

Нурматова Х.Т.

студент

Международный университет Кимё

Узбекистан г.Ташкент

Дон А.Н., к.м.н.,

доцент

Ташкентский государственный медицинский университет

Узбекистан г.Ташкент

**ПЕРИКОНЦЕПЦИОННЫЙ ПРИЁМ ФОЛАТОВ КАК ФАКТОР
СНИЖЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ВРОЖДЁННЫХ РАСЩЕЛИН
ГУБЫ И НЁБА У ПЛОДА: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ
МЕЖДУНАРОДНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Аннотация: Врождённые расщелины губы и нёба (ВРГН) остаются одной из актуальных медико-социальных проблем, требующих эффективных профилактических стратегий. Одним из факторов, способных снизить риск их возникновения, рассматривается периконцепционный приём фолиевой кислоты, однако данные исследований по этому вопросу остаются противоречивыми. В представленном обзоре проведён сравнительный анализ международных работ, посвящённых взаимосвязи дефицита фолатов, генетических полиморфизмов, влияющих на их метаболизм, и частоты ВРГН. Особое внимание уделено роли полиморфизмов гена MTHFR и их взаимодействию с нутритивным статусом матери. Полученные данные подтверждают значимость фолиевой кислоты в профилактике ВРГН, при этом подчёркивается необходимость проведения локальных исследований в странах с высокой распространённостью данной патологии, включая Узбекистан.

Ключевые слова: врождённые расщелины губы и нёба, фолиевая кислота, профилактика врождённых пороков, MTHFR, генетические полиморфизмы, нутритивный дефицит

PERICONCEPTIONAL FOLATE INTAKE AS A RISK REDUCTION FACTOR FOR CONGENITAL CLEFT LIP AND PALATE IN THE FETUS: A COMPARATIVE ANALYSIS OF INTERNATIONAL STUDIES

Abstract: Congenital cleft lip and palate (CL/P) remains one of the urgent medical and social problems requiring effective preventive strategies. Periconceptional intake of folic acid is considered one of the factors that can reduce the risk of their occurrence, but research data on this issue remain contradictory. This review provides a comparative analysis of international studies on the relationship between folate deficiency, genetic polymorphisms affecting their metabolism, and the frequency of CL/P. Special attention is paid to the role of polymorphisms of the MTHFR gene and their interaction with the nutritional status of the mother. The data obtained confirm the importance of folic acid in the prevention of CL/P, while emphasizing the need for local research in countries with a high prevalence of this pathology, including Uzbekistan.

Keywords: congenital cleft lip and palate, folic acid, prevention of birth defects, MTHFR, genetic polymorphisms, nutritional deficiency

Введение: Врождённая расщелина губы и нёба (ВРГН) у новорождённых представляет собой актуальную медико-социальную проблему для систем здравоохранения во всём мире и требует особого внимания в рамках мероприятий по раннему выявлению и профилактике врождённых пороков развития. По данным Всемирной организации здравоохранения, частота рождения детей с расщелинами губы и/или нёба

варьирует от 0,6 до 1,6 случаев на 1000 живорождённых, что подчёркивает значимость проблемы и необходимость разработки эффективных профилактических стратегий [1]. В Узбекистане ежегодно регистрируется свыше 4 тысяч новорождённых с различными аномалиями развития, при этом около трети случаев приходится на врождённые патологии челюстно-лицевой области. Среди них приблизительно 90% составляют дети с врождёнными расщелинами верхней губы и/или нёба. Согласно данным П.А. Амануллаева, в 2003 году частота рождения детей с врождёнными расщелинами губы и нёба (ВРГН) составляла: в Аральском регионе — 1 случай на 540 новорождённых, в Ферганской области — 1:943, в Самаркандской — 1:518, в Ташкентской области — 1:714, а в городе Ташкент — 1:806 [2].

ВРГН или изолированная расщелина нёба (ВРН) могут возникать как самостоятельные пороки развития (в 61,6% случаев), они также часто сочетаются с другими врождёнными аномалиями или генетическими синдромами (в 38,4% случаев). По сравнению с младенцами с ВРГН, дети с ВРН значительно чаще имеют сопутствующие врождённые аномалии (26,5% против 52,5% соответственно).

