ролі поліморфного варіанта 677C>T гена MTHFR у ризику розвитку патології мультифакторного генезу. Порівняння частоти генотипу 677 TT гену MTHFR у різних контингентах пацієнтів з України та виявлені асоціації наведено у табл. 2.

Як свідчать показники, наведені у табл. 2, встановлена вища частота генотипу 677 TT серед жінок з ВВС у плода узгоджується з даними Веропотвелян П., який виявив цей генотип у 15,4% жінок з різними ВВР плоду і тому числі серця [29]. Цікаво відмітити особливість, що виявив Веропотвелян М. зі співавт., що вища частота низько функціонального генотипу 677TT характерна для вибірок, де виявляється патологія мультифакторного генезу, а при хромосомних патологіях таких відмінностей не виявлено. Показано, що серед матерів дітей з синдромом Дауна, жінок з анембріонією, де виявлено хромосомні аберації частота 677TT генотипу була значно нижчою у порівнянні з групами без хромосомних аномалій [30]. Це може свідчити про внесок цього генотипу у виникнення вроджених вад розвитку мультифакторного генезу.

Отримані у роботі результати свідчать

про важливу етіологічну роль досліджуваного поліморфізму 677C>T гена MTHFR при формуванні ВВС, що може бути використано як прогностичний тест при медико-генетичному консультуванні. Преконцепційний прийом жінкою фолієвої кислоти в щоденній дозі від 0,8 мг до 4 мг при наявності гомо- чи гетерозиготного варіанта Т алеля локуса 677C>T гену MTHFR, генетичного фактора ризику ВВС, буде сприяти зниженню рівня ризику даної вади розвитку.

### Висновки

1. За результатами генетичного тестування встановлено алельний та генотиповий розподіл за локусами 677C>T та 1298A>C гена MTHFR та 1958G>A гена MTHFD1 у жінок з вродженими вадами серцево-судинної системи у плода.
2. Встановлено, що носійство Т алеля поліморфного варіанта 677C>T гена MTHFR у жінки підвищує у 2 рази ризик вроджених вад розвитку серцево-судинної системи у плоду. Гомозиготний TT і гетерозиготний генотип СТ поліморфного варіанту С677Т гена MTHFR у жінки, є генетичним фактором підвищеного ризику формування вроджених вад серця у потомства.
3. Для вдосконалення системи профілактики і ранньої діагностики вродженої патології серця, ефективного медико-генетичного консультування

Таблиця 2

Частоти генотипу 677 TT гена MTHFR у різних континентах пацієнтів з України

Дослідна група	Величина вибірки, (n)	Частота генотипу MTHFR677 TT, (%)	P	Посилання
Жінки з ВВС плоду	42	19,0	<0,05	Дане дослідження
Жінки з ВВР плоду	26	15,4	-	Веропотвелян .П. та ін. 2011,[29]
Жінки з невиношуванням вагітності	84	38,9	<0,05	Венцківська І.Б. та ін, 2015, [28 ]
Жінки з невиношуванням вагітності	192	9,6	-	Веропотвелян П.Н. та ін. 2011, [29 ]
Жінки з завмерлою вагітністю	132	9,6	-	Веропотвелян .П. та ін. 2011,[29]
Матеріал хоріону (завмерла вагітність)	132	9,0	-	Веропотвелян .П. та ін. 2011,[29]
Матеріал ембріонів завмерлих вагітностей без хромосомної патології (ХП)	91	8,9	-	Веропотвелян М. та ін., 2014 [30]
Матеріал ембріонів завмерлих вагітностей з ХП	132	7,6	-	ВеропотвелянМ. та ін., 2014 [30]
Жінки з анебріонією з ХП	43	5,7	-	Веропотвелян М. та ін., 2014 [30]
Жінки з анебріонією без ХП	26	11,1	-	ВеропотвелянМ. та ін., 2014 [30]
Пацієнти з репродуктивними втратами з різних регіонів України	659 <sup>1</sup>	12,3	>0,05	Росоха З.І. та ін., 2018, [21]
Діти і з щілинами верхньої губи	33	12,0	>0,05	Чорна Л.Б та ін., 2011, [4]
Матеріал дітей з щілинами верхньої губи	27	8,0	>0,05	Чорна Л.Б та ін., 2011, [4]
Жінки з навиковим невиношуванням Західноукраїнського регіону	84	14,0	>0,05	Макух Г.В. та ін., 2012, [12,13 ]
Вагітні жінки з преєклампсією важкого ступеню	55	9,9	>0,05	Сфіменко О.К., 2013, [34 ]
Пацієнти з антифосфоліпідним синдромом	82	15,9	>0,05	Шевчук С. В. та ін., 2015, [26 ]
Діти з ішемічним ураженням мозку	47	19,2	0,033	Смутьська Н.О. ті ін., 2014, [25]
Діти з ревматоїдним артритом	27	10,0	<0,05	Романкевич І. В.,2016, [20]
Пацієнти з розладами репаративного остеогенезу	27	25,0	>0,05	Безсмертний Ю.О., 2013, [2 ]
Чоловіки зі зниженою репродуктивною функцією	136	12,0	>0,05	Жилкова Е. С. Та ін., 2015, [35]

