

УДК 575.174+575.224.22]:618.3-06

DOI: 10.12737/article_5c127a27ba9a85.88292840

**ФОЛАТНЫЙ ЦИКЛ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ
(ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)****Т.Н.Ларина, С.В.Супрун**

*Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт
охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1*

РЕЗЮМЕ

Проблема профилактики осложненного течения беременности и родов занимает ведущее место в современном акушерстве и перинатологии. Авторами проведен интеллектуальный анализ многочисленных клинических исследований в области изучения фолатного метаболизма в целом, его роли в репродуктивном здоровье женщины, гестационных осложнениях, формировании патологии плода. Дана оценка значимости дефицита фолиевой кислоты, связанного с особенностями диеты или с недостаточным ее усваиванием организмом, а также с дефектами в генах фолатного обмена, определяющих сниженную активность ферментов. В последние годы получены многочисленные доказательства факта, что среди женщин с осложненной беременностью значительно чаще встречаются мутантные гомозиготные (ТТ) и гетерозиготные (СТ) генотипы. Генетическая недостаточность ключевого фермента фолатного цикла метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) – одна из причин гипергомоцистеинемии, оказывающей выраженное токсическое действие, повреждение эндотелиальной выстилки сосудов и запускающей нарушение процессов коагуляции. Гипергомоцистеинемия имеет значение в развитии осложнений беременности, зависящих от микроциркуляции, начиная с самопроизвольного выкидыша в I триместре беременности и заканчивая преэклампсией, преждевременной отслойкой плаценты и антенатальной гибелью плода. Последствиями нарушения фолатного цикла на разном уровне могут стать врожденные пороки развития плода, прежде всего дефекты нервной трубки. Показано значение фолиевой кислоты в патогенетических механизмах развития анемии. Интересен вопрос о роли низкофункциональных аллелей генов фолатного обмена в нарушении репродуктивной функции: при бесплодии и невынашивании беременности. Представленный литературный обзор является обоснованным выводом для необходимости дальнейшего исследования фолатного обмена с учетом генетической предрасположенности и других составляющих компонентов.

Ключевые слова: фолатный обмен, генетика, гомоцистеин, осложнения беременности.

SUMMARY**FOLATE CYCLE: PATHOGENETIC
MECHANISMS OF PREGNANCY****COMPLICATIONS (REVIEW)****T.N.Larina, S.V.Suprun**

*Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of
Physiology and Pathology of Respiration –
Research Institute of Maternity and Childhood
Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk,
680022, Russian Federation*

The problem of prevention of complicated course of pregnancy and childbirth takes a leading place in modern obstetrics and perinatology. The authors conducted a profound analysis of numerous clinical studies in the area of folate metabolism in general, its role in the reproductive health of women, gestational complications, and the formation of fetal pathology. The significance of folic acid deficiency which is related to diet peculiarities, to insufficient enzymes intake, as well as to defects in folate exchange genes, which determine the reduced enzyme activity, is evaluated. In recent years, there has been much evidence that mutant homozygous (TT) and heterozygous (CT) genotypes are much more common among women with complicated pregnancies. Genetic deficiency of the key enzyme of the folate cycle – methylene-tetra-hydro-folate-reductase (MTHFR) is one of the reasons of hyperhomocysteinemia that has a pronounced toxic effect, damages the endothelial lining of the blood vessels and triggers a disorder of the processes of coagulation. Hyperhomocysteinemia has a big influence on the development of pregnancy complications, which depend on microcirculation, starting with spontaneous miscarriage in the first trimester of pregnancy and ending with preeclampsia, premature placental abruption and intrauterine fetal death. The consequences of the folate cycle problems at different stages can be congenital malformations of the fetus, especially defects of the neural tube. The importance of folic acid in the pathogenetic mechanisms of anemia is described. An interesting question is the role of low-functional alleles of folate genes in reproductive function disorders: under condition of infertility and miscarriage. The presented literature review is a reasonable conclusion for the need of further study of folate metabolism, taking into account genetic predisposition and other components.

Key words: folate metabolism, genetics, homocysteine, pregnancy complications.

Охрана здоровья беременной женщины и ее будущего ребенка является одной из приоритетных задач современной медицины, но распространенность

осложнений беременности остается высокой, увеличивая риск неблагоприятных исходов для здоровья женщины и перинатальных потерь [18]. Причиной осложненного течения беременности являются нарушения, связанные с фолатным циклом, обусловленные эндогенными и экзогенными факторами.

К экзогенным факторам риска относятся низкий социально-экономический статус, несбалансированное питание – недостаточное употребление микроэлементов и витаминов, употребление алкоголя, курение и др. Эндогенные факторы представлены, в первую очередь, своеобразием генома, в том числе полиморфизмами генов, регулирующих метаболизм фолиевой кислоты. Дефекты обмена фолиевой кислоты в организме можно выделить в отдельную группу причин, осложняющих беременность.

