

Сучасні передумови до профілактики та лікування генетично зумовлених порушень фолатного обміну у подружніх пар з репродуктивними розладами в анамнезі

З.І. Россоха

ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ

ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМНУ», м. Київ

У статті проаналізовано клінічні рекомендації щодо пре-концепційного вживання препаратів фолієвої кислоти подружніми парами при плануванні вагітності та оцінюванні особливостей фолатного статусу у 206 подружніх пар з репродуктивними розладами в анамнезі. Гіпергомоцистеїнемія, зумовлена поліморфізмом генів фолатного обміну, виявлена у 28,64% пацієнтів із подружніх пар з репродуктивними розладами, а у 9,70% випадків – в обох із подружньої пари. Фолатний статус в 11,65% пацієнтів з генотипом 677TT/1298AA порівняно з іншими варіантами за геном *MTHFR* достовірно відрізнявся підвищенням рівня гомоцистеїну у плазмі крові та зниженням рівня фолієвої кислоти у сироватці крові. Інші випадки гіпергомоцистеїнемії були зумовлені гетерозиготними варіантом *MTHFR* у поєднанні з варіантами генів *MTRR*, *MTR1* і впливом додаткових чинників ризику.

Необхідно здійснювати персоналізовану стратегію у плануванні пре-концепційного періоду для подружніх пар з репродуктивними розладами в анамнезі, спираючись на застосування оптимальної дози фолієвої кислоти – не менше 800 мкг щоденно у полівітамінних препаратах (з іншими вітамінами групи В).

Ключові слова: репродуктивні розлади, фолієва кислота, гіпергомоцистеїнемія, подружні пари, генотип, вагітність.

Минуло декілька десятиріч після встановлення важливого значення фолієвої кислоти у профілактиці вад нервової трубки (ВНТ). Отриманий успіх було реалізовано у концепцію обов'язкового вживання подружжям препаратів фолієвої кислоти (ФК) не менше двох місяців перед зачаттям, про що було зазначено у національних протоколах країн з досить різним економічним розвитком та іншими передумовами. У більшості клінічних протоколів та рекомендацій, урахувавши національні, передбачено вживання ФК подружніми парами та особами репродуктивного віку у дозі 400–800 мкг на добу, а жінкам з початку II триместра вагітності і до завершення годування груддю – 800 мкг. Із загального правила завжди існували виключення, коли дозу препарату збільшували у зв'язку зі станом здоров'я жінки та зачаттям чи народженням дітей з вадами розвитку. На сьогодні вживання збільшеної дози ФК (до 5 мг) є рекомендованим для жінок з ожирінням, цукровим діабетом, целіацією, серпоподібно-клітинною анемією та таласемією, при епілепсії, а також за наявності в анамнезі випадків ВНТ та інших. Причому добове вживання ФК збільшується, починаючи з пре-концепційного періоду. А от що стосується передумов до виконання рекомендацій, то у США, наприклад, визначена добова фізіологічна доза ФК і для різних вікових груп, і для жінок репродуктивного віку, яка призначається на тлі загальнонаціональної програми фортифікації продуктів харчуван-

ня. Сумарно ФК, за визначенням окремих керівництв, повинна становити не менше 600 мкг (мінімум), урахувавши і надходження з їжею, тобто у тому числі забезпечення природними фолатами [3, 6, 7, 10, 14, 15, 17].

Для реалізації програми фортифікації у популяційних вибірках у США було прораховано вплив доданої до продуктів харчування ФК на зниження рівня гомоцистеїну (ГЦ), який є важливим клінічним маркером порушень фолатного обміну, як спадкових так і набутих. Метою фортифікації було не тільки зниження частоти вад розвитку, але й скорочення числа серцево-судинних захворювань. І у окремих дослідженнях було повідомлено про зниження частоти розвитку ВНТ, інсультів за наявності загальнонаціональної програми фортифікації продуктів харчування, але за цим успіхом з'явилися повідомлення і про несприятливі наслідки [3, 7, 5].