<sup>1</sup> - Online бази 1000 genomes

та прогнозування здорового потомства, пропонується включити визначення генотипу локусу 677C>T гена MTHFR у вагітних жінок з ризиком патології системи кровообігу плоду та обов'язково проводити периконцепційну профілактику фолієвою кислотою.

## Література

1. Abigail S. Carey, Bruce D. Gelb. Molecular Genetics of Congenital Heart Disease. First Online: 28 December. Molecular Genetic Pathology.2012: 591-605. DOI[https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4800-6\\_22](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4800-6_22).
2. Bezsmertnyi Yu.O. Pharmacological correction of disorders of reparative osteogenesis in hyperhomocysteinemia and associated conditions. Zhurnal Travma. 2013.14, 5. Ukrainian. (Безсмертний Ю.О. Фармакологічна корекція розладів репаративного остеогенезу при гіпергомоцистеїнемії та асоційованих станах. Журнал Травма. 2013.14; 5. <http://www.mif-ua.com/archive/article/37457>).
3. Cai, B, Zhang, T, Zhong, R, Zou L, Zhu B, Chen Wetall. Genetic variant in MTRR, but not MTR, is associated with risk of congenital heart disease: an integrated meta-analysis. PLoS ONE. 2014; 9: 89609. doi: 10.1371/journal.pone.0089609.
4. Chorna L.B, Akopian H.R., Makukh H.V., Fedoryk I.M. Allelic polymorphism of MTHFR, MTRTA MTRR genes in patients with cleft lip and / or palate and in their mothers. Tsytolohiia i henetyka. 2011. 3:51-56. Ukrainian. (Чорна Л.Б, Акоюн Г.Р., Макух Г.В., Федорик І.М. Алейний поліморфізм генів MTHFR, MTRTA MTRR у пацієнтів із щілинами верхньої губи та/або піднебіння і у їхніх матерів. Цитологія і генетика. 2011. 3:51-56).
5. Christensen KE, Deng L, Bahous RH, Jerome-Majewska LA, Rozen R. MTHFD1 formyl tetrahydrofolate synthetase deficiency, a model for the MTHFD1 R653Q variant, leads to congenital heart defects in mice. Birth Defects Res A Clin. Mol. Teratol.. 2015 Dec;103(12):1031-8. doi: 10.1002/bdra.23451. Epub 2015 Sep 26.
6. Czeizel AE, Dudas I, Vereczkey A, Banhidy F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. Nutrients. 2013; 5(11): 4760-4775. doi: 10.3390/nu5114760.
7. ELS de Lima, VC da Silva, HDA da Silva, AM Bezerra, VLL de Moraes, AL de Moraes et al. MTR polymorphic variant A2756G and retinoblastoma risk in Brazilian children. Pediatr Blood Cancer. 2010. 54: 904-908.

