

## **БИОХИМИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ФОЛАТНОГО МЕТАБОЛИЗМА И НАРУШЕНИЯ ЭМБРИОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА**

Деревянчук Е.Г.<sup>1</sup>, Машкина Е.В.<sup>1</sup>, Коваленко К.А.<sup>1</sup>, Александрова А.А.<sup>1</sup>, Шестопалов А.В.<sup>2</sup>, Рымашевский А.Н.<sup>2</sup>, Келлер О.В.<sup>3</sup>, Шкурат Т.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт биологии ЮФУ, г. Ростов-на-Дону, Россия, e-mail:

[biolab2008@yandex.ru](mailto:biolab2008@yandex.ru)

<sup>2</sup> ГОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития РФ, г. Ростов-на-Дону

<sup>3</sup> Минздрав Ростовской области, г. Ростов-на-Дону

Установлены диапазоны содержания гомоцистеина и фолата в сыворотке крови женщин Ростовской области в I триместре физиологически протекающей беременности. Рассчитаны частоты встречаемости аллелей и генотипов генов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* у представителей ростовской популяции. Проведен сочтенный анализ присутствия отклоняющихся от нормы биохимических показателей и полиморфизмов генов фолатного обмена при эмбриональной потере плода.

Ключевые слова: гомоцистеин, фолат, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, спонтанный аборт, неразвивающаяся беременность.

## **BIOCHEMICAL AND GENETIC CRITERIA OF THE FOLATE METABOLISM AND HUMAN EMBRYOGENESIS DISORDERS**

Derevyanchuk E.G.<sup>1</sup>, Mashkina E.V.<sup>1</sup>, Kovalenko K.A.<sup>1</sup>, Aleksandrova A.A.<sup>1</sup>, Shestopalov A.V.<sup>2</sup>, Rymashevsky A.N.<sup>2</sup>, Keller O.V.<sup>3</sup>, Shkurat T.P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research institute of Biology SFU, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: [biolab2008@yandex.ru](mailto:biolab2008@yandex.ru)

<sup>2</sup>Rostov state medical university, Rostov-on-Don

<sup>3</sup>Ministry of Health of the Rostov region, Rostov-on-Don

Ranges of homocysteine and folate concentrations in blood serum of the Rostov region women were established during I trimester of physiological pregnancy. The alleles and genotypes frequencies of the *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* genes were calculated for the Rostov population. The combined analysis of the folate metabolism abnormal biochemical parameters and gene polymorphisms and fetus loss association was carried out.

Keywords: homocysteine, folate, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, spontaneous abortion, missed abortion.

## **Введение**

Среди важнейших задач эмбриологии человека одной из первых является изучение механизмов регуляции эмбриогенеза, а также поиск причин и диагностических маркеров его нарушения. Несмотря на наблюдаемую положительную динамику рождаемости в последние годы, демографическая ситуация в России все еще остается неблагоприятной. Высокая частота патологии развития и внутриутробной гибели плода, не имеющая тенденции к снижению, обуславливает высокую значимость рассматриваемой проблемы.

Статистико-популяционные исследования, посвященные изучению роли биохимических и молекулярно-генетических факторов в этиологии осложнений эмбриогенеза человека, ведутся с середины 90-х годов прошлого века. На сегодняшний день в результате многочисленных исследований накоплен большой массив клинических данных, которые позволяют выделить аномальное содержание гомоцистеина, дефицит фолиевой кислоты, а также полиморфизмы генов фолатного цикла, в отдельную группу причин, вызывающих различные нарушения репродуктивного здоровья человека. Гипергомоцистеинемия, проявляющаяся повышенной концентрацией гомоцистеина в крови и связанная с вовлечением генетических и негенетических механизмов, играет роль в патогенезе микроциркулярных и тромботических осложнений, зачастую приводящих к эмбриональной потере плода. В связи с этим представляет интерес исследование наличия отклоняющихся от нормы уровней гомоцистеина и фолата, а также носительства полиморфизмов генов ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина, у женщин с неблагоприятным исходом беременности.