Тривалий час вважали, що надмірне вживання препаратів ФК не може чинити шкідливий вплив, оскільки надлишок цього водорозчинного вітаміну виводиться з організму. Але пізніше з'явилися повідомлення, що при збільшенні споживання ФК (вище 1050 мкг на добу) збільшується ризик розвитку окремих онкологічних захворювань. А у дітей від матерів, які вживали підвищені дози ФК (вище 1050 мкг на добу), була підвищена частота розвитку когнітивних розладів. Деякі автори, проаналізувавши велику низку джерел, зробили висновок, що для осіб репродуктивного віку корисною є добова доза від 400 до 1050 мкг на добу, а вищі та нижчі дози чинять шкідливий вплив [3].

Слід зазначити, що у США рекомендовану добову дозу 400 мкг вживають жінки і чоловіки репродуктивного віку профілактично та у пре-концепційний період за наявної фортифікації продуктів харчування. Тобто реальна добова доза буде залежати від індивідуального споживчого кошика та вживання інших нутрієнтів, а у зв'язку з цим реальним може бути дійсно надмірне споживання. З огляду на це, особливої уваги заслуговують рекомендації ВООЗ від 2012 року, у яких було рекомендовано контролювати в осіб репродуктивного віку рівень ФК та заліза у сироватці крові і при цьому наведено їхні цільові показники, яких треба дотримуватися [20].

Зважаючи на виявлену нами частоту поширення генетично зумовленої гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) у жінок та чоловіків із безплідністю невстановленого генезу та ранніми репродуктивними втратами [2, 5], а також наявними випадками гіперфолатемії (ГФ) [18], важливим питанням стало визначення наявних передумов до персоналізованого призначення оптимальної дози ФК з урахуванням індивідуальних генетичних особливостей.

Мета дослідження: аналіз наявних клінічних рекомендацій та оцінювання стану фолатного обміну і особливостей генетичного поліморфізму *MTHFR* у подружніх парах з репродуктивними розладами (безплідністю невстановленого генезу та ранніми репродуктивними втратами).

Активність ензиму метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФ) залежно від комбінацій генотипів за геном MTHFR (за літературними даними)

Genotype	677CC 2 normal 677s	677CT heterozygous one 677 variant	677TT homozygous two 677 variants
1298AA two normal 1298s	100% enzyme activity	66% enzyme activity	25% enzyme activity
1298AC heterozygous one 1298 variant	83% enzyme activity	48% enzyme activity	not analyzed
1298CC homozygous two 1298 variants	61% enzyme activity	not analyzed	not analyzed

Adapted from data presented by van der Put et al.³

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До проведення дослідження було залучено 206 подружніх пар із репродуктивними розладами: 69 пар – із первинною безплідністю невстановленого генезу тривалістю понад 5 років та 137 пар – з ранніми репродуктивними втратами в анамнезі, які увійшли до основної групи.

До групи порівняння увійшли 35 подружніх пар, у яких народилося у шлюбі одна чи дві доношених дитини (у фізіологічних пологах, без ускладненого перебігу вагітності).

Критеріями виключення з дослідження були:

- аномалії каріотипу,
- ожиріння,
- соматична та онкологічна патологія,
- гострі та хронічні інфекційні захворювання в обох членів подружньої пари,
- азооспермія та/чи наявність делецій Y-хромосоми у чоловіків.