8. Fakhira HN, Aga SS, Bashi AG.. Folate: Metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. *Gene*. 2014; 533(1): 11-20.
9. Fedota AM, Ryzhko PP, Roshcheniuk LV, Vorontsov VM, Solodiankyn AS. C677T polymorphism of the MTHFR gene in psoriasis patients. *Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu imeni V. N. Karazina. Seriya: Biologiya*. 2010. 12; 920: 37-41. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/VKhb\\_2010\\_920\\_12\\_7](http://nbuv.gov.ua/UJRN/VKhb_2010_920_12_7) Ukrainian. (Федота А.М., Рижко П.П., Рощенюк Л.В., Воронцов ВМ, Солодянкин АС. Поліморфізм С677Т гена МТНFR у больних псоріазом. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія: Біологія. 2010. 12;920:37-41. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/VKhb\\_2010\\_920\\_12\\_7](http://nbuv.gov.ua/UJRN/VKhb_2010_920_12_7)).
10. Kurzwelly D, Knop S, Guenther M, Loeffler J, Korfel A, Thiel E, et al Genetic variants of folate and methionine metabolism and PCNSL incidence in a German patient population. *JNeurooncol*. 2010;100(2):187-192. doi: 10.1007/s11060-010-0154-4.
11. Makukh HV, Zastavna DV, TyrkusMYa, Tretiak BI, Chorna LB. Method of DNA extraction from leukocytes of peripheral blood. Pat. 32044 UA, МПК G01N33/49 (2006.01)..(Pat. 32044 UA, МПК G01N33/49 (2006.01) Ukrainian (Макух Г.В., Заставна Д.В., Тиркус М.Я., Третяк Б.І., Чорна Л.Б. Спосіб виділення ДНК з лейкоцитів периферійної крові / Заявник Державна установа "Інститут спадкової патології" АМН України. № у 200801896; заявл. 14.02.2008; опубл. 25.04.2008; Бюл. № 8).
12. Makukh HV, Zastavna DV, Chorna LB, Tretiak BI, Zahaniach YaIu, Hnateiko OZ. Search for genetic markers that increase the risk of unauthorized abortion. *Tavricheskyi medyko-byolohycheskyi vestnyk*. 2012. 15; 2, 1 (58): 210-213. Ukrainian ( Макух ГВ, Заставна ДВ, Чорна ЛБ, Третяк БІ, Заганяч ЯЮ, Гнатейко ОЗ. Пошук генетичних маркерів, що збільшують ризик самовільного аборту. Таврический медико-биологический вестник. 2012. 15; 2, 1 (58): 210-213. <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/56474>).
13. Makukh HV. Mutations inherited as genetic burden: frequency, phenotypic associations, diagnosis.: avtoref. dys. d-rabiol. nauk: 03.00.15. K., 2012. 39 p. Ukrainian (Макух Г.В. Мутації, що успадковуються як генетичний тягар: частота, фенотипові асоціації, діагностика: автореф. дис. ... д-ра біол. наук: 03.00.15. K., 2012. 39 с.)
14. Maniatis T., Frich E., Sembruk ZH . Molecular cloning. M: Mir.1984. - 480p. Russian. (Маниатис Т., Фрич Е., Сэмбрук Ж. Молекулярное клонирование. М: Мир. 1984 - 480 с.)