Целью нашего исследования было оценить роль отклоняющихся от нормы уровней гомоцистеина и фолата, а также полиморфизмов генов фолатного обмена в развитии нарушений эмбриогенеза человека.

## **Материалы и методы**

Материалом для исследования концентраций гомоцистеина и фолиевой кислоты послужила сыворотка крови беременных женщин Ростовской области с эмбриональной потерей плода вследствие самопроизвольного аборта (I группа) или неразвивающейся беременности (II группа) в I триместре гестации (табл. 1), находившихся на учете в родовспомогательных учреждениях г. Ростова-на-Дону.

**Количество исследованных женщин в зависимости от диагноза и измеренного показателя**

Номер группы	Диагноз	Триместр беременности	Измеренный показатель	
			Гомоцистеин (количество человек)	Фолиевая кислота (количество человек)
I группа	Спонтанный аборт	I	8	7
II группа	Неразвивающаяся беременность	I	7	6
III группа (контроль)	Физиологическая беременность	I	27	25

В контрольную III группу были включены женщины с физиологически протекающей беременностью. У обследуемых женщин венозная кровь была взята натощак. До проведения биохимического исследования были проанализированы анамнестические данные всех женщин. Из исследования были исключены женщины, имевшие в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением всасывания витаминов (синдром мальабсорбции) и сердечно-сосудистой системы, почечную недостаточность, витаминдефицитные состояния (витамины B6, B12), сахарный диабет, гипотиреоз. В исследование были включены русские женщины, родившиеся в г. Ростове-на-Дону и Ростовской области, т.е. представительницы ростовской популяции.

Уровень гомоцистеина в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного метода тест-системой «Axis Homocysteine EIA» («Axis-Shield», Норвегия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «ALISEI Q.S.» (Италия). Определение уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови осуществляли с использованием микропланшета, покрытого *Lactobacillus rhamnosus*, производства ID-Vit Folsäure / Folie Acid (Germany).

Для молекулярно-генетического исследования полиморфизмов генов фолатного цикла *C677T MTHFR*, *A66G MTRR* и *A2756G MTR* образцы цельной крови были отобраны в I триместре гестации у 7 беременных женщин, беременность которых окончилась спонтанным абортом, 10 – с диагнозом неразвивающаяся беременность, 30 – с физиологически протекавшей беременностью. Репрезентативную контрольную группу составили 278 практически здоровых мужчин и небеременных женщин, родившихся в Ростовской области.

Выделение геномной ДНК из лимфоцитов периферической крови осуществлялось с помощью термокоагуляционного метода с использованием реагентов «ДНК-Экспресс»



клиренса гомоцистеина и снижением количества альбуминов плазмы, с которыми гомоцистеин связан [15].

В свою очередь, диапазон значений фолата в I триместре физиологически протекающей беременности составили 2.42 – 15.56 мкг/л.

Далее мы измерили уровни гомоцистеина и фолата в сыворотке крови при патологическом течении I триместра гестации, а именно при спонтанном аборте и неразвивающейся беременности. К основным отличиям между собственно спонтанным абортом и неразвивающейся беременностью относят способ отторжения эмбриона (самопроизвольно или путем хирургического вмешательства), время прекращения развития зародыша или плода (эмбриональный или фетальный периоды развития) и патогенез [1].

При изучении уровня гомоцистеина нами было обнаружено, что его концентрация ниже на 0.5 и 1.1 мкмоль/л в I и II исследуемых группах соответственно по сравнению с контрольной (табл. 2).

Таблица 2

**Содержание гомоцистеина (мкмоль/л) в сыворотке крови женщин на I триместре беременности с различным диагнозом**

Тип группы	N	M ± m	95 % ДИ	p
I группа	8	7.73 ± 0.58	6.37 – 9.09	0.62
II группа	7	7.10 ± 0.93	4.84 – 9.37	
III группа	27	8.21 ± 0.59	7.00 – 9.43	

Примечание: N – размер выборки; M – среднее; m – стандартная ошибка среднего; ДИ – доверительный интервал; p – уровень значимости.