Фолатный цикл представляет собой сложный процесс, контролируемый ферментами, которые в качестве коферментов имеют производные фолиевой кислоты. Эта кислота является сложной молекулой, состоящей из птероидной кислоты и одного (моноголутамат) или нескольких (полиглутаматы) остатков глутаминовой кислоты. Пища, особенно свежая зелень, печень, дрожжи и некоторые фрукты в основном содержат восстановленные полиглутаматы, которые должны быть гидролизованы с помощью фермента птероилполиглутамат-гидролазы до моноглутамата, чтобы они могли быть абсорбированы в проксимальном отделе тонкого кишечника. После всасывания фолат-моноголутамат восстанавливается до тетрагидрофолата – соединения, обладающего биологической активностью [19, 31]. После метилирования фолаты поступают в кровь в виде 5-метилтетрагидрофолата, который проникает в клетки посредством эндоцитоза при участии специфических фолатных рецепторов. Внутри клетки 5-метилтетрагидрофолат служит донором метильных групп и основным источником тетрагидрофолата. Последний выступает в качестве акцептора большого числа моноуглеродных фрагментов, превращаясь в разные виды фолатов, служащих, в свою очередь, специфическими коферментами в целом ряде внутриклеточных реакций, в частности, при синтезе пуринов и пиримидинового основания тимина. Одной из реакций, требующих наличия 5,10-метилтетрагидрофолата и 5-метилтетрагидрофолата, является синтез метионина из гомоцистеина. Реметилирование гомоцистеина в метионин катализирует цитоплазматический фермент метионин-синтаза (MTR). Для работы фермента необходим метилкобаламин, производное витамина B12. Метионин-синтаза катализирует реметилирование гомоцистеина в метионин посредством реакции, в которой метилкобаламин выступает в роли промежуточного переносчика метильной группы. При этом происходит окисление кобаламина, и фермент MTR переходит в неактивное состояние. Восстановление функции фермента возможно в ходе реакции метилирования при участии фермента метионин-синтазы-редуктазы (MTRR). Донором метильной группы в данном случае является активированная форма метионина – S-аденозилметионин, которая используется

также для метилирования других соединений: ДНК, РНК, белков и фосфолипидов. Ключевую роль в синтезе метионина из гомоцистеина играет фермент 5,10-метилтетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), который восстанавливает 5,10-метилтетрагидрофолат до 5-метилтетрагидрофолата, несущего на себе метильную группу, необходимую для реметилирования гомоцистеина [12, 19]. Метаболическим последствием дефицита фолиевой кислоты является повышение уровня гомоцистеина [29]. Выделяются также генетические дефекты выработки ферментов, катализирующих переход фолиевой кислоты в её активную форму, необходимую для реметилирования гомоцистеина в метионин.

Ген MTHFR локализуется на коротком плече хромосомы 1 (1p36.3) и состоит из 11 экзонов. Длина всего кодирующего региона составляет около 1980 пар нуклеотидов. Наиболее изученной является мутация C677T гена MTHFR, связанная с замещением цитозина на тимин в положении 677, вызывает замену аланина на валин (p.Ala222Val) в каталитическом домене белка-фермента, приводя к снижению его активности у гомозиготного варианта по полиморфному аллелю на 70%, у гетерозиготных генотипов – на 35%. Гомозиготность по аллелю C677T приводит к значительному повышению уровня гомоцистеина, особенно на фоне низкого содержания фолата в плазме крови. Именно снижение активности этого фермента – одна из важных причин накопления гомоцистеина в организме [5, 7, 16, 17, 30, 31].

В последние годы получены многочисленные доказательства факта, что среди женщин с осложненной беременностью значительно чаще встречаются гомозиготные (ТТ) и даже гетерозиготные (СТ) генотипы. Дефицит фолиевой кислоты и витаминов группы В, связанный с особенностями диеты или с недостаточным их усвоением организмом, а также дефекты в генах фолатного обмена, обуславливающие сниженную активность ферментов, приводят к избыточному накоплению гомоцистеина в крови и нарушению процессов метилирования в клетке [36]. Гомоцистеин обладает выраженным токсическим свойством, при этом негативные воздействия, оказываемые им, очень разнообразны. Гомоцистеин представляет собой производное незаменимой аминокислоты метионина. Получаемый с пищей в составе белка метионин участвует во всех реакциях, где метильная группа используется для синтеза биологически активных веществ (нуклеиновые кислоты, адреналин, креатинин и др.). Фактически прямым донором CH_3 -группы для этого процесса является активная форма метионина – S-аденозилметионин, который после потери метильной группы превращается в S-аденозилгомоцистеин. Из S-аденозилгомоцистеина в результате последующего гидролиза образуется гомоцистеин [19].

Гомоцистеин является цитотоксичной аминокислотой и его низкое содержание в клетках обеспечивается двумя путями: а) путем реметилирования до метионина; б) путем транссульфирования до цистеина [11, 31].