У всіх пацієнтів було проведено медико-генетичне консультування, аналіз наявних клініко-лабораторних та інструментальних досліджень, у тому числі показників фолатного обміну, стандартними методами (ГЦ у плазмі крові, ФК у сироватці крові). Пацієнти заповнили опитувальний лист, у якому надано інформацію про особливості способу життя (діету, споживання алкоголю, кави, куріння, рухову активність, регіон походження та регіон проживання тощо). Подружніми парами було надано інформовану згоду на участь у дослідженні, на яке одержано дозвіл комітету з біоетики. Для всіх подружніх пар проведено аналіз поліморфізму генів фолатного обміну *MTHFR* (C677T, rs1801133 та A1298C, rs1801131), *MTRR* (A66G, rs1801394), *MTR1* (A2756G, rs1805087) із застосуванням рутинних молекулярно-генетичних технологій [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Молекулярно-генетичний аналіз поліморфізму *MTHFR* (C677T, rs1801133 та A1298C, rs1801131) протягом багатьох років був рутинною практикою для діагностики спадкової тромбофілії, оцінювання ризику повторних ранніх репродуктивних втрат, ризику ГЦ та вад розвитку у нащадків. Але починаючи із 2015 року, у США із клінічних протоколів було вилучено рекомендації щодо генетичного тестування *MTHFR* та визначення рівня ГЦ для зазначеної патології. R. Reilly та співавтори відзначили, що генетичний аналіз *MTHFR* для виявлення груп ризику щодо лікування та профілактики ГЦ є вкрай необхідним переважно для країн без фортифікації продуктів харчування [1, 5, 19]. Саме тому в Україні подібні дослідження та персоналізований аналіз фолатного статусу є необхідними для вибору оптимальних лікувально-профілактичних заходів, оскільки неодноразово повідомлялося про підвищення ризику небажаних репродуктивних наслідків за наявності у жінок 677TT- і 677CT-варіантів гена *MTHFR*, а також ГЦ. При цьому були висловлені припущення про переважний вплив на підвищення ризику варіанта гена, а не безпосередньо ГЦ [1, 8, 9, 13, 16, 21].

У європейських країнах, як і багатьох інших, де не прийнята програма фортифікації продуктів харчування. Планування прекоцепційного періоду, а також профілактика та лікування ГЦ і пов'язаної з нею тромбофілії є надзвичайно актуальними питаннями. Концентрація ГЦ більше 12 мкмоль/л розглядається у європейських консенсусах як ГЦ, а концентрація більше 10 мкмоль/л – як критична щодо лінійного зростання показника залежно від дози адитивного чинника (куріння, споживання кави, вживання алкоголю, тощо). Особливістю генетичного ри-

зику виникнення ГЦ та іншої патології є те, що наявність «несприятливих» варіантів генів (мутацій) фолатного обміну не завжди супроводжується розвитком клінічних відхилень. Це гени схильності, що підвищують ризик за додаткового впливу адитивних чинників, які добре охарактеризовані. Серед провідних адитивних чинників ГЦ розглядають куріння, споживання кави, шоколаду, вживання алкоголю, нераціональне харчування, включаючи голодування, стан здоров'я пацієнтів (ожиріння, цукровий діабет, епілепсія) та медичні втручання (призначення оральних контрацептивів, кортикостероїдів) тощо. Навіть за відсутності мутацій під впливом зазначених чинників може виникати набута ГЦ [1, 5].

У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) з 2018 р. ГЦ, пов'язану з мутаціями у генах фолатного обміну, визначено як аутосомно-рецесивне спадкове метаболічне захворювання. Однонуклеотидний поліморфізм у структурі генів змінює активність ферментів фолатного обміну, але не спричиняє 100% метаболічний блок, тому виразних метаболічних порушень та ранніх клінічних проявів, як при гомоцистинурії наприклад, не спостерігається [11]. Ризик відхилень підвищується під впливом зазначених вище адитивних чинників. 677CT- та 677TT-генотипи за геном *MTHFR* найбільш виразно впливають на зміну активності ензиму, знижуючи її до 25–30% за наявності гомозиготного варіанта [1, 3, 5, 7]. Загалом активність ензиму метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФ) залежить від комбінації генотипів за двома алейними варіантами гена *MTHFR* (табл. 1).

