

УДК: 618.33–007: 618.17:575.1-07

**ҲОМИЛАДОРЛИКНИНГ ҲОМИЛА РИВОЖЛАНИШИ НУҚСОНЛАРИ  
ВА ҲОМИЛАНИ ЭРТА МУДДАТДА ЙЎҚОТИШНИНГ  
ГЕНЕТИК ТАҲЛИЛИ (Адабиётлар шарҳи)**

**Янгибаева Дилфуза Тулкуновна**

Тошкент тиббиёт академияси, Оилавий тиббиётда акушерлик ва гинекология  
кафедраси ассистенти, Тошкент

**Юлдашева Дилчехра Юсуфхановна**

Тошкент тиббиёт академияси, Оилавий тиббиётда акушерлик ва гинекология  
кафедраси доценти, т.ф.д., Тошкент

**Чориева Гулчехра Зулфикаровна**

Тошкент тиббиёт академияси, Оилавий тиббиётда акушерлик ва гинекология  
кафедраси ассистенти, PhD, Тошкент

[gulchehra1505@mail.ru](mailto:gulchehra1505@mail.ru)

**Каюмова Дилрабо Толмасовна**

Тошкент тиббиёт академияси, Оилавий тиббиётда акушерлик ва гинекология  
кафедраси доценти, т.ф.д., Тошкент

**АННОТАЦИЯ**

*Сўнги йилларда асоратланган ҳомиладорлик бўлган аёлларда генларнинг кўпроқ гомозиготали ва баъзан гетерозиготали генотиплари учраши тўғрисида кўплаб далиллар олинган. Парҳез хусусиятлари билан боғлиқ ёки организмда етарли даражада ҳазм қилинмаслиги, шунингдек ферментлар активлигининг пасайишига олиб келувчи фолат алмашинуви генларидаги*

дефектларга боғлиқ бўлган фолат кислотаси ва В гуруҳ витаминлари етишмовчилиги қонда кўп миқдорда гомоцистеин тўпланишига ва хужайраларда метиляция жараёнларининг бузилишига олиб келади. Ушбу мақолада ҳомила ривожланиш нуқсони ва эрта муддатларда ҳомила йўқотишларининг фолат циклининг калит ферменти бўлмиш метилентетрогидрофолатредуктазининг (MTHFR) гени етишмовчилиги билан боғлиқлиги ҳақида сўз боради.

**Калит сўзлар:** метилентетрогидрофолатредуктаза, гомоцистеин, нерв найининг нуқсони, ген полиморфизми.

### ANNOTATION

*Many evidence has been obtained that more homozygous and sometimes heterozygous genotypes of genes occur in women with complicated pregnancies in recent years. Deficiency of folic acid and vitamins of Group V, which are associated with dietary disorders or are not sufficiently digested in the body, as well as defects in folate exchange genes, which lead to a decrease in enzyme activity, leads to a large accumulation of homocysteine in the blood and disruption of the processes of methylation in cells. This article discusses fetal developmental defects and early fetal losses associated with gene deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), the key enzyme of the folate cycle.*

**Keywords:** methylenetetrahydrofolate reductase, homocysteine, neural tube defect, gene polymorphism.

**Мавзунинг долзарблиги.** Асоратланган хомиладорлик ва туғруқни олини олиш муаммоси акушерлик ва перинатологияда энг олдинги ўринларни эгаллайди. Ҳозирги кунда фолат метаболизми, унинг репродуктив саломатликда, гестацион асоартларда ва хомила ривожланишида бўлган ахамияти юзасидан жуда кўп текширувлар ўтказилмоқда. Пархез ёки етарли миқдорда фолат кислотасининг организмга тушмаслиги, шунингдек фолат

алмашинувида иштирок этувчи генлардаги дефектлар туфайли ферментларнинг фаоллигининг пасайиши туфайли юзага келувчи фолат кислотаси дефицити ҳомила туғма нуқсонлари ривожланишига, ҳомиладорликда асоратлар келиб чиқишига сабаб бўлиши мумкин.