В первом из них в качестве донора метильной группы, необходимой для превращения гомоцистеина в метионин, используется 5-метилтетрагидрофолат (5-MTHF), активная форма фолиевой кислоты. Катализирует данную реакцию фермент метионин-синтетаза, а в качестве кофермента при этом выступает витамин В12. Во втором случае в качестве донора метильной группы используется бетаин, и реакцию превращения гомоцистеина в метионин катализирует фермент бетаин-гомоцистеин-метил-трансфераза. Реметилирование по первому, фолат-зависимому, пути происходит во всех тканях организма человека, в то время как ферменты бетаин-зависимой реакции сосредоточены почти исключительно в печени и почках. В процессе транссульфирования фермент цистатионин- β -синтетаза катализирует превращение гомоцистеина и серина в цистатионин, который затем подвергается гидролизу с образованием цистеина и α -кетобутирата под влиянием фермента – цистатионазы. При этом в качестве кофермента в обеих реакциях используется витамин В6. Излишек цистеина окисляется до таурина и неорганических сульфатов или выделяется с мочой [19].

Гомоцистеин вызывает повреждение эндотелиальной выстилки сосудов и запускает процессы коагуляции. Эндотелий представляет собой не просто механический барьер между сосудистой стенкой и циркулирующей кровью – это ткань, продуцирующая вазоактивные вещества, медиаторы и их ингибиторы. С помощью этих биологически активных веществ эндотелий играет ведущую роль в контроле над сосудистым тонусом. Одним из таких веществ является оксид азота. Он продуцируется эндотелием непрерывно и обладает несколькими защитными свойствами, включая вазодилатацию, торможение пролиферации гладкомышечных клеток, снижение агрегации тромбоцитов и других клеток крови [20, 21]. Кроме того, в нормальных условиях оксид азота обладает способностью вступать в реакцию с гомоцистеином и таким образом «нейтрализует» его. Результатом такого взаимодействия является образование S-нитрогоммоцистеина – дополнительного мощного сосудорасширяющего средства и ослабление агрегации тромбоцитов. Однако эти защитные свойства оксида азота не могут реализоваться в условиях гипергоммоцистеинемии, поскольку в повышенных концентрациях гомоцистеин оказывает неблагоприятное влияние на его активность и синтез. Вызываемое гомоцистеином освобождение радикалов кислорода, собственное окисление и перекисное окисление липидов впоследствии приводят к уменьшению активности эндотелиальной синтетазы оксида азота. Таким образом, в условиях гипергоммоцистеинемии происходит снижение синтеза важнейшего фактора вазодилатации и защиты эндотелия [31].

Однако нельзя забывать о наличии в организме других, не менее важных вазоактивных веществ, соотношение между которыми нарушается вследствие вызванного гомоцистеином оксидантного стресса и дисфункции эндотелия. Простаглицлин PGI_2 и тромбоксан A_2 относятся к числу таких соединений. Оба они синтезируются из арахидоновой кислоты под дей-

ствием циклооксигеназы, но обладают разными свойствами. Тромбоксан вызывает агрегацию тромбоцитов, способствуя тем самым тромбообразованию, и, кроме того, оказывает самое мощное сосудосуживающее действие из всех простаглицлинов. Простаглицлин синтезируется преимущественно эндотелием сосудов. Он в противоположность тромбоксану расслабляет гладкие мышечные волокна сосудов и вызывает дезагрегацию тромбоцитов, способствуя фибринолизу. Несколько исследований [11, 19], посвященных определению эффектов гомоцистеина, показали, что данная аминокислота в больших количествах значительно снижает синтез простаглицлина и повышает образование тромбоксана A_2 (Тк A_2) эндотелиальными клетками. Таким образом, при гипергоммоцистеинемии увеличивается соотношение Тк A_2 / PGI_2 , что отражается на тонусе сосудов и усиливает тромбогенез [19].

Многими исследователями показано, что одним из эффектов гомоцистеина в повышенной концентрации является значительное повышение плотности сосудистой стенки из-за увеличения синтеза и накопления в ней коллагена. Подобный эффект объясняется способностью этой аминокислоты стимулировать синтез коллагена фибробластами гладкомышечных клеток сосудистой стенки, причем накопление коллагена в клеточном слое происходит параллельно с нарастанием концентрации гомоцистеина [31, 39]. Последующие исследования продемонстрировали, что именно свободная тиоловая группа гомоцистеина играет главную роль в этом процессе. Таким образом, в результате накопления коллагена и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки происходит ее деформация, утолщение и повышение ригидности.

В некоторых работах доказана способность гомоцистеина активировать эластазу с последующей деградацией эластина и разрыхлением эндотелия, что значительно облегчает депонирование кальция, холестерина, липидов – основных компонентов, деформирующих сосудистую стенку. Установлено также, что гомоцистеин снижает продукцию эндотелина-1. Эндотелин-1 – это белок, состоящий из 21 аминокислоты, синтезируемый сосудистым эндотелием. Путем связывания со специфическими трансмембранными рецепторами гладкомышечных клеток эндотелин-1 стимулирует их пролиферацию, а также производит мощное вазоконстрикторное действие. Эти основные свойства эндотелина определяют его роль в развитии патологии сосудов. Однако эндотелин-1 способен вызывать и депрессорную реакцию, взаимодействуя с трансмембранными рецепторами, но уже эндотелиальных клеток. В норме эндотелиальные клетки препятствуют адгезии клеток циркулирующей крови к поверхности сосудов, а также обладают антитромботическими и фибринолитическими свойствами. Повреждение эндотелия, спровоцированное гипергоммоцистеинемией, сопровождается активацией зависимого от эндотелия звена гемостаза и усилением агрегации тромбоцитов. В литературе имеются сведения [12, 19] о том, что гомоцистеин нарушает функцию тканевого активатора плазминогена, способствует свя-

зыванию липопротеина с фибрином, что ведет к угнетению фибринолиза. Также гомоцистеин в повышенной концентрации ингибирует функцию естественных антикоагулянтов, таких, как антитромбин III и протеин. Кроме того, он способен изменять нормальные анти-тромботические свойства эндотелия, что приводит к увеличению активности факторов свертывания – V, X и XII [11, 19, 31].