Згідно даним у табл. 1 та повідомленням інших дослідників, у популяційних вибірках ніколи не виявляють три комбінації генотипів за алейними варіантами гена *MTHFR*: 677TT/1298AC, 677TT/1298CC, 677CT/1298CC у зв'язку з екстремально низькою активністю МТГФ [5]. Носії цих генотипів гинуть антенатально у різні терміни гестації. Виживаність нащадків з іншими генотипами, тобто маловиразний клінічний ефект від наявної зміни ензиматичної активності, свідчить про те, що наведене зниження ферментативної активності не є критичним та добре компенсується у разі призначення особам репродуктивного віку ФК у дозі 400–800 мкг щодобово, що підтверджується клінічними протоколами та рекомендаціями, прийнятими у розвинених країнах. Але оцінювання поширення варіантів гена *MTHFR* та їхніх поєднань з іншими варіантами генів фолатного обміну у національних популяційних вибірках з різними захворюваннями є надзвичайно важливим для розуміння передумов того, кому та скільки призначати препаратів ФК.

У проаналізованій нами загальній вибірці із 206 подружніх пар з основної групи з репродуктивними розладами (206 чоловіків та 206 жінок, пов'язаних спільним способом життя) та 35 подружніх пар з групи порівнян-

Поширення комбінацій генотипів за геном *MTHFR* залежно від прогнозованої для них активності МТГФ в основній групі та групі порівняння, %

Комбінації генотипів у групах: основна/порівняння	677CC	677CT	677TT
1298AA	10,92/22,85	25,48/24,28	11,65/7,14
1298AC	23,05/25,71	19,17/15,71	-/-
1298CC	9,71/4,28	-/-	-/-

Таблиця 3

Показники фолатного обміну залежно від комбінацій генотипів за геном *MTHFR* та прогнозованої активності МТГФ в основній групі

Комбінації генотипів: ГЦ (мкмоль/л)/ФК (нг/мл)	677CC	677CT	677TT
1298AA	10,55±1,56/ 12,73±1,13	11,11±0,34/ 11,30±0,58	16,94±2,22/ 9,15±0,86
1298AC	9,29±0,27/ 10,06±0,60	11,29±0,75/ 11,11±0,74	-/-
1298CC	9,39±0,34/ 10,59±0,85	-/-	-/-

ня було зіставлено частоту поєднань генотипів за геном *MTHFR*. Під час оцінювання розподілу комбінацій генотипів за геном *MTHFR*, урахувавши прогнозовану активність МТГФ у двох групах (табл. 2), виявлено, що виражені відмінності між групами (але недостовірні) стосувалися частоти виявлення комбінацій із гомозиготними генотипами 677CC, 677TT, 1298CC – фактично з найбільшою (10,92% порівняно з 22,85%), найменшою (11,65% порівняно з 7,14%), проміжною ферментативною активністю (9,71% порівняно з 4,28%). При цьому ГЦ (ГЦ ≥ 12 мкмоль/л) в обстежених нами 412 пацієнтів з репродуктивними розладами у подружжі була виявлена у 118 осіб (28,64 %) та у 20 (9,70%) обстежених подружніх пар (ГЦ у чоловіка та дружини).

В обстежених пацієнтів основної групи було проаналізовано показники фолатного обміну залежно від комбінацій генотипів за геном *MTHFR* та прогнозованої активності МТГФ (табл. 3). Як видно з табл. 3, найгірший фолатний статус – достовірне підвищення рівня ГЦ у плазмі крові ($p < 0,05$) та зниження рівня ФК у сироватці крові ($p < 0,05$), були характерні для пацієнтів з генотипом 677TT/1298AA за геном *MTHFR*, а зважаючи на дані табл. 2, кількість пацієнтів в основній групі становить 11,65%.