Сўнги йилларда асоратланган ҳомиладорлик билан аёлларда мутант гомозиготали (ТТ) ва гетерозиготали (СТ) генотиплар кўп учрамоқда. Фолат циклининг калит ферменти бўлмиш метилентетрогидрофолатредуктазининг (MTHFR) генетик етишмовчилиги – қон томирларнинг эндотелий қаватига яққол токсик таъсир этувчи ва коагуляция жараёнида бузилишлар келтириб чиқарувчи гипергомоцистеинемия келиб чиқишининг сабабларидан бири бўлиб ҳисобланади. Гипергомоцистеинемия ҳомиладорликнинг 1 триместрида ўз ўзидан юзага келувчи абортдан бошлаб, преэклампсия, йўлдошнинг барвақт кўчиши ва ҳомила антенатал ўлими билан тугаши мумкин бўлган микроциркуляция билан боғлиқ ҳомиладорликдаги асоратлар юзага келишида аҳамиятга эгадир. Бу билан бир ўринда фолат цикли бузилишларининг натижаси сифатида ҳомила ривожланиш нуқсонлари, биринчилардан нерв найининг дефекти юзага келиши мумкин. Камқонлик келиб чиқишининг патогенетик механизмларида фолат кислотасининг аҳамияти кўрсатиб ўтилган. Бепуштлиқ ва ҳомилани кўтара олмасликда фолат алмашинувининг генларидаги камфункционал аллелларини ўрганиш қизиқиш уйғотади. Қуйидаги мақола генетик мойиллик ва бошқа компонентларни ҳисобга олган ҳолда фолат алмашинувини ўрганишнинг исботланаган ҳулосаси ҳисобланади.

Замонавий тиббиётнинг аҳамиятли масалаларидан бири ҳомиладор аёл ва унинг туғилажак фарзанди соғлиги химояси ҳисобланади. Бироқ ҳомиладорликдаги асоратларнинг учраши юқориликча қолиб, перинатал йўқотишлар ва аёлларнинг соғлигига бўладиган хавфни кўпайишига олиб келмоқда [18].

Асоратланган ҳомиладорликнинг сабаби эндоген ва экзоген факторлар туфайли юзага келувчи фолат циклидаги бузилишлар бўлиши мумкин. Экзоген

факторларга паст ижтимоий иқтисодий статус, мувозанатлаштирилмаган овқатланиш – етарли миқдорда микроэлементлар ва витаминларни қабул қилмаслик, алкоголь қабул қилиш, чекиш ва бошқалар киради. Гендаги ўзига хос ўзгаришлар, фолат кислотаси метаболизмини бошқарувчи генлар полиморфизми эндоген факторларни ифодалайди. Фолат кислотаси алмашинувидаги дефектларни ҳомиладорликни асоратловчи алоҳида гуруҳга киргизиш мумкин.

Фолат цикли - бу ферментлар томонидан бошқариладиган мураккаб жараён бўлиб, улар кофермент сифатида фолат кислотаси ҳосилаларини сақлайди. Ушбу кислота птероид кислотаси ва битта (моноглутамат) ёки бир нечта (полиглутамат) глутамин кислотаси қолдиқларидан иборат бўлган мураккаб молекуладир. Озиқ овқатлар айнақса, барра кўкатлар, жигар, хамиртуруш ва баъзи мевалар асосан тикланган полиглутаматларни ўз ичига олиб, ингичка ичакнинг проксимал қисмида сўрилиши учун улар птероилполиглутамат гидролаза ферменти ёрдамида моноглутаматгача гидролизланиши лозим. Сўрилганидан сўнг фолат-моноглутамат биологик фаол бўлган ҳосила тетрагидрофолатгача тикланади [19, 31]. Метиллангандан сўнг фолатлар қон оқимида 5-метилтетрагидрофолат кўринишда кўшилади, сўнгра махсус фолат рецепторлари иштирокида эндоцитоз йўли орқали хужайраларга киради. Хужайра ичида 5-метилтетрагидрофолат метил гуруҳининг донори ва тетрагидрофолатнинг асосий манбаи бўлиб хизмат қилади. Тетрагидрофолат фолатларнинг турли хилига айланиб, кўп миқдордаги монокарбонатларнинг акцептори сифатида ишлайди, улар ўз навбатида, хусусан, пуринлар синтези ва тиминнинг пиридинли асоси каби бир қатор хужайра ичидаги реакцияларда ўзига хос кофермент бўлиб хизмат қилади.

5,10-метилентетрагидрофолат ва 5-метилтетрагидрофолатларнинг мавжудлигини талаб қиладиган реакциялардан бири бу гомоцистеиндан метионинни синтезланишидир. Гомоцистеинни метионинга реметилланишини метионин синтаза (MTR) цитоплазматик ферменти катализлайди. Ушбу