Из других эффектов гомоцистеина имеет значение его способность активировать нуклеарный фактор- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), регулирующий транскрипцию многочисленных генов во многих тканях. Кроме того, гомоцистеин в повышенных концентрациях оказывает повреждающее действие на структуру и функцию митохондрий, отрицательно влияет на экспрессию митохондриальных генов.

К сожалению, беременность сама по себе является тем состоянием, при котором в 5-6 раз увеличивается риск венозных тромбозов. Предложено несколько патогенетических механизмов, объясняющих эту взаимосвязь: сдавление беременной маткой нижней полой вены и подвздошных вен, увеличение объема крови во время беременности, недостаточность венозных клапанов, а также такими предрасполагающими факторами, как: тенденция к стазу в результате гормональных изменений, состояние физиологической гиперкоагуляции, обусловленной изменением реологических и свертывающих свойств крови и ингибции фибринолиза [11, 12].

В результате влияния гипергомоцистеинемии при беременности образуются тромбы и происходит нарушение микроциркуляции в тканях, в том числе в стенке матки и плаценте, что приводит к ряду акушерских осложнений как на ранних этапах развития беременности (дефекты имплантации эмбриона, привычное невынашивание беременности), так и на поздних сроках (хроническая фетоплацентарная недостаточность, задержка роста плода, гибель плода). Гипергомоцистеинемия является фактором риска развития аутоиммунных процессов и антифосфолипидного синдрома, также нарушающих нормальное развитие беременности. Кроме того, гомоцистеин свободно переходит через плаценту и может оказывать прямое эмбриотоксическое действие.

Недостаток фолиевой кислоты, может привести к врожденным порокам развития плода. Одним из самых серьезных врожденных пороков вследствие дефицита фолиевой кислоты являются дефекты нервной трубки (ДНТ). Частота диагностики ДНТ плода в России составляет около 0,5%; ежегодно погибают до 300 новорожденных с этим диагнозом, что составляет примерно 2% в структуре общей детской смертности [34]. Рост и развитие плода характеризуются повышенной клеточной продукцией. Неадекватное поступление фолатов является критическим для синтеза ДНК и РНК. ДНТ являются врожденными пороками развития, иногда фатальными, характеризующимися анэнцефалией или расщеплением позвоночника (spinabifida). Дефекты возникают между 21 и 27 днем гестации. Это период, когда многие женщины еще не знают о своей беремен-

ности. Показано, что на фоне фолатной недостаточности гипергомоцистеинемия вызывает такие тяжелые и летальные неврологические формы патологии, как незаращение костномозгового канала (spinabifida) и анэнцефалия, а также незаращение верхней губы и неба [2, 6, 13, 26, 35]. Снижение метилирования в клетке, связанное с недостаточной активностью ферментов фолатного обмена или с дефицитом метильных групп, приводит к изменению профиля метилирования центромерных районов хромосом, нарушению расхождения хромосом в оогенезе и повышает риск рождения ребенка с синдромом Дауна (трисомия по хромосоме 21). Изменение профиля метилирования ДНК ассоциировано также с нарушением расхождения хромосомы 18. Для других аутосом (хромосомы 2, 7, 10, 13, 14, 15, 16, 22) и половых хромосом такой ассоциации не показано. В быстро делящихся клетках плода дефицит метильных групп приводит к повышенному включению dUMP вместо dTMP в синтезируемую цепь ДНК, что влечет за собой вырезание нуклеотидных пар, разрывы цепей ДНК и запускание механизмов апоптоза [9, 24, 38].

Недостаточность фолиевой кислоты имеет чрезвычайно большое значение в генезе формирования синдрома задержки развития плода, что связано с ключевой ролью этого витамина – кофермента образования пуриновых и пиримидиновых оснований – в биосинтезе ДНК и РНК. Нарушение участия фолиевой кислоты в синтезе ДНК приводит к изменениям в процессе деления клеток [11]. Наиболее чувствительны к нарушению синтеза ДНК часто делящиеся клетки, особенно в гемопоэтической ткани. Поэтому одним из первых проявлений дефицита фолиевой кислоты является гиперсегментация нейтрофилов, вслед за чем в костном мозге начинают появляться мегалобластические клетки, макроциты и, в конце концов, развивается макроцитарная анемия, которая сопровождается лейкопенией, тромбопенией, ухудшает внутриутробное состояние плода, усугубляя его кислородное голодание. Таким образом, фолиевая кислота, витамины группы В и гомоцистеин играют фундаментальную роль в делящихся клетках и развивающемся эмбрионе [11, 12, 19, 25].