При проведенні розрахунку ризику ГЦ із використанням методу логістичної регресії було виявлено асоціацію із генотипом 677TT/1298AA за геном *MTHFR* (30,5% порівняно з 4,08%), а також, поєднаннями гетерозиготних варіантів генів *MTHFR* з *MTRR* чи *MTR1* (31,35% порівняно з 13,6%). У проведеному нами раніше дослідженні було встановлено, що генетичний ризик репродуктивних розладів достовірно залежить від варіантів за генами *MTRR* та *MTR1* [4]. Це пов'язано, на нашу думку, з необхідністю обов'язкового додаткового забезпечення кофакторами фолатів, вітамінами групи В осіб репродуктивного віку. Але стан забезпечення вітамінами групи В є менш дослідженим і, на жаль, обов'язкове їхнє вживання у прекоцепційний період не є рекомендованим. Зважаючи на доступні рекомендації щодо лікування ГЦ [12] та виявлені нами особливості генетичного ризику репродуктивних розладів необхідно обов'язково призначати пацієнтам та особам групи ризику полівітамінні препарати з ФК або у випадку призначення моновітамінного препарату ФК обов'язково додатково призначати вітаміни групи В. Важливою відмінністю полівітамінних препаратів є наявність у їхньому складі декількох вітамінів групи В та ФК у дозі 800 мкг, що рекомендовано у США для жінок, починаючи з прекоцеп-

ційного періоду, на тлі здійснюваної фортифікації продуктів харчування [6,10,14,15].

Важливими чинниками ризику виникнення ГЦ в обстежених нами подружніх парах основної групи у поєднанні з генетичним поліморфізмом були:

- відсутність прекоцепційного вживання ФК – 10,67%,
- нераціональне харчування (надмірне споживання м'яса) – 9,70%,
- куріння – 11,16%.

Особливості впливу зазначених чинників необхідно урахувати, оскільки зниження фолатного статусу асоційоване не тільки зі зростанням ризику репродуктивних розладів, але й кардіоваскулярних захворювань. Незважаючи на те що для поліморфних варіантів гена *MTHFR*, які знижують активність МТГФ, в окремих дослідженнях була доведена асоціація із ВНТ, вадами серця, анемією, прееклампсією, затримкою внутрішньоутробного розвитку плода та аутизмом, Н.Н. Moussa та співавтори в огляді американських та канадських протоколів відзначили ефективність наявних профілактичних стратегій з доброю дозою ФК 400–800 мкг. Окрім того, ними було зроблено акцент на тому, що профілактика ускладнень вагітності і відхилень у нащадків залежить від терміну початку та тривалості вживання ФК [15]. І саме тому прекоцепційна підготовка у подружній парі згідно з клінічними рекомендаціями є вкрай необхідною.

ВИСНОВКИ

1. Гіпергомоцистеїнемія (ГЦ) виявлена у 28,64 % осіб із подружніх пар з репродуктивними розладами, а у 9,70% випадків – в обох із подружньої пари. Фолатний статус в 11,65% пацієнтів з генотипом 677TT/1298AA за геном *MTHFR* достовірно відрізнявся наявним підвищенням рівня гомоцистеїну у плазмі крові та зниженням рівня фолієвої кислоти у сироватці крові.

2. У подружніх пар з репродуктивними розладами необхідно проводити генетичне тестування варіантів за генами фолатного обміну та оцінювання фолатного статусу для виявлення пацієнтів з ГЦ та підвищенням її ризиком розвитку для персоналізованої профілактики і лікування.

3. Перспективними напрямками наукових досліджень є розроблення і оцінювання ефективності індивідуальних стратегій профілактики ускладнень вагітності та патології у нащадків залежно від визначених комбінацій генотипів у конкретній подружньої пари.