фермент иш бажариши витамин B12 нинг ҳосиласи бўлган метилкобаламинни талаб қилади. Метионин-синтаза метилкобаламин метил гуруҳининг оралик ташувчиси бўлган реакция орқали гомоцистеинни метионинга реметилланишини катализлайди. Натижада кобаламиннинг оксидланиши юз беради ва MTR ферменти нофаол ҳолатга ўтади. Фермент функциясининг тикланиши метилланиш реакциясида метионин-синтаза-редуктаза (MTRR) ферменти иштирокида тикланиши мумкин. Бу ҳолда метил гуруҳининг донори бўлиб ДНК, РНК, оқсил ва фосфолипидларининг метилланиши учун сарфланадиган метиониннинг актив формаси – S-аденозилметионин хизмат қилади. Гомоцистеиндан метионин синтезида 5,10-метилентетрагидрофолатни ўзида гомоцистеинни реметилланиши учун зарур бўлган метил гуруҳини тутувчи 5-метилтетрагидрофолатгача тикловчи 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) ферменти ҳал қилувчи калит сифатида ишлайди [12, 19]. Гомоцистеин миқдорининг кўтарилиши фолат кислотаси дефицитининг метаболик натижаси бўлиб ҳисобланади [28]. Шунингдек, гомоцистеинни метионингача реметилланиши учун зарур бўлган фолат кислотасининг актив ҳолатга ўтишини таъминловчи генетик дефектлар ҳам фарқланади.

MTHFR гени 1 хромосоманинг қисқа елкасида (1p36.3) жойлашган бўлиб, у 11 экзондан иборатдир. Бутун кодланиш худудининг узунлиги тахминан 1980 жуфт нуклеотидлардан иборат. Энг кўп ўрганилган бу 677 позицияда цитозинни тиминга алмашиши билан боғлиқ бўлган MTHFR генининг C677T мутацияси бўлиб, бу фермент оқсилнинг каталитик доменида аланинни валинга (p.Ala222Val) алмашинишига олиб келади. Натижада полиморф аллелидаги гомозиготли вариантда унинг активлигини 70% га, гетерозиготали генотипларда 35% га камайишига олиб келади. C677T аллели бўйича гомозиготалик, айниқса, қон плазмасида фолатнинг паст даражаси фонида гомоцистеин миқдорининг сезиларли даражада ошишига олиб келади. Айнан

ушбу фермент фаоллигининг пасайиши организмда гомоцистеин тўпланишининг муҳим сабаларидан бири ҳисобланади [5, 7, 16, 17].

Гомоцистеин кучли ифодаланган захарли хусусиятга эга ва унинг салбий таъсири турлича намоён бўлади. Гомоцистеин муҳим бўлган алмаштириб бўлмайдиган аминокислота метиониннинг ҳосиласидир. Овкат орқали олинадиган оксил таркибидаги метионин биологик фаол моддалар (нуклеин кислоталари, адреналин, креатинина ва бошқалар) синтези учун метил гуруҳи иштироки зарур бўлган барча реакцияларда иштирок этади. Ушбу жараён учун СН<sub>3</sub>- гуруҳи донори бўлиб метил гуруҳини йўқотганидан сўнг S-аденозилгомоцистеинга айланувчи метиониннинг фаол шакли S-аденозилметионин ҳисобланади. S-аденозилгомоцистеиннинг кейинги гидролизи натижасида гомоцистеин ҳосил бўлади [19]. Гомоцистеин цитотоксик аминокислота ҳисобланади ва унинг хужайралардаги миқдорининг асайтирилиши икки йўл билан таъминланади: а) метионингача қайта реметилланиш билан; б) цистеинга транс-сульфанизация йўли билан [11].

Биринчи усулда гомоцистеинни метионинга айлантириш учун зарур бўлган метил гуруҳининг донори сифатида фолий кислотасининг фаол шакли бўлган 5-метилтетрагидрофолат (5-MTHF) ишлатилади. Ушбу реакцияни метионин-синтетаза ферменти катализлайди ва бу жараёнда витамин В<sub>12</sub> коэнзим вазифасини бажаради. Иккинчи ҳолда метил гуруҳининг донори сифатида бетаин ишлатилади ва гомоцистеинни метионинга конверсиясини бетаин-гомоцистеин-метил-трансфераза ферменти катализлайди. Фолатга боғлиқ бўлган биринчи йўл бўйлаб реметилизация инсон танасининг барча тўқималарида содир бўлади, бетаинга боғлиқ бўлган реакциянинг ферментлари деярли фақат жигар ва буйракда тўпланган. Транссульфонизация жараёнида цистатионин-β-синтетаза ферменти гомоцистеин ва серинни цистатионга айланишини катализлайди, кейинчалик цистатионаза ферменти таъсирида цистеин ва α-кетобутиратни ҳосил қилиш учун гидролизланади. Иккала реакцияда ҳам коэнзим сифатида В<sub>6</sub> витамини ишлатилади. Оритқча цистеин

таурин ва ноорганик сульфатларгача оксидланади ёки сийдик билан чиқарилади [19].

