



## ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА GLU429ALA ГЕНА MTHFR У ЖЕНЩИН УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Янгибаева Дилфуза Тулкиновна

Кафедра акушерства и гинекологии, Ташкентский  
государственный медицинский университет, Ташкент,  
Узбекистан.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17948654>

### ARTICLE INFO

Qabul qilindi: 06-dekabr 2025 yil  
Ma'qullandi: 11-dekabr 2025 yil  
Nashr qilindi: 16-dekabr 2025 yil

### KEYWORDS

фолатный цикл,  
гомоцистеин, аномалии  
развития плода, замерзшая  
беременность,  
гипергомоцистеинемия.

### ABSTRACT

*Невынашивание беременности и врожденные пороки развития плода остаются одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности, несмотря на современные достижения акушерства и генетики. Существенную роль в формировании данных осложнений играют нарушения фолатного обмена, обусловленные генетическими полиморфизмами, в частности вариациями гена MTHFR, приводящими к развитию гипергомоцистеинемии и нарушению процессов эмбриогенеза. Изучение полиморфизма Glu429Ala гена MTHFR как независимого прогностического маркера имеет особую клиническую значимость, поскольку позволяет выявлять женщин с повышенным риском врожденных пороков развития плода ещё на этапе прегравидарной подготовки. Это открывает возможности для персонализированной профилактики, ранней коррекции фолатного статуса и снижения частоты неблагоприятных исходов беременности. Полученные данные подчёркивают необходимость внедрения молекулярно-генетического скрининга в практику ведения женщин группы высокого риска.*

**Актуальность.** Особый интерес представляет вопрос о том, участвуют ли полиморфизмы генов фолатного обмена, дефицит фолатов и обусловленная им гипергомоцистеинемии в формировании невынашивания беременности, дисфункции плаценты, преэклампсии, преждевременным родам, задержке роста плода и врожденных пороков развития. В США распространенность гетерозиготных полиморфизмов гена фермента MTHFR в популяции достигает 60%, гомозиготные носители этих генетических вариантов составляют около 25% определенных групп населения. В результате генетических полиморфизмов функция фермента MTHFR

снижается на 70% у гомозиготных и примерно на 35% при гетерозиготных индивидиуов.

**Цель исследования.** Оценить прогностическую ценность в качестве самостоятельного маркера полиморфизм Glu429Ala в гене MTHFR у женщин с врожденными пороками развития плода в анамнезе.

**Материалы и методы.** В данном разделе представлены результаты анализа распределения аллелей и генотипов гена MTHFR в исследуемых группах — основной и контрольной. В исследование были добровольно включены 155 женщин узбекской популяции, имеющих в анамнезе врожденные пороки развития плода или неразвивающуюся беременность (основная группа), проходивших наблюдение в акушерско-гинекологическом комплексе ТМА. Для оценки соответствия распределения генотипов полиморфизма MTHFR (Glu429Ala) каноническому закону Харди-Вайнберга использовалась программа GenePop («Genetics of Population»).

**Результаты исследования.** При анализе полиморфизма Glu429Ala гена MTHFR в группах женщин с врожденными пороками развития (ВПР) плода и в контрольной группе не выявлено достоверного снижения частоты дикого аллеля А (62,5% против 79,33% в контроле), так же как и значимого увеличения частоты функционально неблагоприятного аллеля С (37,5% против 20,67%). Тем не менее проведенный статистический анализ показал значимые различия в распределении как генотипов, так и аллелей между женщинами с ВПР плода и здоровыми женщинами. В основной группе частота аллеля А была ниже (62,5% против 79,33%), тогда как частота аллеля С была существенно выше (37,5% против 20,67%), что указывает на вероятную ассоциацию данного полиморфизма с патологией развития плода.

Гомозиготный нормальный генотип А/А оказался наиболее распространенным в контрольной группе (62,67%), среди женщин с ВПР (35,0%) и у пациенток с неразвивающейся беременностью (67,5%). Мутантный гомозиготный генотип С/С встречался относительно редко: 5,0% — у женщин с неразвивающейся беременностью и 4,0% — в контроле. В группе с ВПР частота генотипа С/С была выше — 10%, что в 2,5 раза превышает показатель контроля и в 1,25 раза — группы с замершей беременностью.

Гетерозиготный генотип А/С наиболее часто определялся у женщин с ВПР плода (55,0%), что дополнительно подтверждает его возможную роль в формировании патологии. Преобладание нормального генотипа А/А среди здоровых женщин отражает его защитный (протективный) эффект.