Споры относительно роли несоответствующего норме содержания гомоцистеина помимо других этиологических факторов в генезе таких нарушений эмбрионального развития человека, как спонтанный аборт и неразвивающаяся беременность ведутся достаточно давно [9, 3]. Зачастую, исследователи отмечают, что повышенное содержание гомоцистеина в сыворотке крови беременных женщин приводит к микротромбообразованию, нарушению микроциркуляции и, как следствие, к осложнениям беременности. Однако до сих пор неизвестно, является ли повышенная концентрация гомоцистеина истинной причиной вышеупомянутых нарушений эмбриогенеза или всего лишь фактором риска их развития. К тому же, существует ряд исследований, отрицающих такую ассоциацию, например, в недавней работе Хоффман

было показано отсутствие корреляции между повышенным уровнем гомоцистеина и риском спонтанного прерывания беременности [10].

В I группе женщин было отмечено более низкое содержание фолата, чем в контрольной группе ( $p = 0.15$ ), тогда как во II исследуемой группе напротив – более высокое ( $p = 0.16$ ) (рис. 2).

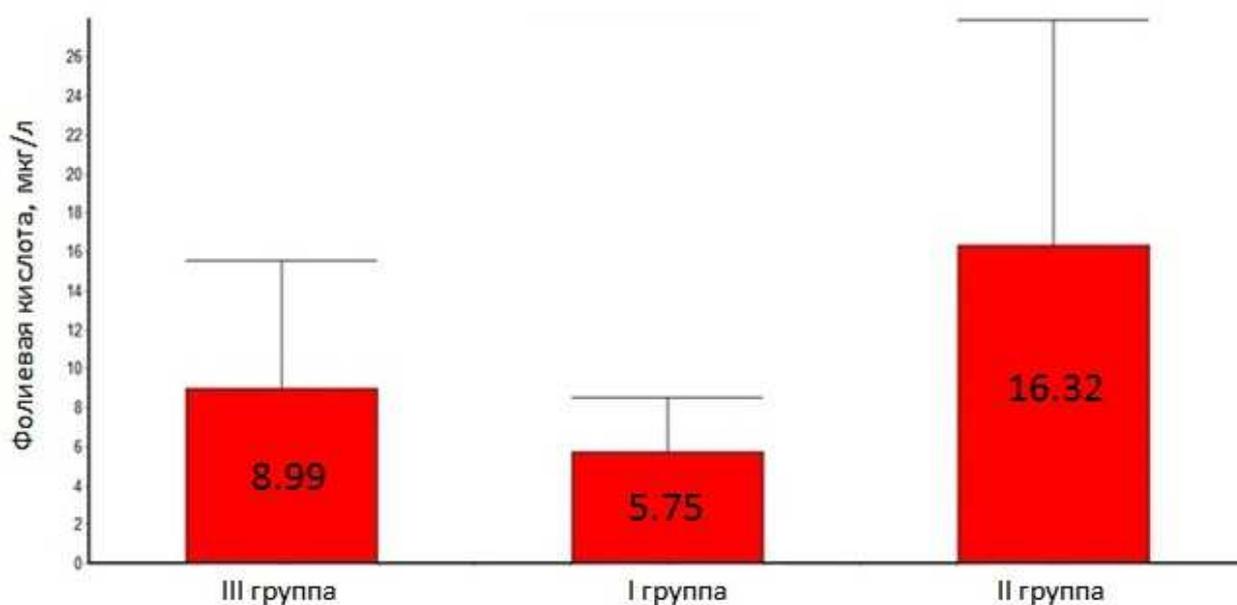


Рис. 2. Содержание фолиевой кислоты (мкг/л) в сыворотке крови женщин с различным течением беременности