Гомоцистеин қон томирларининг эндотелий қаватини шикастлайди ва коагуляция жараёнини кўзғатади. Эндотелий нафақат қон томир девори ва айланаётган қон орасидаги тўсиқ бўлиб, балки вазоактив моддалар, медиаторлар ва уларнинг ингибиторларини ишлаб чиқарадиган тўқима бўлиб ҳисобланади. Ушбу биологик фаол моддалар ёрдамида эндотелий қон томирлар тонусини бошқаришда етакчи роль ўйнайди. Шундай моддалардан бири азот оксидидир. У доимий равишда эндотелий томонидан ишлаб чиқарилади ва бир қатор химоя хусусиятларига эга, жумладан вазодилатация, силлиқ мушак хужайралининг пролиферациясини тормозлаш, тромбоцитлар ва бошқа қон хужайралари агрегациясини сусайтириш [20, 21]. Бундан ташқари, нормал шароитда азот оксиди гомоцистеин билан реакцияга киришиш ва шу йўл билан уни “зарарсизлантириш” хусусиятига эга. Ушбу ўзаро таъсирнинг натижасида қўшимча кучли қон томирларни кенгайтирувчи модда ва тромбоцитларнинг агрегациясини олдини олувчи S-нитрогомцистеин ҳосил бўлади. Бироқ, азот оксидининг ушбу химоя хусусиятлари гипергомцистеинемия шароитида амалга оширилмайди, чунки юқори концентрацияда гомоцистеин унинг фаолияти ва синтезига салбий таъсир кўрсатади. Гомоцистеин туфайли юзага келадиган кислород эркин радикалларининг ажралиши, липидларнинг ички ва перекисли оксидланиши юзага келади ва бунинг натижасида азот оксидининг эндотелиал синтазасининг фаоллиги камаяди. Шундай қилиб, гипергомцистеинемия шароитида вазодилатация ва эндотелий химоясининг энг муҳим омили синтези камади [21]. Шу билан бирга, гомоцистеин туфайли юзага келадиган оксидли стресс ва эндотелий дисфункциясида ўзаро мутаносиблиги бузиладиган танадаги бошқа муҳим аҳамиятга эга вазоактив моддалар мавжудлигини унутмаслигимиз лозим. Ушбу бирикмалар қаторига простациклин PGI<sub>2</sub> ва тромбоксан A<sub>2</sub> киради. Уларнинг иккаласи ҳам циклооксигеназа таъсирида арахидон



кислотасидан синтезланади, аммо улар турли хил хусусиятларга эга. Тромбоксан тромбоцитларни агрегациясини чақириб, тромб ҳосил бўлишига олиб келади, шу билан бирга у барча простогландинлар ичида энг кучли вазоконстрикторлик хусусиятига эга. Простациклин асосан қон томир эндотелийсида синтезланади. Тромбоксадан фарқли ўлароқ, простациклин қон томирларининг силлиқ мушакларини бўшаштиради ва тромбоцитлар дезагрегациясини чақириб, фибринолиз юзага келишига олиб келади.

Гомоцистеин таъсирини аниқлашга бағишланган бир қатор тадқиқотлар [11, 19] шуни кўрсатадики, ушбу аминокислота кўп миқдорда эндотелий ҳужайраларида простациклин синтезини сезиларли даражада камайтиради ва тромбоксан A<sub>2</sub> (ТкA<sub>2</sub>) шаклланишини кучайтиради. Шундай қилиб, гипергомоцистеинемияда қон томир тонуси ошиши ва тромбогенез кучайиши билан намоён бўладиган ТкA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> нисбати ошади [19]. Кўпгина тадқиқотлар натижаси гомоцистеиннинг юқори концентрациясининг таъсирларидан бири бу қон томирларида коллаген синтези ва унинг тўпланиши кучайиши туфайли қон томирлари зичлигини ошишини кўрсатади. Ушбу таъсир гомоцистеиннинг қон томир силлиқ мушак ҳужайра фибробластлари томонидан коллаген синтезини кучайтириши билан изоҳланади ва ҳужайра қатламида коллаген тўпланиши гомоцистеин миқдорининг ортиши билан параллел равишда содир бўлади [21, 29]. Кейинги тадқиқотлар шуни курсатдики, бу жараёнда айнан гомоцистеиннинг тиол гуруҳи муҳим роль ўйнайди. Шундай қилиб, коллаген тўпланиши ва қон томир деворининг силлиқ мушак ҳужайралари пролиферацияси натижасида қон томирлар деформацияланади, қалинлашади ва ригидлиги ошади. Баъзи тадқиқотлар гомоцистеиннинг эластин деградацияси ва эндотелийни титилишини чақирувчи эластазани фаоллаштириш қобилиятини исботлади, бунинг натижасида қон томир деворини деформациясига олиб келувчи асосий таркибий қисмлар кальций, холестерин, липидларнинг қон томир деворларига чўкиши осонлашади.