Распределение генотипов в основной группе соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, что подтверждает репрезентативность выборки и корректность определения полиморфизма Glu429Ala. Незначительное отклонение от равновесия, вероятно, связано с уменьшением числа гетерозигот за счёт увеличения количества носителей дикого генотипа, что может указывать на селективные процессы в популяции.

Полученные результаты позволяют предположить, что как гетерозиготный, так и особенно гомозиготный мутантный генотипы обладают статистически значимой ассоциативной связью с развитием врожденных пороков развития плода. Это

свидетельствует о выраженном самостоятельном влиянии полиморфизма Glu429Ala гена MTHFR на риск ВПР у женщин узбекской популяции.

Таким образом, полиморфизм Glu429Ala может рассматриваться как важный прогностический маркер для женщин с риском рождения детей с пороками развития. Гетерозиготы А/С имели повышенный риск развития патологии по сравнению с контролем (ОШ = 2,0). Аналогичное увеличение риска наблюдалось и для гомозигот С/С (ОШ = 2,0).

Обнаружена значимая ассоциация между полиморфизмом Glu429Ala и увеличением риска ВПР плода. Наиболее распространённым генотипом по дикому аллелю С в контроле, группе ВПР и группе с неразвивающейся беременностью был гомозиготный С/С (53,3%, 62,5% и 45,0% соответственно). Максимальная частота гетерозигот С/Т отмечена среди женщин с неразвивающейся беременностью (50,0%).

**Вывод.** В исследуемой группе женщин выявлена выраженная прямая ассоциация между полиморфизмом изучаемых генов и повышенным риском формирования врожденных пороков развития плода. Частота гомозиготного мутантного генотипа С/С полиморфизма Glu429Ala гена MTHFR была значительно выше среди женщин с ВПР — данный генотип встречался в 2,5 раза чаще, чем в контрольной группе ( $\chi^2=1,6$ ;  $P=0,2$ ;  $RR=2,5$ ;  $OR=2,7$ ), и в 2 раза чаще, чем у женщин с неразвивающейся беременностью ( $\chi^2=0,7$ ;  $P=0,4$ ;  $RR=2,0$ ;  $OR=2,1$ ) — 10,0% против 4,0% и 5,0%, соответственно.

Кроме того, отмечена высокая частота гетерозиготного генотипа А/С в основной группе (55,0%), что также демонстрировало статистически значимую ассоциацию с развитием ВПР ( $\chi^2=5,1$ ;  $P=0,025$ ;  $RR=1,7$ ;  $OR=2,4$ ).

#### Список литературы:

1. Avagliano L, Massa V, George TM, Qureshy S, Bulfamante GP, Finnell RH. Overview on neural tube defects: From development to physical characteristics. // Birth Defects Res. 2019 Nov 15;111(19):1455-1467. doi: 10.1002/bdr2.1380. Epub 2018 Nov 12.
2. Chitayat D, Matsui D, Amitai Y, Kennedy D, Vohra S, Rieder M, Koren G. Folic acid supplementation for pregnant women and those planning pregnancy: 2015 update. J Clin Pharmacol. 2016 Feb;56(2):170-5.
3. Dean SV, Lassi ZS, Imam AM, Bhutta ZA. Preconception care: nutritional risks and interventions. // Reprod Health. 2014 Sep 26;1
4. Impellizzeri P, Nascimben F, Di Fabrizio D, Antonuccio P, Antonelli E, Peri FM, Calabrese U, Arena S, Romeo C. Pathogenesis of Congenital Malformations: Possible Role of Oxidative Stress. // Am J Perinatol. 2022 Jun;39(8):816-823. doi: 10.1055/s-0040-1721081. Epub 2020 Nov 9.
5. Yangibayeva D.T., Yuldasheva D.Yu., Sadikova D.R., Choriyeva G.Z., Sadullayeva U.A. Influence of folate cycle MTHFR gene polymorphism on the process of fetus development in residents of the republic Uzbekistan. World Bulletin of public Health Volume 22, May 2023. P 43.
6. Yangibayeva D.T, Yuldasheva D.Yu., Sadikova D.R., Choriyeva G.Z., Sadullayeva U.A. Folat tsikli genlari polimorf variantlarining inson embrional rivojlanishining dastlabki bosqichlari buzilishiga ta'siri. Вестник ТМА №9, 2022. Стр. 141-143.
7. Zohn IE. Mouse Models of Neural Tube Defects. Adv Exp Med Biol. 2020;1236:39-64.