Наиболее часто встречающиеся сопутствующие пороки при ВРН включают врождённые пороки сердца (31,1%), гидроцефалию (11,2%) и пороки развития мочевыводящих путей (9,7%) [3]. Основываясь на данные разных исследований факторы риска развития патологии врожденной расщелины губы и нёба имеют значительную вариабельность. Исследователи выделяют 4 группы факторов риска: генетические факторы, окружающая среда, образ жизни, организация медицинской помощи [4]. К эндогенным факторам относят вредные привычки, нарушение репродуктивной функции, венерические заболевания, резус-конфликт, генетические факторы, соматические и инфекционные болезни

у родителей ребенка. К специфическим нутритивным дефицитам, способствующим риску формирования расщелины, относятся недостаточное потребление фолатов, витаминов B6 и B12 [5].

Фолаты участвуют в переносе метильных групп на ДНК, что представляет собой эпигенетический механизм регуляции экспрессии генов [6].

Фолатный и метильный статус матери, как полагают, играет ключевую роль на ранних этапах эмбрионального развития, поскольку его дефицит негативно влияет на клетки эмбриона и плода с высокой скоростью пролиферации, такие как клетки нервного гребня [7]. Эти клетки, в частности, участвуют в формировании костной и хрящевой ткани челюстно-лицевой области посредством дифференцировки, регулируемой эпигенетически [6]. Кроме того, как показали эксперименты на животных моделях, эпигенетические механизмы принимают участие в вторичном развитии нёба. По сравнению с матерями здоровых детей, матери детей с расщелинами имели более бедный фолатами рацион [8]. В этом контексте мультиэтнические систематические обзоры продемонстрировали, что периконцепционный приём фолиевой кислоты женщинами является эффективной мерой профилактики расщелин орофациальной области [9,10], однако отдельные авторы сообщают о нейтральном совокупном эффекте [11].

Таким образом, взаимосвязь между приёмом фолиевой кислоты и возникновением орофациальных расщелин остаётся вопросом, требующим дальнейших исследований. В рамках исследования генов предрасположенности к расщелине губы и нёба предпринимались попытки установить связь между определёнными генетическими вариантами и конкретными факторами внешней среды. Несколько генетических полиморфизмов влияют на метаболизм фолатов и ассоциированы с нарушением их всасывания, в результате чего увеличивается потребность организма в фолиевой кислоте. Среди наиболее

изученных мутаций — варианты гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и гена переносчика фолатов (RFC1) [12].

Цель: на основании литературных данных проанализировать влияние дефицита фолиевой кислоты и нарушений её метаболизма на риск развития врождённой расщелины губы и/или нёба у плода.

Материалы и методы: при подготовке обзора была использована литература с электронной базы данных научной литературы Pubmed и Google scholar.

Обсуждение:

Фолиевая кислота, выполняющая роль донора метильных групп в цикле S-аденозилметионина, которые затем используются в процессе метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и синтезе дезоксинуклеотидов *de novo*, является одним из основных микронутриентов, оказывающих значительное воздействие на геном [13]. Фолатный цикл — это сложный каскад ферментативных реакций, коферментами которых выступают производные фолиевой кислоты. Основными источниками фолатов являются свежая зелень, печень, дрожжи и др. [14]. Дефицит фолиевой кислоты алиментарного происхождения резко возрастает при наличии неблагоприятных полиморфных вариантов гена *MTHFR* регулирующего активность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы. фермент метилентетрагидрофолатредуктаза, который катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, активную форму фолиевой кислоты, необходимую для образования метионина из гомоцистеина и далее S-аденозилметионина, играющего ключевую роль в процессе метилирования ДНК [15].

Выделяют несколько вариантов мутаций в гене MTHFR, среди которых наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм C677T. Он характеризуется заменой цитозина на тимин в четвёртом экзоне гена, что

приводит к замене аминокислоты аланина на валин в каталитическом домене фермента MTHFR (A222V). У лиц, несущих этот полиморфизм в гетерозиготной или гомозиготной форме, наблюдается термолабильность фермента и снижение его каталитической активности *in vitro* — примерно до 60% и 30% соответственно. Указанный вариант влияет на глобальное гипометилирование генома в лимфоцитах и лейкоцитах, особенно при дефиците фолатов в рационе. Такое сочетание генетической особенности и нутритивного дефицита сопровождается повышением уровня гомоцистеина в организме. Гомоцистеин свободно переходит через плаценту и может оказывать прямое эмбриотоксическое действие [16].