Шунингдек, гомоцистеин эндотелин-1 ишлаб чиқарилишини ҳам сусайтириши аниқланди. Эндотелин-1 бу қон томир эндотелийси томонидан ишлаб чиқариладиган 21 амигокислотадан иборат бўлган оқсил. Силлик мушакларнинг ўзига хос трансмембранал рецепторлари билан боғланган ҳолда эндотелин-1 уларнинг кўпайишини рағбатлантиради ва кучли вазоконстрикторлик таъсирини кўрсатади. Эндотелиннинг ушбу хусусиятлари қон томир патологиялари ривожланишидаги аҳамиятини белгилайди. Аммо эндотелин-1 эндотелий хужайраларининг трансмембран рецепторларига таъсир кўрсатиб, аксинча депрессор реакция чақириши мумкин. Одатда, эндотелий хужайралари антитромботик ва фибринолитик хусусиятларга эга бўлиб, қон билан айланувчи хужайраларнинг қон томирлар юзасига адгезиясини олдини олади. Гипергомоцистеинемия келтириб чиқарувчи эндотелийнинг шикастланиши гемостазнинг эндотелийга боғлиқ бўлган звеносини фаоллашиши ва тромбоцитлар агрегациясининг кучайиши билан кечади.

Адабиётларда [12, 19] гомоцистеин тўқима плазминогени активатори функциясини бузиши, фибринолиз сусайишига олиб келувчи липопротеинни фибринга боғланишига ёрдам бериши тўғрисида маълумотлар мавжуд. Шунингдек, гомоцистеин юқори концентрацияларда антитромбин III ва протеин каби табиий антикоагулянтларнинг функциясини ингибирлайди. Бундан ташқари, гомоцистеин V, X и XII қон ивиш факторларининг фаоллигини ошишига олиб келувчи эндотелийнинг нормал антитромботик хусусиятларини ўзгартиришга қодир [11, 19, 21].

Гомоцистеиннинг бошқа таъсирлари орасида унинг кўп тўқималарда кўплаб генларнинг транскрипциясини тартибга солувчи нуклеар омил к $\beta$  (NF-к $\beta$ ) ни фаоллаштириш қобилияти муҳимдир. Гомоцистеин юқори концентрацияларда митохондрияларнинг тузилиши ва функциясига зарар етказиб, митохондриял генларнинг экспрессиясига салбий таъсир кўрсатади. Афсуски, ҳомиладорликнинг ўзи веноз тромбозлар хавфини 5-6 марта

оширадиган ҳолатдир. Ушбу муносабатни тушунтирувчи бир нечта патогенетик механизмлар таклиф қилинган, улар: пастки ковак вена ва ёнбош артерияларининг ҳомиладор бачадон билан эзилиши, ҳомиладорликда қон ҳажмининг кўпайиши, веноз клапанларнинг етишмовчилиги. Шунингдек гормонал ўзгаришлар туфайли стазга мойиллик, қоннинг реологик ва ивиш хусусиятларидаги ўзгаришлар ва фибринолиз ингибицияси туфайли юзага келадиган физиологик гиперкоагуляция ҳолати каби хавф солуви омиллар [11, 12]. Ҳомиладорлик даврида гипергомоцистеинемия натижасида тўқималарда, шунингдек, бачадон девори ва йўлдошда тромблар ҳосил бўлади ва микроциркуляция бузилади. Бу эса ҳомиладорликнинг эрта даврларида (эмбрион имплантациясидаги нуқсонлар, одатий ҳомила ташлаш), кейинчалик ҳомиладорликнинг кечки муддатларида ҳам (сурункали фетоплацентар етишмовчилик, ҳомила ўсишдан ортда қолиши, ҳомила нобуд бўлиши) бир қатор асоратларни келтириб чиқариши мумкин. Гипергомоцистеинемия аутоиммун жараёнлар ва антифосфолипид синдром каби нормал ҳомиладорлик кечишига тўсқинлик қилувчи ҳолатлар ривожланиши учун хавф омили бўлиб ҳисобланади. Бундан ташқари, гомоцистеин йўлдош орқали ўтиб, тўғридан тўғри эмбриотоксик таъсир кўрсатиши мумкин. Фолик кислота етишмаслиги ҳомиланинг туғма нуқсонларига олиб келиши мумкин. Фолик кислота етишмовчилиги туфайли юзага келадиган энг жиддий нуқсонлардан бири бу нерв найининг нуқсонидир (ННН). Ҳомила ўсиши ва ривожланиши ҳужайра ишлаб чиқариши кучайиши билан тавсифланади. Фолатларнинг етарли миқдорда қабул қилмаслик ДНК ва РНК синтезида критик ҳисобланади. ННН – бу баъзан ҳалокатли туғма нуқсон бўлиб, анэнцефалия ёки умуртқа поғонаси эпилмаслиги (spina bifida) билан намоён бўлади. Дефектлар ҳомиладорликнинг 21 ва 27 кунлари орасида юзага келади. Бу даврда кўп аёллар ҳомиладор эканликларини ҳатто билишмайди ҳам. Фолат етишмовчилиги фониди гипергомоцистеинемия медулляр канал эпилмаслиги (spina bifida) ва анэнцефалия каби оғир ва ҳалокатли неврологик патологиялар, шунингдек,