15. Mashkyna EV, Myktadova AV, Kovalenko KA, Shkurat TP. Folate cycle gene polymorphism and predisposition to cardiovascular disease among Rostov-on-Don schoolchildren. *Izvestiya vysshih uchebnyh zavedenij. Severo-Kavkazskij region. Estestvennye nauki*.2011. 2:41-43. Russian (Машкина Е.В., Миктадова А.В., Коваленко К. А., Шкурят Т. П. Поліморфізм генів фолатного циклу і передрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям среди школьников Ростова-на-Дону. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки.2011. 2:41-43).
16. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133(4): 38-360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
17. Nekhanevych O. B., Abramov V.V. The risk of sudden death in sports in individuals with evidence of connective tissue dysplas (literature review). *Medychni perspektyvy*. 2013; 18, 1: 4-8. Ukrainian. (Неханевич О. Б., Абрамов В.В. Ризик раптової смерті в спорті у осіб з ознаками дисплазії сполучної тканини (огляд літератури). Медичні перспективи. 2013; 18, 1: 4-8).
18. Protsiuk OV, Lynchak OV, Syzonenko OV, Pokanevych TM. Congenital malformations of blood circulation among newborns. *Voprosy ukladnoy pediatrii*.2013; 8(3): 8-12. Ukrainian. (Процюк О.В., Линчак О.В., Сизоненко О.В., Поканевич Т.М. Врожденные пороки кровообращения среди новорожденных. Вопросы практической педиатрии. 2013; 8(3): 8-12).
19. Relton CL, Wilding CS, Pearce MS, Laffling AJ, Jonas PA, Lynch SA. et al. Gene-gene interaction in folate-related genes and risk of neural tube defects in a UK population. *Med. Genet*. 2004. 41: 256 - 260.
20. Романкевич І. В. Дослідження рівня гомоцистеїну та С677Т поліморфізму гену 5,10-метилентетрагідрофолатредуктази у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. <https://www.researchgate.net/publication/299478361>.
21. Rossokha ZI, Kyriachenko SP, Horovenko NH. Comparative evaluation of genetic risk models of reproductive disorders caused by MTHFR, MTRR, MTR1 gene polymorphism. *Medychni perspektyvy*. 2018. XXIII; 2: 85-91. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2.133943>. Ukrainian (Росоха З.І., Кир'яченко С.П., Горovenko Н.Г. Порівняльна оцінка моделей генетичного ризику репродуктивних розладів, зумовлених поліморфізмом генів МТНFR, МТRR, МТR1. Медичні перспективи. 2018. XXIII; 2: 85-91. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2.133943>).
22. Rossberg N., Stangl K., Stangl V. Pregnancy and cardiovascular risk: A review focused on women with heart disease undergoing fertility treatment. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 17: 56 -623.
23. Ratan SK, Rattan KN, Pandey RM, Singhal S, Kharab S, Bala M, et al. Evaluation of the levels of folate, vitamin B12, homocysteine and fluoride in the parents and the