В литературе есть данные, что генотип MTHFR 677T/T в сочетании с низким уровнем фолата может выступать как потенциальный фактор риска развития состояний, связанных со снижением метилирования ДНК, в частности, неопластических процессов. Особый интерес представляет вопрос о роли низкофункциональных аллелей генов фолатного обмена в нарушении репродуктивной функции: при бесплодии [1], невынашивании беременности [1, 8, 11, 16, 22, 41, 42], при фетоплацентарной недостаточности и гестозах [8, 10, 11, 16, 24], задержке развития и формировании пороков развития плода. Среди целого спектра механизмов нарушения фертильности можно обозначить как эффекты гипергомоцистеинемии, так и нарушения процессов метилирования ДНК в соматических и половых клетках. Эндотелиальная дисфункция, наблюдаемая при гипергомоцистеинемии, сопровождаемая

развитием стеноза сосудов, десинхронизацией процессов фибринолиза и фибринообразования, вазоконстрикцией, инвазией трофобласта и плацентацией, что и обуславливает развитие акушерской патологии. Неоднозначны результаты работ, посвященные роли полиморфизмов MTHFR C677T при привычном невынашивании беременности [1, 27]. Одной из главных причин привычного невынашивания беременности первого триместра является наличие геномных мутаций у плода, возникновение которых в большинстве случаев обусловлено нерасхождением хромосом в гаметогенезе у родителей. В литературе высказывается предположение, что наличие низкофункциональных аллелей генов фолатного обмена вследствие изменения профиля метилирования ДНК в клетке может приводить к нарушению расхождения хромосом в процессе формирования гамет и возникновению поли- и анеуплоидии у плода. Кроме того, дефицит метильных групп в быстро делящихся клетках эмбриона приводит к повышенному включению уридилевого нуклеотида вместо тимидилового в синтезируемую цепь ДНК. В результате образуется аномально легко фрагментируемая ДНК, синтез ее резко замедляется. Это ведет к нарушению клеточного цикла быстро делящихся клеток плода, и, возможно, способствует запуску механизмов апоптоза. В работах, выполненных на абортном материале, было показано, что риск самопроизвольного прерывания беременности повышается в 14 раз при наличии у эмбриона аллелей гена MTHFR C677T гомо- или гетерозиготном состоянии [35].

Фолиевая кислота напрямую участвует в формировании сосудистого русла плаценты, и нарушения ангиогенеза в этой области ассоциированы с патогенезом преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности, в том числе с задержкой роста и антенатальной гибелью плода [4, 23, 34, 37].

Адекватное потребление фолиевой кислоты способствует также предотвращению возникновения других видов врожденных пороков, в том числе пороков сердца и недоразвития конечностей. Кроме того, низкий уровень потребления фолатов во время беременности ассоциируются с повышенной частотой преждевременных родов и низкой массой тела младенца при рождении [3, 14, 15, 28, 29, 32, 33].

Заключение

Данные, представленные в литературном обзоре, свидетельствуют о важности исследований по оценке фолатного метаболизма, его патогенетической роли в течении беременности и формировании органов и систем плода, будущего ребенка. Изучение полиморфизма только одного гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T) недостаточно, необходимо комплексное изучение вопроса, с проведением генотипирования по другим показателям фолатного цикла и их составляющих. Патогенетически обоснована ранняя диагностика и своевременная коррекция дисбалансных изменений с персонализированным подходом на этапах прегриви-

дарной подготовки и раннего онтогенеза для снижения риска осложненного течения беременности [40].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бескорвайная Т.С. Влияние аллелей полиморфных генов системы HLA II класса, фолатного обмена, гемостаза и детоксикации на репродукцию человека: дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 89 с.
2. 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.
3. Буштырѳева И.О., Чернавский В.В., Левченко М.В. Роль препаратов фолиевой кислоты в профилактике рождения детей с низкой массой тела // Проблемы репродукции. 2007. №6. С.90–94.
4. Вахарловский В.Г., Воронин Д.В., Соколов К.А., Глогов О.С., Баранов В.С. Применение фолиевой кислоты для профилактики дефектов зачатия нервной трубки у плода // Журнал акушерства и женских болезней. 2008. Т.57, №2. С.4–10.
5. 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 // Ультразвуковая перинатальная диагностика. 2010. №29. С.27–59.
6. 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.
7. 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.
8. Деревянчук Е.Г., Машкина Е.В., Коваленко К.А., Александрова А.А., Шестопалов А.В., Рымашевский А.Н., Келлер О.В., Шкурят Т.П. Биохимические и генетические критерии фолатного метаболизма и нарушения эмбриогенеза человека // Современные проблемы науки и образования. 2011. №4. С.14–27.
9. Дикке Г.Б. Профилактика фолат-чувствительных аномалий плода у женщин с высоким риском // РМЖ. Мать и дитя. 2017. Т.25, №15. С.1096–1100.
10. 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.
11. 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.
12. Доброхотова Ю.Э., Ли А.Д., Джобава Э.М. Вопросы патогенеза и терапии тромботических состояний у беременных с тромботическими

осложнениями и невынашиванием беременности // Гинекология. 2006. Т.8, №3. С.16–23.