юқори лаб ва танглайнинг ёпилмаслигини юзага келтириши мумкин [2, 6, 13, 26]. Фолат метаболизми ферментларининг фаоллигининг сусайиши ёки метил гуруҳларининг етишмовчилиги туфайли хужайрада метилланишнинг пасайиши хромосомаларнинг центромер худудлари метилланиш профилининг ўзгаришига, оогенезда хромосомаларнинг мувофиқлиги бузилишига ва Даун синдромли (21 хромосома трисомияси) фарзанд туғилиши хавфини оширади. ДНК метиляцияси профили бузилиши 18-хромосома ажралиши бузилиши билан ҳам боғлиқ.

Бошқа аутосомалар (2, 7, 10, 13, 14, 15, 16, 22) ва жинсий хромосомалар учун бу ассоциация кўрсатилмаган. Ҳомиланинг тез бўлинувчи хужайраларида метил гуруҳининг етишмовчилиги синтезланаётган ДНК занжирига dTMP ўринга кўп миқдорда dUMP қўшилишига олиб келиб, нуклеотид жуфтларининг тушиб қолиши, ДНК занжири узилишига ва апоптоз механизмининг қўзғалишини юзага чиқариши мумкин [9, 24, 28]. Фолик кислотаси етишмовчилиги ушбу витамин асосий вазифаси – ДНК ва РНК ҳосил бўлишида пурин ва пиримидин асосларининг ҳосил бўлиш коферменти билан боғлиқ бўлган ҳомила ўсишининг ортда қолиши синдромининг ривожланишида муҳим аҳамият касб этади. ДНК синтезида фолат кислотаси иштирокининг бузилиши хужайралар бўлиниши жараёнининг ўзгаришига олиб келади [11]. ДНК синтези бузилишига энг сезгири бу тез тез бўлинадиган хужайралар, айниқса, гемопэтик тўқима хужайраларидир. Шунинг учун фолат кислотаси етишмовчилигининг биринчи белгиларидан бири нейтрофилларнинг гиперсегментацияси бўлиб, унинг кетидан суяк кўмигида мегалобласт хужайралар, макроцитлар кўпаяди ва охир оқибат лейкопения, тромбоцитопения билан кечувчи микроцитар камқонлик ривожланади. Бу эса ҳомиланинг ҳолатини ёмонлаштириб, кислородга бўлган очликни кучайтиради. Шундай қилиб, фолат кислотаси, В гуруҳ витаминлар ва гомоцистеин ривожланаётган эмбрион ва бўлинаётган хужайраларда муҳим роль ўйнайди [11, 12, 19, 25].

Адабиётларда MTHFR 677T/T генотиби паст даражадаги фолат кислотаси билан биргаликда ДНК метиляциясининг пасайиши, неопластик жараёнлар каби ҳолатлар ривожланишида потенциал хавф омили бўлиб хизмат қилиши мумкинлиги тўғрисида маълумотлар мавжуд. Бепуштлиқ [1], одатий ҳомила ташлаш [1, 8, 11, 16, 22], фетоплацентар бузилишлар ва гестозлар [8, 10, 11, 16, 24] ҳомила ривожланиш нуқсонлари каби репродуктив функция бузилишларида фолат алмашинуви генларининг кам функционал аллелларининг аҳамияти алоҳида қизиқиш уйғотади. Фертиллиқ бузилиши бир қатор механизмларини, шунингдек, соматик ва жинсий ҳужайраларда ДНК метиляцияси жараёнидаги бузилишларни гипергомоцистеинемия эффе́ктлари деб белгилаш мумкин.

Гипергомоцистеинемияда қон томирлар стенози, фибринолиз ва фибрин ҳосил бўлишидаги номутаносиблик, вазоконстрикция, трофобласт инвазияси ва плацентация бузилиши билан кузатиладиган эндотелий дисфункцияси акушерлик патологиялари юзага келишига олиб келади. MTHFR C677T полиморфизмининг одатий ҳомила ташлаш ва ҳомила эрта муддатларида ривожланишдан тўхташи юзага келишидаги аҳамияти тўлиқ ўрганилмаган [1, 27]. Биринчи триместрдаги одатий ҳомила ташлашнинг асосий сабабларидан бири ота-она гаметогенезида хромосомаларнинг ажралмаслиги туфайли юзага келадиган ҳомиладаги геном мутацияларидир. Бу соҳадаги изланишлар ҳужайрада ДНК метиляцияси профили ўзгаришидан ҳосил бўлган фолат алмашинувининг паст функционал аллеллари мавжудлиги гамета шаклланиш жараёнида ҳомилада поли ва анеуплодия келиб чиқишига олиб келиши мумкинлигини кўрсатади. Бундан ташқари, эмбрионнинг тез бўлинувчи ҳужайраларида метил гуруҳи дефицити синтезланаётган ДНК занжирига тимидил нуклеотиди ўрнига уридил нуклеотиди қўшилишига олиб келади. Натижада аномал равишда осон парчаланувчи ДНК ҳосил бўлади ва унинг синтези кескин секинлашади. Бу тез бўлинувчи ҳомила ҳужайраларида ҳужайра циклини бузилишига олиб келади ва эҳтимол апоптоз механизмларини ишга