Одной из функций фолатов является участие в реакциях одноуглеродного переноса, включая биосинтез пуринов и тимидина. Биосинтез пуринов и тимидина – это необходимое событие, лежащее в основе синтеза ДНК и РНК. Таким образом, совершенно очевидно, что несостоятельность фолат-зависимых реакций может ограничивать рост и развитие плода и, в конечном счете, способствовать высокому риску самопроизвольного прерывания беременности [7]. Тем не менее, как и в случае с ассоциацией гомоцистеина и обозначенных нарушений эмбриогенеза, трудно сделать окончательные выводы о влиянии дефицита фолиевой кислоты в сыворотке крови на исход беременности. На сегодняшний день нет достаточного количества фактов, подтверждающих данную ассоциацию, и, более того, имеют место расхождения в результатах. Гиндлер и соавт. сообщили, что употребление добавок фолиевой кислоты до и во время беременности не влияло на риск развития спонтанного аборта [10]. В нашем исследовании снижение уровня фолата на 36 % в сыворотке крови женщин, перенесших спонтанный аборт, может служить свидетельством негативного влияния несоответствующего норме содержания фолиевой кислоты на течение эмбриогенеза человека. С другой стороны, отмеченное повышение концентрации фолата практически в 2 раза по сравнению с контролем при

неразвивающейся беременности может отражать то, что уровень фолата не является определяющим фактором риска развития данной патологии. Кроме того, так как использованная нами методика позволяет определять все формы фолиевой кислоты, имеющиеся в сыворотке крови, то, вероятно, для решения поставленных перед нами задач и более точного анализа необходимо измерять содержание 5-метилтетрагидрофолата, 5,10-метилентетрагидрофолата и тетрагидрофолата по отдельности.

На сегодняшний день показана возможность причастности к репродуктивной патологии человека помимо биохимических критериев низкофункциональных аллелей генов фолатного обмена [2]. В процессе фолатного обмена и реметилирования гомоцистеина в метионин фермент метионинсинтаза (MTR) катализирует процесс переноса метильной группы, высвобождаемой в процессе восстановления ферментом 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазой (MTHFR) 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата. В свою очередь, фермент метионинсинтаза редуктаза (MTRR) восстанавливает функцию метионинсинтазы. Мутации в генах рассматриваемых ферментов, в особенности *C677T MTHFR*, *A2756G MTR*, *A66G MTRR*, приводят к снижению каталитической активности и оказывают существенное влияние на интенсивность фолатного метаболизма, что подразумевает накопление гомоцистеина.

Первоначально нами была проанализирована частота встречаемости аллелей и генотипов генов фолатного обмена у представителей ростовской популяции, результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Распределение частот аллелей и генотипов генов фолатного обмена *MTHFR*, *MTR* и *MTRR* в исследуемых группах**

Ген	Аллели и генотипы	Ростовская популяция N = 278	III группа N = 27	I группа N = 8	II группа N = 7
<i>C677T MTHFR</i>	C	0.68	0.78	0.69	0.79
	T	0.32	0.22	0.31	0.21
	CC	46.0 %	59.0 %	37.0 %	57.0 %
	CT	45.0 %	37.0 %	63.0 %	43.0 %
	TT	9.0 %	4.0 %	0.0 %	0.0 %
<i>A2756G MTR</i>	A	0.78	0.85	0.88	0.71
	G	0.22	0.15	0.12	0.29
	AA	61.0 %	74.0 %	75.0 %	71.0 %
	AG	34.0 %	22.0 %	25.0 %	0.0 %
	GG	5.0 %	4.0 %	0.0 %	29.0 %
<i>A66G MTRR</i>	A	0.44	0.54	0.56	0.57
	G	0.56	0.46	0.44	0.43
	AA	20.0 %	26.0 %	50 %	29 %
	AG	47.0 %	56.0 %	12 %	57 %
	GG	33.0 %	18.0 %	38 %	14 %

Если для генов *MTHFR* и *MTR* в ростовской популяции превалировал нормальный аллель и доля его гомо- и гетерозигот, то для гена *MTRR* наблюдалась обратная ситуация – частота аллеля *66G* (0.56) была выше, чем аллеля *A66* (0.44).