Полиморфизм гена MTHFR обнаруживает существенные популяционные и этнические особенности. Так, гомозиготы по мутации (T/T) составляют до 15 % всех европеоидов в Европе или в Америке. Причем в Европе также наблюдаются изменения частоты гомозигот по мутации: так, для русских она составляет 8 %, тогда как у испанцев — 14 % [17].

В исследовании, проведенном на марокканской популяции Amine Rafik, была проанализирована связь полиморфизма C677T гена MTHFR с риском развития ВРГН. Частота гетерозиготного генотипа C/T составила 15,4% у пациентов против 40,7% в контрольной группе, а частота T-аллеля — 8% против 26,3% соответственно. Выводы показали наличие ассоциации между данным полиморфизмом и риском ВРГН, однако она была слабой ($OR < 1$). Подобные данные согласуются с результатами Reutter и соавт., которые не выявили значимого вклада полиморфизма C677T в развитие расщелин в Центральной Европе. Также не было выявлено влияния материнского генотипа на частоту данной патологии у новорожденных [18].

Различные исследования продемонстрировали противоречивые результаты относительно связи полиморфизмов гена MTHFR и рисков развития расщелины губы и нёба (ВРГН).

Так, исследование Mills и соавт. (Ирландия) выявило ассоциацию между ВРН и мутацией в гене MTHFD1, как у пациентов, так и у их матерей [19]. В то же время, работы из Норвегии и Ирана не подтвердили данную связь. Иранское исследование Jahanbin и соавт. показало возможную связь между полиморфизмом MTHFR 1298A>C и развитием ВРГН, но не выявило значимой связи с вариацией 677C>T [20].

Guo и соавт. (Китай) также не обнаружили значимой связи между C677T и ВРГН, предполагая, что данный полиморфизм не влияет на развитие расщелины в китайской популяции [21].

В Индии исследование позволило установить, что гомозиготные носители C677T гена MTHFR имеют существенный риск развития врожденных расщелин губы и/или неба у потомства, а гетерозиготы C677T, напротив, имеют незначительный риск по данной патологии. А также отметили, что комбинация гаплотипов 820GG гена IRF6 с C677T гена MTHFR значительно увеличивает риск возникновения ВРГН [22].

В Нидерландах установили, что в группе матерей с гаплотипами C677T или 1298CC гена MTHFR, не получавших дополнительно фолиевую кислоту на ранних сроках беременности, риск появления потомства с врожденными расщелинами губы и/или неба увеличивался [22].

В исследовании Briggs (продолжение работы Peer и соавт.) была изучена эффективность приёма 5 мг фолиевой кислоты в периконцепционный период для профилактики рецидива расщелин челюстно-лицевой области. В группе из 228 женщин с предыдущими случаями расщелин, получавших витамины, уровень рецидивов составил 3,1% (1,9% для ВРГ±ВРН и 6% для ВРН). В контрольной группе из 417 женщин, не получавших добавки, частота рецидива была выше — 4,8% (5,5% для ВРГ±ВРН и 3,5% для ВРН). Эти данные показывают выраженное снижение риска повторного возникновения ВРГ±ВРН у женщин, принимавших фолиевую кислоту. Однако для изолированной расщелины нёба (ВРН) эффективность была

ниже. Несмотря на различия в дозировках, методах назначения фолиевой кислоты и гетерогенность дизайнов, общее снижение рецидивов в группе с приёмом добавок составило 1,7%. Авторы отмечают дефицит современных исследований по данной теме, особенно в странах Азии и Африки, где частота подобных аномалий наиболее высока [23].

Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что приём фолиевой кислоты может способствовать снижению частоты возникновения расщелины нёба. Однако, как отмечают авторы, наличие указанного полиморфизма у ребёнка ассоциировалось с повышенным риском развития данной патологии в случаях, когда мать принимала фолиевую кислоту на ранних сроках беременности.