Современные предпосылки к профилактике и лечению генетически обусловленных нарушений фолатного обмена у супружеских пар с репродуктивными расстройствами в анамнезе

З.И. Россоха

В статье проанализированы клинические рекомендации по прекоцепционному употреблению препаратов фолиевой кислоты супружескими парами при планировании беременности и оценены особенности фолатного статуса у 206 супружеских пар с репродуктивными расстройствами в анамнезе. Гипергомоцистеинемия, обусловленная полиморфизмом генов фолатного обмена, обнаружена у 28,64% пациентов из супружеских пар с нарушением репродукции, а в 9,70% случаев – у обоих из супружеской пары. Фолатный статус у 11,65% пациентов с генотипом 677TT / 1298AA по сравнению с другими вариантами по гену MTHFR достоверно отличался повышением уровня гомотеина в плазме крови и снижением уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови. Другие случаи гипергомоцистеинемии были обусловлены гетерозиготными вариантами MTHFR в сочетании с вариантами генов MTRR, MTR1 и влиянием дополнительных факторов риска.

Необходимо осуществлять персонализированную стратегию в планировании прекоцепционного периода для супружеских пар с репродуктивными расстройствами в анамнезе, опираясь на применение оптимальной дозы фолиевой кислоты – не менее 800 мкг ежедневно в поливитаминных препаратах (с другими витаминами группы В).

Ключевые слова: репродуктивные расстройства, фолиевая кислота, гипергомоцистеинемия, супружеские пары, генотип, беременность.

Modern preconditions for the prevention and treatment of genetically determined disturbances of folate exchange in marital couples with reproductive disorders

Z. Rossokha

The clinical recommendations for the preconceptional consumption of folic acid in married couples during pregnancy planning are analyzed and peculiarities of folic acid status in 206 couples with reproductive disorders are estimated in the article. Hyperhomocysteinemia, due folate related genes polymorphism, was detected in 28,64% patients from couples with reproductive disorders, and in 9,70% of cases – in both of the couples. Folate status of 11.65% patients with 677TT /1298AA genotype compared to other variants of MTHFR gene was significantly different with increasing homocysteine level in blood plasma and decreasing folic acid level in serum. Other cases of hyperhomocysteinemia were due to the heterozygous variants of MTHFR in combination with MTRR, MTR1 genes variants and the effects of additional risk factors.

It is necessary to implement a personalized strategy for preconception period planning in married couples with reproductive disorders based on the use of an optimal dose of folic acid of (at least 800 micrograms) in multivitamins (with other vitamins of group B).

Key words: reproductive disorder, folic acid, hyperhomocysteinemia, couples, genotype, pregnancy.