Частота встречаемости мутантного аллеля *667T* гена *MTHFR* в различных популяциях мира варьирует с размахом от 0.02 в африканских до 0.50 в латиноамериканских популяциях [5]. В ростовской популяции частота аллеля *667T MTHFR* составила 0.32. Аллель *2756G MTR* у представителей ростовской популяции встречался с частотой 0.22, что несколько выше, чем, например, у лиц французско-канадской популяции, у которых его частота составила 0.15 [12]. Аллель *66G* гена *MTRR* также встречается с высокой частотой в популяциях по всему миру: от 0.57 у лиц европейской расы до 0.21 в мексиканской популяции [13]. В нашем исследовании у представителей ростовской популяции частота аллеля *66G* была равна 0.56.

С целью оценки вклада генетических дефектов фолатного обмена в нарушение эмбрионального развития человека нами было проведено молекулярно-генетическое исследование носительства полиморфизмов генов фолатного обмена в трех группах обследуемых женщин с различным течением гестационного процесса. Из таблицы 3 видно, что в I группе отмечается увеличение частоты патологического аллеля *677T* гена *MTHFR*, а во II группе – аллеля *2756G* гена *MTR*, при этом отсутствие достоверного уровня значимости может быть обусловлено малыми размерами выборки. Для гена *MTRR* различий в частотах аллелей *66A / 66G* выявлено не было.

При анализе частот генотипов было установлено, что во всех исследуемых группах они не отклонялись от равновесия Харди-Вайнберга. В группе женщин с диагнозом спонтанный аборт доля гетерозигот *677C/T MTHFR* и гомозигот *66G/G MTRR* была выше по сравнению с контролем и группой представителей ростовской популяции и составила 63 % и 38 % соответственно (табл. 3). Однако риск развития спонтанного аборта в присутствии мутантных аллелей *677T MTHFR* и *66G MTRR* был незначительным (ОШ = 1.59 и 0.90; 95 % ДИ: 0.46 – 5.48 и 0.29 – 2.78, при  $p = 0.51$  и  $1.00$  соответственно). Во II группе был отмечен высокий процент гомозигот *2756G/G MTR*, при этом риск развития неразвивающейся беременности в присутствии гомозиготного генотипа гена *MTR* был в 2 раза выше по отношению к контролю (ОШ = 2.3; 95 % ДИ: 0.58 – 9.16, при  $p = 0.25$ ).

Наблюдаемые тенденции согласуются с результатами предыдущих работ по изучению ассоциативных связей полиморфизмов генов фолатного обмена и развития нарушений эмбриогенеза человека. Kumar и соавт. при исследовании ассоциации полиморфизма *C677T* гена *MTHFR* с привычным невынашиванием беременности

установили, что в группе с изучаемой патологией гетерозигот *677C/T* было значительно больше по сравнению с контролем. При этом среди обследуемых женщин с диагнозом привычного невынашивания беременности гомозиготы *677T/T* гена *MTHFR* отсутствовали [11].

Сочетанный анализ уровня гомоцистеина в зависимости от генотипов *CC*, *CT + TT* гена *MTHFR*, *AA*, *AG + GG* гена *MTR* и *AA*, *AG + GG* гена *MTRR* изолированно в группах I, II и III достоверных различий не выявил (табл. 4).

Таблица 4

**Уровень гомоцистеина (мкмоль/л) в сыворотке крови в зависимости от генотипа генов фолатного обмена *MTHFR*, *MTR* и *MTRR* и диагноза обследуемых женщин**

Ген	Генотип	N	III группа	N	I группа	N	II группа	p <sub>2</sub>
<i>C677T</i> <i>MTHFR</i>	<i>CC</i>	16	7.38 ± 0.56	3	7.28 ± 0.16	4	6.34 ± 0.89	0.66
	<i>CT + TT</i>	11	9.42 ± 1.14	5	8.00 ± 0.94	3	8.12 ± 1.87	0.68
	p <sub>1</sub>	-	0.09	-	0.49	-	0.39	-
<i>A2756G</i> <i>MTR</i>	<i>AA</i>	20	8.32 ± 0.75	6	7.59 ± 0.75	5	7.66 ± 1.18	0.83
	<i>AG + GG</i>	7	7.91 ± 0.82	2	8.16 ± 0.86	2	5.70 ± 1.10	0.39
	p <sub>1</sub>	-	0.78	-	0.70	-	0.38	-
<i>A66G</i> <i>MTRR</i>	<i>AA</i>	7	8.14 ± 0.73	4	8.34 ± 0.33	2	8.15 ± 0.63	0.98
	<i>AG + GG</i>	20	8.24 ± 0.76	4	7.12 ± 1.09	5	6.68 ± 1.27	0.57
	p <sub>1</sub>	-	0.94	-	0.33	-	0.52	-