Отметим, что для взрослого человека минимальная потребность в ФК составляет 200 мкг/день. По данным многих авторов дополнительное применение беременными ФК значительно снижает риск развития дефектов заращения нервной трубки, частоту пороков сердца и хромосомных болезней у плода. Согласно рекомендациям ВОЗ, суточная потребность ФК для беременных варьирует от 400 до 800 мкг/день [24]. Так как половина всех беременностей является незапланированной, по данным Американского института Здоровья, ФК рекомендуется принимать всем женщинам детородного возраста в дозе 400 мкг/день постоянно. Женщинам, имевшим детей с дефектами заращения нервной трубки, а также их родственникам, рекомендуется начинать прием ФК 4 мг в сутки за 3 месяца до беременности. Это способствует уменьшению риска развития ДЗНТ почти на 70 % [25]. Согласно некоторым исследованиям дозы ФК более 4 мг в сутки могут обладать токсическим эффектом. Так, О. И. Карпов и А. А. Зайцев указывают, что применение такого количества ФК (более 4 мг в сутки) может вызывать снижение уровня нейромедиаторов в центральной нервной системе, что также может способствовать нарушению функции экстрапирамидных подкорковых

структур головного мозга и вызывать паркинсоноподобные симптомы [26].

Вывод: Полученные в результате анализа научных статей и имеющихся в доступной литературе клинических данных сведения подтверждают, что приём фолиевой кислоты в периконцепционный период может играть значимую роль в снижении частоты возникновения расщелин губы и нёба у потомства, особенно в группах высокого риска. Несмотря на выявленные положительные эффекты при использовании высоких доз фолатов, эффективность при изолированных формах расщелины нёба остаётся менее выраженной, что требует дальнейших исследований. Также выявлен существенный пробел в научных публикациях по данной теме в странах Азии и, в частности, в Узбекистане, несмотря на высокую распространённость данной патологии. Это подчёркивает необходимость проведения локальных эпидемиологических и клинических исследований, направленных на разработку эффективных профилактических стратегий, адаптированных к особенностям местной популяции.

1. Neto JL, de Souza1 CM, Katakura EA, et al. Knowledge of graduated nursing students on breast feeding newborns with cleft lip and palate. Rev Rene. 2015;16(1):21–28. doi: 10.15253/2175- 6783.2015000100004.
2. Амануллаев Р. А. Частота рождаемости детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба в крупных регионах Узбекистана // ВСП. 2006. №S. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/chastota-rozhdaemosti-detey-s-vrozhdennoy-rasschelinoy-verhney-guby-i-neba-v-kрупnyh-regionah-uzbekistana> (дата обращения: 10.08.2025).
3. Mossey PA, Catilla E. Global registry and database on craniofacial anomalies: report of a WHO registry meeting on craniofacial anomalies. World Health Organization: Geneva (Switzerland): 2003.

4. Общественное здоровье и здравоохранение: учебн. для студентов / Под ред. В.А. Миняева, Н.И. Вишнякова. — М.: МЕДпресс-информ. 2012. — 656 с. [Obshchestvennoe zdorov'e i zdravooohranenie: uchebn. dlya studentov. Ed by V.A. Minyaeva, N.I. Vishnyakova. Moscow: MEDpress-inform; 2012. 656 p. (In Russ).]
5. Mossey PA, Little J, Munger RG, et al. Cleft lip and palate. Lancet 2009; 374(9703):1773-85.
6. Jones PA & Takai D (2001) The role of DNA methylation in mammalian epigenetics. Science 293, 1068–1070.
7. Bhaskar LV, Murthy J & Venkatesh Babu G (2011) Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and orofacial clefts. Arch Oral Biol 56, 723–737.
8. Figueiredo RF, Figueiredo N, Feguri A et al. (2015) The role of the folic acid to the prevention of orofacial cleft: an epidemiological study. Oral Dis 21, 240–247.
9. Butali A, Little J, Chevrier C et al. (2013) Folic acid supplementation use and the MTHFR C677T polymorphism in orofacial clefts etiology: an individual participant data pooled-analysis. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 97, 509–514.
10. Molina-Solana R, Yáñez-Vico RM, Iglesias-Linares A et al. (2013) Current concepts on the effect of environmental factors on cleft lip and palate. Int J Oral Maxillofac Surg 42, 177–184.
11. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC et al. (2015) Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. Cochrane Database Syst Rev 12, CD007950
12. Jayarajan R, Natarajan A, Nagamuttu R. Efficacy of Periconceptional High-Dose Folic Acid in Isolated Orofacial Cleft Prevention: A Systematic Review. Indian J Plast Surg. 2019 May;52(2):153-159. doi:

- 10.1055/s-0039-1696864. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31602129; PMCID: PMC6785341.
13. Rosenberg N., Murata M., Ikeda Y. et al. The frequent 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with a common haplotype in whites, Japanese, and Africans // *Am. J. Hum. Genet.* 2002. Vol. 70. P. 758–762.
14. Тихонов В.В. Отличительные элементы материального наследия этносов и этнических групп, сформировавших историко-культурный потенциал Предбайкалья второй половины XX – начала XIX века // *Вестник КемГУКИ.* – 2013. – № 23. – С. 93–100.
15. Сорокина Е. Ю. и др. Оценка обеспеченности фолиевой кислотой населения Москвы в зависимости от сочетанного влияния полиморфизма генов MTHFR и FTO // *Вопросы питания.* – 2018. – Т. 87. – № 2. – С. 17-23.
16. Панкова Е. Е., Зинченко Л. В., Матулевич С. А., Голубцов В. И. Полиморфизм C677T гена MTHFR как фактор риска врожденной патологии у потомства // *Кубанский научный медицинский вестник.* 2009. №6.
17. Исследование функционально-значимого полиморфизма ACE, AGTR1, ENOS, MTHFR, MTRR и APOE генов в популяции Северо-Западного региона России / Глотов О. С., Глотов А. С., Тарасенко О. А. [и др.] // *Экологическая генетика.* — 2004. — Т. 2, № 3. — С. 32–35.
18. Rafik A, Rachad L, Kone AS, Nadifi S. MTHFR C677T polymorphism and risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the Moroccan population. *Appl Clin Genet.* 2019 Mar 7;12:51-54. doi: 10.2147/TACG.S194166. PMID: 30881086; PMCID: PMC6410759.

19. Mills JL, Molloy AM, Parle-McDermott A, et al. Folate-related gene polymorphisms as risk factors for cleft lip and cleft palate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008;82(9):636–643. doi: 10.1002/bdra.20491.
20. Jahanbin A, Hasanzadeh N, Abdolhoseinpour F, et al. Analysis of MTHFR Gene C.677C>T and C.1298A>C polymorphisms in Iranian patients with non-syndromic cleft lip and palate. *Iran J Public Health.* 2014;43(6):821–827.
21. Guo JZ, Song XM, Wang Y, Zhu WL, Li SQ, Li Y. Relationship between genetic polymorphisms of MTHFR C677T and nonsyndromic cleft lip with or without palate. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2009;41(4):432–436. Chinese
22. Van Rooij I.A., Vermeij-Keers C., Kluijtmans L.A. et al. Does the Interaction between Maternal Folate Intake and the Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms Affect the Risk of Cleft Lip with or without Cleft Palate? *Am J Epidemiol* 2003; 157: e583—591.
23. Jayarajan R, Natarajan A, Nagamuttu R. Efficacy of Periconceptional High-Dose Folic Acid in Isolated Orofacial Cleft Prevention: A Systematic Review. *Indian J Plast Surg.* 2019 May;52(2):153-159. doi: 10.1055/s-0039-1696864. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31602129; PMCID: PMC6785341.
24. Вахарловский В. Г., Воронин Д. В., Соколов К. А., Готов О. С., Баранов В. С. Применение фолиевой кислоты для профилактики дефектов заращения нервной трубки у плода // *Ж. акуш. и жен. болезн.* 2008. №2.
25. Shurtleff D. B. Epidemiology of neural tube defects and folic acid / Shurtleff D. B. // *Cerebrospinal Fluid Res.* — 2004. — Vol. 1. — P. 5.

26. *Карпов И. И.* Риск применения лекарств при беременности и лактации: справочное руководство / Карпов И. И., Зайцев А. А. — СПб.: БХВ-Санкт-Петербург, 1998. — 352 с.