Сведения об авторе

Россоха Зоя Ивановна – ГУ «Референс-центр по молекулярной диагностике МЗ Украины»; 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9, тел.: (044) 205-48-13, e-mail zoiroh071@gmail.com; отдел генетической диагностики ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН»; 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67; тел.: (044) 206-18-96.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горовенко Н.Г., Россоха З.И., Кирьяченко С.П. (2013). Роль генетического тестирования в диагностике и лечении наследственной тромбофилии в акушерско-гинекологической практике (обзор клинических протоколов и рекомендаций). Медицинские аспекты здоровья женщины 6(70): 5-9.
2. Горовенко Н.Г., Россоха З.И., Кирьяченко С.П., Шейко Л.П., Бришевац Л.И. (2018). Особливості міжгенної та ген-факторної взаємодії у чоловіків із подружніх пар з безпліддям та репродуктивними втратами. Український медичний часопис 5 (127) – Том 2 – IX/X:28-31. DOI 10.32471/umj.1680-3051.127.131826
3. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю., Керимкулова Н.В., Лиманова О.А. Роль витаминно-минеральных комплексов с фолиевой кислотой в профилактике врожденных пороков сердца и дефектов нервной трубки. (2015). Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология 4: 4-12. http://umedp.ru/magazines/effektivnaya_farmakoterapiya_akusherstvo_i_ginekologiya_4_2015.html.
4. Россоха З.И., Кирьяченко С.П., Горовенко Н.Г. (2018). Порівняльна оцінка моделей генетичного ризику репродуктивних розладів, зумовлених поліморфізмом MTHFR, MTRR, MTR1. Медичні перспективи 18 (2)-Том XXIII:85-91. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2.133943>
5. Россоха З.И., Кирьяченко С.П., Горовенко Н.Г. (2018). Роль міжгенної взаємодії MTHFR, MTRR, MTR1 у розвитку порушень фолатного обміну у пацієнтів із репродуктивними розладами. Український медичний часопис 3(2) (125) – XI/XII: 35-39. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.125.126970>
6. Cordero A.M., Crider K.S., Rogers L.M., Cannon M.J., Berry R.J. Optimal Serum and Red Blood Cell Folate Concentrations in Women of Reproductive Age for Prevention of Neural Tube Defects: World Health Organization Guidelines. (2015). Morbidity and Mortality Weekly Report 64 (15):421-423.
7. Castillo-Lancellotti C., Tur J.A., Uauy R. (2012). Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review. Public Health Nutrition: 16(5), 901–911. doi:10.1017/S1368980012003576
8. Danielsson K. Homocysteine and Recurrent Miscarriage. Elevated Levels of Homocysteine and Pregnancy Complications. (2018). <https://www.verywellfamily.com/homocysteine-and-miscarriage-what-you-should-know-2371792?print>
9. D'Uva M., Di Micco P., Strina I., Alviggi C., Iannuzzo M., Ranieri A., Mollo A., De Placido G. Hyperhomocysteinemia in women with unexplained sterility or recurrent early pregnancy loss from Southern Italy: a preliminary report. (2007). Thrombosis Journal 5:10 doi:10.1186/14778,9-9560-5-10
10. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. (2017). JAMA 317(2):183-189. doi:10.1001/jama.2016.19438.
11. Mandava P., Lutsep H.L. (2017) Homocystinuria/Homocysteinemia. Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/1952251-print>
12. Maron B.A., Loscalzo J. The Treatment of Hyperhomocysteinemia. (2009). Annu Rev Med. 60: 39–54. doi:10.1146/annurev.med.60.041807.123308.
13. Mascarenhas M., Habeebullah S., Sridhar M.G. Revisiting the Role of First Trimester Homocysteine as an Index of Maternal and Fetal Outcome. (2014). Journal of Pregnancy. Article ID 123024, 6 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/123024>
14. Mills J.L. (2017). Strategies for Preventing Folate-Related Neural Tube Defects Supplements, Fortified Foods, or Both? JAMA 317(2): 144-145.
15. Moussa H.N., Nasab S.H., Haidar Z.A., Blackwell S.C., Sibai B.M. Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks. (2016). Future Sci. OA 2(2): FSO116. www.future-science.com/10.4155/isoa-2015-0015
16. Mukhopadhyay I., Pruthviraj V., Rao P. S., Biswas M. Hyperhomocysteinemia in recurrent pregnancy loss and the effect of folic acid and vitamin B12 on homocysteine levels: a prospective analysis. (2017). Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. Jun;6(6):2258-2261. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20172013>
17. Neural tube defects. Practice Bulletin No. 187. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2017). Obstet Gynecol 130:e279–90
18. Rossokha Z., Gorovenko N. Assessment of the individual folic acid doses requirement for patients with reproductive disorders. (2017). XII World Congress of Perinatal Medicine. Oral Presentation. Journal of Perinatal Medicine (45):349. <https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/jpme.2017.45.issue-s2/jpm-2017-2008/jpm-2017-2008.pdf>.
19. Hickey S.E., Curry C.J., Toriello H.V. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. (2013). Genet Med:15(2):153–156. doi:10.1038/gim.2012.165
20. Serum and red blood cell folate concentrations for assessing folate status in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. World Health Organization. (2012). https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75584/WHO_NMH_NHD_EPG_12.1_eng.pdf?sequence=1
21. Zhang R., Huo C., Wang X., Mu B.J., Wang J. MTHFR C677T and A1298C Polymorphisms and Fetal Congenital Heart Disease Risk. (2018). Cell Physiol Biochem 45:2483-2496. DOI: 10.1159/00048826.

Статья поступила в редакцию 22.04.2019