13. Донников А.Е. Мультивитаминные препараты для прегравидарной подготовки: оптимальное содержание фолиевой кислоты // Медицинский алфавит. 2016. Т.2, №17(280). С.13–19.

14. Калашникова Е.А. Кокаровцева С.Н. Ассоциация наследственных факторов тромбофилии с невынашиванием беременности у женщин в русской популяции // Медицинская генетика. 2005. Т.4, №8. С.386–390.

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

16. Кох Н.В., Воронина Е.Н., Пасман Н.М., Филипенко М.Л. Исследование влияния генетической предрасположенности к тромбофилии на течение беременности // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2008. Т.6, №2. С.20–24.

17. 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.

18. Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Значение витаминно-минеральных комплексов в обеспечении нормального течения беременности // Гинекология. 2015. Т.17, №1. С.60–64.

19. Лебеденкова М.В. Клиническое значение гипергомоцистеинемии в прогрессировании нефропатий (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2006. Т.8, №4. С.329–335.

20. Левченко М.В., Чернавский В.В., Буштырева И.О. Роль препаратов фолиевой кислоты в профилактике рождения детей с низкой массой тела (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2007. Т.13, №6. С.90–94.

21. Луценко Н.Н. Поливитаминные и минералы как неотъемлемая часть в рациональном питании женщины до, во время и после беременности // Русский медицинский журнал. 2006. Т.12, №13. С.815–819.

22. 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.

23. Медяникова И.В., Гудинов Ж.В., Гудинов Ж.В. Распространенность генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбогеморрагическими осложнениями гестационного периода, в когорте беременных женщин российской популяции // Акушерство и гинекология. 2012. №4-1. С.10–15.

24. Михайлин Е.С. Встречаемость некоторых наследственных тромбофилий при гестозе и преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (ПОНРП) // Медицинская генетика. 2005. Т.4, №5. С.230а–230.

25. Петухов В.С., Занько С.Н. Дефицит железа и дисфункции эндотелия как факторы риска и диагно-

стические маркеры плацентарной недостаточности // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2011. Т.10, №3. С.55–64.

26. Пустотина О.А. Прегравидарная подготовка // Медицинский совет. 2017. №13. С.64–70.

27. Сухих Г.Т., Доброхотова Ю.Э., Джобавя Э.М., Алиева Д.Н., Дзейгова Э.А., Аминтаева Л.А., Артизанова Д.П., Чапельникова Т.А. Гипергомоцистеинемия и фолиевая кислота при невынашивании беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2007. Т.7, №5. С.9–12.

28. Сидорова И.С., Унанян А.Л. Применение витаминно-минерального комплекса в терапии невынашивания беременности // Гинекология. 2012. Т.14, №2. С.54–56.

29. Сидорова И.С., Унанян А.Л. Роль витаминно-минерального комплекса в прегравидарной подготовке, при беременности и лактации // Гинекология. 2011. Т.13, №5. С.53–56.

30. 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.

31. Фетисова И.Н. Полиморфизм генов фолатного цикла и болезни человека // Вестник Ивановской медицинской академии. 2006. Т.11, №1-2. С.77–82.

32. Хилькевич Е.Г., Языкова О.И. Витамины для беременных. Активные фолаты со стопроцентным усвоением // Медицинский совет. 2017, №2. С.48–50.

33. Ших Е.В., Гребенщикова Л.Ю. Коррекция витаминно-минерального статуса у беременных с высоким риском макросомии // Гинекология. 2013. Т.15, №4. С.59–64.

34. 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.

35. Isotalo P.A., Wells G.A., Donnelly J.G. Neonatal and fetal methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms: an examination of C677T and A1298C mutations // Am. J. Hum. Genet. 2000. Vol.67, №4. P.986–990. doi: 10.1086/303082

36. Hobbs C.A., Sherman S.L., Yi P., Hopkins S.E., Torfs C.P., Hine R.J., Pogribna M., Rozen R., James S.J. Polymorphisms in Genes Involved in Folate Metabolism as Maternal Risk Factors for Down syndrome // Am. J. Hum. Genet. 2000. Vol.67, №3. P.623–630. doi: 10.1086/303055

37. Hung J., Yang T.L., Urrutia T.F., Li R., Perry C.A., Hata H., Cogger E.A., Moriarty D.J., Caudill M.A. Additional food folate derived exclusively from natural sources improves folate status in young women with the MTHFR 677 CC or TT genotype // J. Nutr. Biochem. 2006. Vol.17, №11. P.728–734. doi: 10.1016/j.nutbio.2005.11.009

38. Kondo A., Asada Y., Shibata K., Kihira M., Ni-nomiya 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. Res. 2011. Vol.37, №4. P.331–336. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01358.x

39. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia // J. Clin. Invest. 1996. Vol.98, №1. P.5–7. doi: 10.1172/JCI118776

40. Madigan S.M., Tracey F., Mc Nulty H., Eaton-Evans J., Coulter J., McCartney H., Strain J.J. Riboflavin and vitamin B6 intakes and status and biochemical response to riboflavin supplementation in free-living elderly people // Am. J. Clin. Nutr. 1998. Vol.68, №2. P.389–395. doi: 10.1093/ajcn/68.2.389

41. 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

42. 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.