Примечание: здесь и далее p<sub>1</sub> – уровень значимости различий в уровне гомоцистеина между женщинами, имеющими и не имеющими патологический аллель и относящимися к одной из трех исследуемых групп; p<sub>2</sub> – уровень значимости различий в уровнях гомоцистеина между тремя исследуемыми группами женщин, имеющих один и тот же генотип соответствующего гена.

Хотя можно отметить тенденцию повышения уровня гомоцистеина на 1 – 2 мкмоль/л в присутствии аллеля *677T* гена *MTHFR* у женщин всех трех исследуемых групп. При носительстве аллеля *2756G* гена *MTR* во II и контрольной группах наблюдалось незначительное снижение концентрации гомоцистеина, тогда как в группе женщин, чья беременность окончилась спонтанным абортom, наоборот – его повышение. В отношении аллеля *66G* гена *MTRR* в обеих группах с неблагоприятным исходом беременности содержание гомоцистеина в сыворотке крови было ниже у женщин-носительниц данного аллеля. Исходя из этого, можно предположить, что полиморфные состояния генов *MTR* и *MTRR*, вероятно, оказывают второстепенное и незначительное влияние на уровень гомоцистеина в сыворотке крови. Американские исследователи, Жак и соавторы, изучали влияние присутствия генотипов *AA*, *AG* и *GG* генов *MTR* и *MTRR* на развитие умеренной гипергомоцистеинемии и установили, что наличие полиморфизмов *A2756G* и *A66G* соответствующих генов не оказывает какого-либо эффекта на концентрацию гомоцистеина (Jacques P.F. et.al., 2003). В исследовании итальянских

ученых из Университета Палермо было обнаружено, что у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями концентрация гомоцистеина в крови также не зависела от присутствия полиморфизма *A66G* гена *MTRR* (Scazzone C. et.al., 2009).

При сравнении полученных значений уровня гомоцистеина в зависимости от генотипа генов *MTHFR*, *MTR* и *MTRR* между тремя исследуемыми группами оказалось, что статистически значимых отличий содержания гомоцистеина в случае спонтанного аборта или неразвивающейся беременности по сравнению с контролем нет (табл. 4).

Исследование содержания фолата в сыворотке крови показало, что самый высокий его уровень наблюдался во II группе женщин независимо от присутствующего у них генотипа изучаемых генов фолатного обмена (табл. 5). В группе женщин, чья беременность окончилась спонтанным абортom, наблюдалась тенденция снижения уровня фолата в сыворотке крови по сравнению с II и III группами – также независимо от генотипа изучаемых генов.

Таблица 5

**Уровень фолиевой кислоты (мкг/л) в сыворотке крови в зависимости от генотипа генов фолатного обмена *MTHFR*, *MTR* и *MTRR* и диагноза обследуемых женщин**

Ген	Генотип	N	III группа	N	I группа	N	II группа	p <sub>2</sub>
<i>C677T</i> <i>MTHFR</i>	CC	16	9.46 ± 1.70	3	5.75 ± 1.75	3	14.78 ± 6.22	0.31
	CT + TT	9	8.14 ± 2.15	4	4.06 ± 1.19	3	17.85 ± 8.44	0.10
	p <sub>1</sub>	-	0.64	-	0.44	-	0.78	-
<i>A2756G</i> <i>MTR</i>	AA	18	10.18 ± 1.62	5	4.44 ± 0.88	4	17.70 ± 5.97	0.09
	AG + GG	7	5.90 ± 1.82	2	5.64 ± 3.37	2	13.55 ± 10.55	0.41
	p <sub>1</sub>	-	0.15	-	0.63	-	0.73	-
<i>A66G</i> <i>MTRR</i>	AA	6	8.03 ± 2.19	3	3.41 ± 0.93	2	9.20 ± 8.06	0.49
	AG + GG	19	<b>9.29 ± 1.61</b>	4	5.81 ± 1.45	4	<b>19.88 ± 5.71</b>	<b>0.03*</b>
	p <sub>1</sub>	-	0.69	-	0.26	-	0.34	-