тушишига олиб келади. Абортив материаллар билан бажарилган илмий изланишларда эмбрионда MTHFR C677T гени аллелларида гомо ёки гетерозиготали ҳолати аниқланишида ҳомиладорликни ўз ўзидан тўхташи хавфининг 14 баравар кўпайиши исботланган [25].

Фолат кислотаси йўлдош қон томирлари ривожланишида бевосита иштирок этади ва бу соҳадаги ангиогенез бузилишлари преэклампсия, фетоплацентар етишмовчилик патогенези, ҳомила ўсишдан ортда қолиши ва ҳомила ўлими патогенези билан боғлиқ ҳисобланади [4, 23, 24, 27,]. Фолат кислотасини адекват миқдорда истеъмол қилиш бошқа турдаги ривожланиш нуқсонлари, шу жумладан юрак нуқсонлари ва оёқ қўллардаги нуқсонлар ривожланишининг олдини олишга ёрдам беради. Бундан ташқари, ҳомиладорлик даврида фолатларни кам миқдорда истеъмол қилиш муддатдан олдинги туғруқлар ва чақалоқнинг кам массада туғилиши билан бирга келади [3, 14, 15, 28, 29].

**Хулоса.** Адабиётлар шарҳида келтирилган маълумотлар фолат метаболизмини баҳолаш, унинг ҳомиладорлик кечиши ва ҳомила орган ва тизимлари ривожланишида патогенетик ролени ўрганиш борасида изланишлар олиб бориш нақадар катта аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади. Фақатгина метилентетрагидрофолатредуктаза генининг (MTHFR C677T) полиморфизмини ўрганиш етарли эмас, фолат цикли бошқа кўрсаткичлари ва уларнинг таркибий қисмларини генотиплаш билан бу масалани комплекс ўрганиш зарур. Хулоса қилиб аётганда, ҳомиладорликда асоратлар юзага келишини ва ҳомила нуқсонлари ривожланиши хавфини камайтириш мақсадида патогенетик жиҳатдан асосланган эрта ташхис қўйиш ва юзага келган ўзгаришларни прегравидар тайёргарлик ва эрта онтогенез босқичларида малакали ёрдамни ишлаб чиқиш бу соҳада изланишларни давом эттириш лозимлигини кўрсатади.

**АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ: (REFERENCES)**

1. Бабаджанов Н.Д., Бейшеева М.Т., Закирова Р.А. Врожденные пороки развития: факторы, влияющие на их формирование и методы их профилактики // Вестник КГМА им. И.К.Ахунбаева. 2016. №2. С.52–54.
2. Гречанина Е.Я., Лесовой В.Н., Мясоедов В.В., Гречанина Ю.Б., Гусар В.А. Закономерная связь между развитием некоторых эпигенетических болезней и нарушением метилирования ДНК вследствие дефицита ферментов фолатного цикла // Ультразвукова перинатальна діагностика. 2010. №29. С.27–59.
3. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Керимкулова Н.В., Рудаков К.В. Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период, во время беременности и в период лактации // РМЖ. Мать и дитя. 2014. Т.22, №1. С.27–34.
4. Деревянчук Е.Г., Александрова А.А., Рымашевский А.Н. Роль гомоцистеина и фолиевой кислоты в развитии гестоза на поздних этапах // Валеология. 2011. №3. С.63–66.
5. Деревянчук Е.Г., Машкина Е.В., Коваленко К.А., Александрова А.А., Шестопапов А.В., Рымашевский А.Н., Келлер О.В., Шкурат Т.П. Биохимические и генетические критерии фолатного метаболизма и нарушения эмбриогенеза человека // Современные проблемы науки и образования. 2011. №4. С.14–27.
6. Дикке Г.Б. Профилактика фолат-чувствительных аномалий плода у женщин с высоким риском // РМЖ. Мать и дитя. 2017. Т.25, №15. С.1096–1100.
7. Добролюбов А.С., Добрынина М.Л., Дюжев Ж.А., Липин М.А., Поляков А.В., Фетисова И.Н. Полиморфизмы генов фолатного обмена у женщин с привычной потерей беременности ранних сроков // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т.13, №4. С.60–61.
8. Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Аминтаева Л.А., Алиева А.Н., Артизанова А.П., Болкунова Н.В. Эндотелиальная дисфункция: гомоцистеин и оксид азота у беременных групп высокого риска. Современные подходы к