REFERENCES

1. Beskorovaynaya T.S. Effect of alleles of polymorphic genes of the HLA class II system, folate metabolism, hemostasis and detoxification on human reproduction: abstract of PhD thesis. Moscow; 2005 (in Russian).

2. Babadjanov N.J., Beysheeva MT., Zakirova R.A. Congenital malformations: influenced factors to the formation and their prevention. *Vestnik KGMA im. I.K.Akhunbayeva* 2016; 2:52–54 (in Russian).

3. Bushtyрева I.A., Chernavskii V.V., Levchenko M.V. The role of folic acid drugs in the prevention of low birth weight babies. *Problemy reproduktivnoy meditsiny* 2007; 6:90–94 (in Russian).

4. Vakharlovsky V.G., Voronin D.V., Sokolov K.A., Glotov O.S., Baranov V.S. Use of folic acid for prevention of neural tube defects in the fetus. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2008; 57(2):4–10 (in Russian).

5. Grechanina E.Y., Lesovoj V.N., Myasoedov V.V., Grechanina J.B., Gusar V.A. Natural connection between the development of certain epigenetic diseases and the violation of DNA methylation due to the deficit of enzymes of the folate cycle. *Ul'trazvukovaya perinatal'na diagnostika* 2010; 29:27–59 (in Russian).

6. Gromova O.A., Limanova O.A., Torshin I.Yu., Kerimkulova N.V., Rudakov K.V. Dose-dependence of the protective effects of folic acid in the preconception period, during pregnancy and lactation. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya* 2014; 22(1):27–34 (in Russian).

7. Derevyanchuk E.G., Aleksandrova A.A., Rymashevskiy A.N. The role of homocysteine and folic acid in the development of preeclampsia in the later stages. *Valeologiya* 2011; 3:63–66 (in Russian).

8. Derevyanchuk E.G., Mashkina E.V., Kovalenko K.A., Alexandrova A.A., Shestopalov A.V., Rymashevskiy A.N., Keller O.V., Shkurat T.P. Biochemical and genetic criteria of the folate metabolism and human embryogenesis disorders. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*

2011; 4:14–27 (in Russian).

9. Dikke G.B. Prevention of folate-sensitive fetal abnormalities in women with high risk. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya* 2017; 25(15):1096–1100 (in Russian).

10. Dobrolyubov A.S., Dobrynina M.L., Dyuzhev Zh.A., Lipin M.A., Polyakov A.V., Fetisova I.N. Polymorphisms of folate metabolism genes in women with recurrent early pregnancy loss. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* 2006; 13(4):60–61 (in Russian).

11. Dobrokhotova Yu.E., Dzhobava E.M., Amintaeva L.A., Alieva A.N., Artizanov A.P., Bolkunova N.V. Endothelial dysfunction: homocysteine and nitric oxide in pregnant women of high risk. The role of folic acid. *Problemy reproduktivnoy meditsiny* 2010; 16(6):98–103 (in Russian).

12. Dobrokhotova Yu.E., Lee A.D., Dzhobava E.M. Pathogenesis and therapy of thrombophilia in pregnant women with thrombotic complications and miscarriage. *Ginekologiya* 2006; 8(3):16–23 (in Russian).

13. Donnikov A.E. Multivitamin medications for periconceptional supplementation: optimal content of folic acid. *Meditsinskiy alfavit* 2016; 2(17):13–19 (in Russian).

14. Kalashnikova E. A., Kokarotseva S. N. Association between congenital thrombophilia and fetal loss in russian population. *Meditsinskaya genetika* 2005; 4(8):386–390 (in Russian).

15. Karpov I.I., Zaytsev A.A. Risk of using medications during pregnancy and lactation: reference guide. St. Petersburg; 1998 (in Russian).

16. Kokh N.V., Voronina E.N., Pasman N.M., Filipenko M.L. Inherited thrombophilia may pre-dispose to adverse pregnancy outcome. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina* 2008; 6(2):20–24 (in Russian).

17. Kokhanova D.A., Dubova E.A., Kuvakova A.R. Use of folic acid medications to prevent defects of the neural tube development of the fetus. *Novaya nauka: Opyt, traditsii, innovatsii* 2017; 1-3:57–60 (in Russian).

18. Kuznetsova I.V., Kononov V.A. The value of vitamin and mineral complexes in the normal course of pregnancy and fetal development. *Ginekologiya* 2015; 17(1):60–64 (in Russian).

19. Lebedenkova M.V. Value of hyperhomocysteinemia for progressing nephropathy in children (Review). *Nefrologiya i dializ* 2006; 8(4):329–335 (in Russian).