Примечание: \* - уровень значимости различий в уровне фолата между II и III группами женщин

Концентрация фолата у женщин с неразвивающейся беременностью, имевших аллель *66G* гена *MTRR*, была достоверно выше более чем в 2 раза по сравнению с контролем. Принимая во внимание тот факт, что при неразвивающейся беременности гибель эмбриона происходит без клинических признаков выкидыша и плодное яйцо может находиться в матке в течение длительного времени, можно заключить, что уровень фолата к моменту диагностирования данного нарушения беременности возвращается к своей физиологической норме. Более низкое содержание фолата при физиологической беременности объясняется увеличением потребности на рост плода и маточно-плацентарных органов, повышением катаболизма и экскреции фолиевой кислоты. Таким образом, измерение уровня фолата вероятно более целесообразно проводить как можно

раньше, т.е. в течение первых недель установленной беременности для точного прогнозирования и своевременной диагностики риска эмбриональной потери плода.

#### Заключение

В результате проведенного нами исследования было обнаружено, что на ранних стадиях эмбриогенеза человека в сыворотке крови беременных женщин происходит постепенное снижение концентрации гомоцистеина. При этом было установлено, что в I триместре физиологически протекающей беременности диапазон содержания гомоцистеина варьируется от 0.81 до 14.346 мкмоль/л. Концентрация измеренного нами фолата в сыворотке крови беременных женщин в норме находилась в пределах 2.42 и 15.56 мкг/л. Кроме того в нашей работе было показано, что при спонтанном прерывании беременности наблюдается тенденция снижения уровня фолата при соответствующем уровне гомоцистеина.

В ходе исследования носительства полиморфизмов генов фолатного обмена было обнаружено, что в ростовской популяции преобладают нормальные аллели и доля благоприятных генотипов генов *MTHFR* и *MTR*, тогда как для гена *MTRR* была отмечена высокая частота встречаемости аллеля *66G*. В группе женщин с диагностированным спонтанным абортотом доли гетерозигот *677C/T MTHFR* (63 %) и гомозигот *66G/G MTRR* (38 %) были выше по сравнению с группой женщин с физиологически протекавшей беременностью и популяционной группой. В случае неразвивающейся беременности присутствие гомозиготного генотипа по полиморфизму гена *MTR* вероятно повышает риск развития данной патологии в 2 раза.

При сочетанном анализе биохимических и генетических критериев фолатного обмена нами было установлено, что при наличии полиморфизмов генов *MTHFR*, *MTR* и *MTRR* наблюдается тенденция повышения гомоцистеина в сыворотке крови женщин всех трех обследуемых групп. Было показано, что аллели *2756G MTR* и *66G MTRR* оказывают незначительное или второстепенное влияние на концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови. В результате проведенного нами исследования содержания фолата в сыворотке крови самый высокий его уровень был отмечен у женщин с неразвивающейся беременностью независимо от присутствующего у них генотипа изучаемых генов фолатного обмена.

Таким образом, для более эффективной диагностики и точного прогнозирования риска эмбриональных потерь рекомендовано вести наблюдение за уровнями гомоцистеина и фолата в сыворотке крови матерей, а также уделять внимание носительству ими полиморфизма *C677T* гена *MTHFR*, отягощающего течение

беременности. Для своевременного выявления риска возникновения неразвивающейся беременности целесообразно измерять биохимические показатели и присутствие полиморфизмов фолатного обмена на первых неделях гестации.

Работа выполнена в рамках гранта Федерального агентства по науке и инновациям по федеральной целевой программе «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России 2009-2013», госконтракт № 02.740.11.0501, а также при частичном финансировании ФЦП МОН РФ Центра коллективного пользования научным оборудованием Южного федерального университета «Высокие технологии», государственный контракт № 16.552.11.7024.