- affected neonates with neural tube defect and their matched controls. *PediatrSurgInt*.2008; 24: 803-808.
24. Sharhorodska Ye., Helner N., Prokopchuk N., Makukh H. Medical Genetic Counseling of Women with Congenital Heart Diseases of Fetus. *EUREKA: Health Sciences*. 2019. 1: 39-47.
  25. Smulska NO, Kyr'iachenko SP, Horovenko NH, Zozulia IS. Association of polymorphic variants of genes MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTRR (A66G), FV (G1691A), FII (G20210A), ACE (I / D) and their combinations at risk of childhood ischemic stroke. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2014. 3 (101); V/V. [Ihttps://www.umj.com.ua/article/75622](https://www.umj.com.ua/article/75622). Ukrainian. (Смульська Н.О., Кир'яченко С.П., Горovenko Н.Г., Зозуля І.С. Асоціація поліморфних варіантів генів МТНFR (С677Т), МТНFR (А1298С), МТRR (А66G), FV (G1691A), FII (G20210A), ACE (I/D) та їх комбінацій у ризику розвитку ішемічного інсульту в дитячому віці. *Український медичний часопис*. 2014. 3 (101); V/V [Ihttps://www.umj.com.ua/article/75622](https://www.umj.com.ua/article/75622)).
  26. Shevchuk SV, Kuvikova IP. Polymorphism of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene in patients with antiphospholipid syndrome, association with hyperhomocysteinemia, vitamin deficiency, and vascular injury *Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal*. 2015. 3: 67-72. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Urj\\_2015\\_3\\_15](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Urj_2015_3_15). Ukrainian. (Шевчук С. В., Кувікова І.П. Поліморфізм гена 5,10-метилентетрагідрофолат редуктази С677Т у пацієнтів із антифосфоліпідним синдромом, зв'язок із гіпергомоцистеїнемією, вітамінною недостатністю та ураженням судин. *Український ревматологічний журнал*. 2015. 3: 67-72. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Urj\\_2015\\_3\\_15](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Urj_2015_3_15)).
  27. Van der Put NM, Gabreels F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural tube defects? *Amer. J. Hum. Genet*. 1998; 62: 1044-1051.
  28. Ventskivska IB, Proshchenko OM, Zahorodnia OS. Prediction of pregnancy miscarriage in combination of genetically determined thrombophilia and antiphospholipid syndrome. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2015. 1(97): 83-86. Ukrainian (Венцківська І.Б., Прощенко О.М., Загородня О.С. Прогнозування невиношування вагітності при поєднанні генетично детермінованої тромбофілії й антифосфоліпідного синдрому. *Здоров'я жінки*. 2015. 1(97): 83-86).
  29. Veropotvelian PN, Veropotvelian NP, Pohuliai YuS. Hyperhomocysteinemia and pregnancy. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2011. 9(65): 87-90. Ukrainian. (Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Погуляй Ю.С. Гіпергомоцистеїнемія і вагітність. *Здоров'я жінки*, 2011. 9(65): 87-90).
  30. Veropotvelian NP, Kodunov LO, Pohuliai YuS. The folate cycle and the C677T MTHFR polymorphism are the keys to understanding the causes of aneuploidy. *Zdorov' ezhenshchiny*. 2014.10:89-93. Ukrainian. (Веропотвелян Н. П., Кодунов Л.О., Погуляй Ю.С. Фолатний цикл і поліморфізм С677Т МТНFR - ключ к пониманию причин возникновения анеуплоидии. *Здоров'я жінки*. 2014.10:89-93. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh\\_2014\\_10\\_23](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2014_10_23)).
  31. Veropotvelian PN, Cekhmistrenko IS, Veropotvelian NP, Glamazda AI. A modern approach to the conservation of reproductive potential. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2015; 9: 94-97. Ukrainian. (Веропотвелян П. Н., Цехмистренко І. С., Веропотвелян Н. П., Гламазда А. І. Современный подход к сохранению репродуктивного потенциала. *Здоров'я жінки*. 2015; 9: 94-97).
  32. Wei J, Minissian M, BaireyMerz CN. Pregnancy outcomes, reproductive history and cardiovascular disease risk in women: What do we know now and what is needed? *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 17: 1860-1862.
  33. Yang QH, Botto LD, Gallagher M, Friedman JM, Sanders CL, Koontz D. Prevalence and effects of gene-gene and gene-nutrient interactions on serum folate and serum total homocysteine concentrations in the US: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey DNA Bank; *Am J. Clinical Nutrition*. 2008. 8: 232-246.
  34. Yefimenko O.K. Genetic forms of thrombophilia in the genesis of preeclampsia of pregnant women in Lviv region. *dys. ...kand. med. nauk: 14.01.01/ Lv. nats.med. univ. L., 2013- 131p*. Ukrainian. (Єфіменко О.К. (2013). Генетичні форми тромбофілії в генезі преєклампсії вагітних у Львівській області: дис.канд. мед. наук: 14.01.01/ Льв. нац.мед. унів. Л., 2013- 131с.).
  35. Zhylkova ES, Sotnyk NN, Feskov AM, Fedota AM. Analysis of polymorphic variants of MTHFR (C677T, A1298C) and MTRR (A66G) genes in men with reduced reproductive function. *Vestni kproblem biologii i medicyny*. 2015; 4; 2 (125): 253-258. (Жилкова Е. С., Сотник Н. Н., Феськов А. М., Федота А. М. Анализ полиморфных вариантов генов МТНFR (С677Т, А1298С) и МТRR (А66G) у мужчин со сниженной репродуктивной функцией. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2015; 4; 2 (125): 253-258).
  36. Zoosmann Diskin A, Gazit E, Peleg L, Shohat M. Thrombophilic polymorphisms in Israel. *Blood Cells Molecules Diseases*. 2008. 4: 230 - 233.