- терапии. Роль фолиевой кислоты // Проблемы репродукции. 2010. Т.16, №6. С.98–103.
9. Донников А.Е. Мультивитаминные препараты для прегравидарной подготовки: оптимальное содержание фолиевой кислоты // Медицинский алфавит. 2016. Т.2, №17(280). С.13–19.
10. Коханова Д.А., Дубова Е.А., Кувакова А.Р. Применение препаратов фолиевой кислоты для предотвращения дефектов развития нервной трубки плода // Новая наука: Опыт, традиции, инновации. 2017. №1-3(123). С.57–60.
11. Лебеденкова М.В. Клиническое значение гипергомоцистеинемии в прогрессировании нефропатий (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2006. Т.8, №4. С.329–335.
12. Мамедалиева Н.М., Сарымсакова Т.А., Долгая Г.В. Патогенетические механизмы неразвивающейся беременности I триместра // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. 2012. Т.12, №2. С.103–106.
13. Медяникова И.В., Гудинов Ж.В., Гудинов Ж.В. Распространенность генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбгеморрагическими осложнениями гестационного периода, в когорте беременных женщин российской популяции // Акушерство и гинекология. 2012. №4-1. С.10–15.
14. Петухов В.С., Занько С.Н. Дефицит железа и дисфункции эндотелия как факторы риска и диагностические маркеры плацентарной недостаточности // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2011. Т.10, №3. С.55–64.
15. Пустотина О.А. Прегравидарная подготовка // Медицинский совет. 2017. №13. С.64–70.
16. Сидорова И.С., Унанян А.Л. Применение витаминно-минерального комплекса в терапии невынашивания беременности // Гинекология. 2012. Т.14, №2. С.54–56.
17. Трифонова Е.А. Спиридонова М.Г., Максимова Н.Р., Ноговицына А.Н., Степанов В.А. Генетическое разнообразие и структура галлотипов локуса



- MTHFR в якутской популяции // Якутский медицинский журнал. 2009. №2(26). С.40–42.
18. Фетисова И.Н. Полиморфизм генов фолатного цикла и болезни человека // Вестник Ивановской медицинской академии. 2006. Т.11, №1-2. С.77–82.
19. Чориева Г.З. Влияние коррекции на состояние фетоплацентарной системы при АВО иммунизации//Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 1-2. 2016г.
20. Хилькевич Е.Г., Языкова О.И. Витамины для беременных. Активные фолаты со стопроцентным усвоением // Медицинский совет. 2017, №2. С.48–0.
21. Ших Е.В., Гребенщикова Л.Ю. Коррекция витаминно-минерального статуса у беременных с высоким риском макросомии // Гинекология. 2013. Т.15, №4. С.59–4.
22. Ших Е.В., Махова А.А. Преимущества проведения коррекции фолатного статуса с использованием витаминно-минерального комплекса, содержащего метафолин // Трудный пациент. 2013. Т.11, №8-9. С.26– 31.
23. Янгибаева Д.Т., Юлдашева Д.Ю., Чориева Г.З., Садикова Д.Р., Вклад полиморфных вариантов генов фолатного цикла в нарушение ранних этапов эмбрионального// Вестник ТМА №9, 2022. Стр. 141-143.
24. Kondo A., Asada Y., Shibata K., Kihira M., Ninomiya K., Suzuki M., Oguchi H., Hayashi Y., Narita O., Watanabe J., Shimosuka Y. Dietary folate intakes and effects of folic acid supplementation on folate concentrations among Japanese pregnant women // J. Obstet. Gynaecol.
25. Res. 2011. Vol.37, №4. P.331–336. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01358.x
26. Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics // Clin. Pharmacokinet. 2010. Vol.49, №8. P.535–548. doi: 10.2165/11532990-000000000-00000
27. Zetterberg H., Coppola A., D'Angelo A., Palmér M., Rymo L., Blennow K. No association between the MTHFR A1298C and transcobalamin C776G genetic

polymorphisms and hyperhomocysteinemia in thrombotic disease // Thromb. Res. 2002. Vol.108, №2-3. P.127–131.

28. Yangibayeva D. T., Yuldasheva D. Y., Chorieva G.Z., Sadikova D. R., Sadullaeva U. A. Central asian journal of medical and natural sciences. Volume: 03 Issue: 06 | Nov-Dec 2022 P. 388-391