#### Список литературы

1. Айламазян Э. К. Акушерство: Учебник для медицинских вузов. - Санкт-Петербург: СпецЛит, 2003. - 528 с.
2. Бескоровайная Т. С. Влияние некоторых генетических факторов на нарушение репродукции у человека: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Москва, 2005. - 89 с.
3. Доброхотова Ю. Э. Роль гипергомоцистеинемии в генезе неразвивающейся беременности и начавшегося выкидыша / Ю. Э. Доброхотова, Г. Т. Сухих, Л. З. Файзуллин и др. // Русский медицинский журнал. - 2005. - Том 13. - № 17. - С. 1110-1112.
4. Botto L. D. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review / L. D. Botto, Q. Yang // Am J Epidemiol. - 2000. - Vol. 151. - №9. - P. 862-877.
5. George L. Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion / L. George, et al. // JAMA. - 2002. - Vol. 288. - №15. - P. 1867-1873.
6. Gindler J. Folic acid supplements during pregnancy and risk of miscarriage / J. Gindler, et al. // Lancet. - 2001. - Vol. 358. - №9284. - P. 796-800.
7. Gris J. C. Antiphospholipid/antiprotein antibodies, hemostasis-related autoantibodies, and plasma homocysteine as risk factors for a first early pregnancy loss: a matched case-control study / J. C. Gris, et al. // Blood. - 2003. - Vol. 102. - №10. - P. 3504-3513.
8. Hoffman M. L. Abnormal folate metabolism as a risk factor for first-trimester spontaneous abortion / M. L. Hoffman, et al. // J Reprod Med. - 2008. - Vol. 53. - №3. - P. 207-212.
9. Jacques, P. F. Effects of polymorphisms of methionine synthase and methionine synthase reductase on total plasma homocysteine in the NHLBI Family Heart Study / P. F. Jacques, A. G. Bostom, J. Selhub, S. Rich, R. C. Ellison, J. H. Eckfeldt, R. A. Gravel, R. Rozen // Atherosclerosis. - 2003. - Vol. 166. - №1. - P. 49-55.

10. Kumar K. S. Plasma homocysteine levels correlated to interactions between folate status and methylene tetrahydrofolate reductase gene mutation in women with unexplained recurrent pregnancy loss / K. S. Kumar, et al. // J Obstet Gynaecol. - 2003. - Vol. 23. - №1. - P. 55-58.
11. Leclerc D. Human methionine synthase: cDNA cloning and identification of mutations in patients of the cblG complementation group of folate/cobalamin disorders / D. Leclerc, et al. // Hum Mol Genet. - 1996. - Vol. 5. - №12. - P. 1867-1874.
12. Scazzone, C. Methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is not related to plasma homocysteine concentration and the risk for vascular disease / C. Scazzone, S. Acuto, E. Guglielmini, G. Campisi, A. Bono // Exp Mol Pathol. - 2009. - Vol. 86. - №2. - P. 131-133.
13. Shi M. Genotype frequencies and linkage disequilibrium in the CEPH human diversity panel for variants in folate pathway genes MTHFR, MTHFD, MTRR, RFC1, and GCP2 / M. Shi, et al. // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. - 2003. - Vol. 67. - №8. - P. 545-549.
14. Steegers-Theunissen R. P. Neural-tube defects and derangement of homocysteine metabolism / R. P. Steegers-Theunissen, et al. // N Engl J Med. - 1991. - Vol. 324. - №3. - P. 199-200.
15. Walker M. C. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy / M. C. Walker, et al. // Am J Obstet Gynecol. - 1999. - Vol. 180. - №3. - P. 660-664.

**Рецензенты:**

Амелина С.С., д.м.н., руководитель Медико-генетической консультацией государственного учреждения здравоохранения Ростовской областной клинической больницы, главный специалист Министерства здравоохранения Ростовской области по генетике, г. Ростов-на Дону.

Сагамонова К.Ю., д.м.н., профессор, директор, ООО «Центр репродукции человека и ЭКО», г. Ростов-на Дону.

**Работа получена 16.09.2011.**