20. Levchenko M.V., Chernavskii, V.V., Bushtyрева I.O. Role of folic acid medications in prevention of children with low body weight birth (literature review). *Problemy reproduktivnoy meditsiny* 2007; 13(6):90–94 (in Russian).

21. Lutsenko N.N. Multivitamins and minerals as an integral part in the rational nutrition of women before, during and after pregnancy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2006; 12(13):815–819 (in Russian).

22. Mamedaliyeva N.M., Sarymsakova T.A., Dolgaya G.V. Pathogenic mechanisms of non-developing pregnancy of the first trimester. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo slavyanskogo universiteta* 2012; 12(2):103–106 (in Russian).

23. Medyanikova I.V., Gudinov Zh.V. Spread of genetic polymorphisms associated with gestational thrombohemorrhagic and vascular complications in a cohort of

pregnant women from the Russian population. *Akusherstvo i ginekologiya* 2012; 4-1:10–15 (in Russian).

24. Mikhaylin E.S. Occurrence of some genetical thrombophilia in gestosis and premature abruption of normally located placenta (PANLP). *Meditsinskaya genetika* 2005; 4(5):230a–230 (in Russian).

25. Petukhov V.S., Zan'ko S.N. Iron deficiency and endothelial dysfunction as risk factors and diagnostic markers of placental insufficiency. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2011; 10(3):55–64 (in Russian).

26. Pustotina O.A. Preconception preparation. *Meditsinskiy sovet* 2017; 13:64–70 (in Russian).

27. Sukhikh G.T., Dobrokhotova Yu.E., Dzhobava E.M., Amintayeva L.A., Aliyeva D.N., Dzeigova E.A., Artisanova D.P., Chapelnikova T.A. Hyperhomocysteinemia and folic acid in miscarriage. *Rossiyskiy vestnik akusher-ginekologa* 2007; 7(5):9–12 (in Russian).

28. Sidorova I.S., Unanyan A.L. Use of vitamin and mineral complex in the treatment of miscarriage. *Ginekologiya* 2012; 14(6):54–56 (in Russian).

29. Sidorova I.S., Unanyan A.L. Role of vitamin and mineral complex in periconceptional supplementation, pregnancy and lactation. *Ginekologiya* 2011; 13(5):53–56 (in Russian).

30. Trifonova E.A., Spiridonova M.G., Maksimova N.R., Nogovitsyna A.N., Stepanov V.A. Genetic diversity and structure of haplotype MTHFR locus in Yakut population. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal* 2009; 2:42–45 (in Russian).

31. Fetisova I.N. Polymorphism of folate cycle genes and human diseases. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii* 2006; 11(1-2):77–82 (in Russian).

32. Khilkevich E.G., Yazykova O.I. Vitamins for pregnant, active folates with 100% absorption. *Meditsinskiy sovet* 2017; 2:48–50 (in Russian).

33. Shikh E.V., Grebenshchikova L.Yu. Vitamin and mineral status correction in pregnant women with a high risk of macrosomia. *Ginekologiya* 2013; 15(4):59–64 (in Russian).

34. Shikh E.V., Makhova A.A. Benefits of folate status correction using metafolin-contained vitamin-mineral complex. *Trudnyy patsiyent* 2013; 11(8-9):26–31 (in Russian).

35. Isotalo P.A., Wells G.A., Donnelly J.G. Neonatal and fetal methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms: an examination of C677T and A1298C mutations. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67(4):986–990. doi: 10.1086/303082

36. Hobbs C.A., Sherman S.L., Yi P., Hopkins S.E., Torfs C.P., Hine R.J., Pogribna M., Rozen R., James S.J. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67(3):623–630. doi: 10.1086/303055

37. Hung J., Yang T.L., Urrutia T.F., Li R., Perry C.A., Hata H., Cogger E.A., Moriarty D.J., Caudill M.A. Additional food folate derived exclusively from natural sources improves folate status in young women with the MTHFR 677 CC or TT genotype. *J. Nutr. Biochem.* 2006; 17(11):728–734. doi: 10.1016/j.jnutbio.2005.11.009

38. Kondo A., Asada Y., Shibata K., Kihira M., Ni-nomiya 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. Res.* 2011; 37(4):331–336. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01358.x

39. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J. Clin. Invest.* 1996; 98(1):5–7. doi: 10.1172/JCI118776

40. Madigan S.M., Tracey F., Mc Nulty H., Eaton-Evans J., Coulter J., McCartney H., Strain J.J. Riboflavin and vitamin B6 intakes and status and biochemical response to riboflavin supplementation in free-living elderly people. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 68(2):389–395. doi: 10.1093/ajcn/68.2.389

41. Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacokinet.* 2010; 49(8):535–548. doi: 10.2165/11532990-000000000-00000

42. 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; 108(2-3):127–131.

Поступила 30.08.2018

Контактная информация

Татьяна Николаевна Ларина,

аспирант, врач акушер-гинеколог,

НИИ охраны материнства и детства,

680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, корп. 1.

E-mail: iomid@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Tat'yana N. Larina,

MD, Postgraduate student,

Research Institute of Maternity and Childhood Protection,

49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation.

E-mail: iomid@yandex.ru