

# Роль поліморфізмів генів фолатного циклу при безплідності та на різних етапах перебігу вагітності

О.А. Фесай, Г.В. Стрелко, В.В. Уланова  
МЦ ТОВ «Родинне джерело»

**Мета дослідження:** аналіз частот поліморфізмів генів *MTHFR*, *MTRR* та *MTR* у популяціях жінок з хронічним невиношуванням вагітності порівняно з контрольною популяцією; узагальнення власних даних та даних різних авторів стосовно впливу низькофункціональних алелів генів фолатного циклу на процеси, пов'язані з перебігом вагітності.

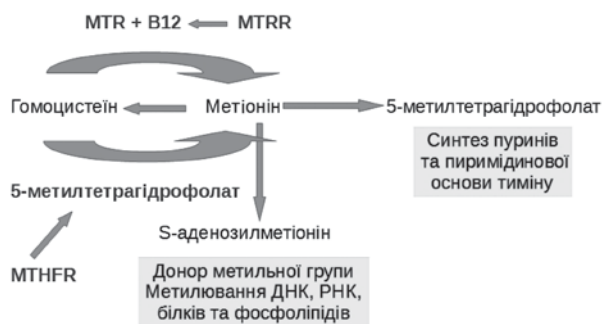
**Матеріали та методи.** Для вивчення поширеності поліморфних варіантів генів фолатного циклу у Медичному центрі ТОВ «Родинне джерело» було проаналізовано результати обстеження 53 пацієнток з невиношуванням вагітності, які мали один або більше спонтанних викиднів і/або завмерлих/регресивних вагітностей в акушерсько-гінекологічному анамнезі, а також 24 умовно здорових жінок зі сприятливим акушерським анамнезом (відсутність мимовільних викиднів, ускладнень вагітностей та пологів), які увійшли до контрольної групи 1. У якості контрольної групи 2 було використано контрольну групу з дослідження колег з ДУ «Інститут спадкової патології АМН України» (м. Львів).

**Результати.** У дослідженні було виявлено значний відсоток жінок з низькофункціональними алелями в одному, декількох або усіх генах *MTHFR*, *MTRR* та *MTR* – 83% (44 з 53). Порівняно частоту генотипів даних генів серед пацієнток з невиношуванням вагітності та популяційними контролями з України. Розглянуто зв'язок/асоціацію низькофункціональних алелів цих генів із порушеннями різних процесів, пов'язаних із перебігом вагітності.

**Заключення.** Дослідження доводить важливість проведення систематичного обстеження подружніх пар, що страждають на безплідність, мають невиношування вагітності в анамнезі або планують вагітність, на наявність поліморфізмів генів *MTHFR*, *MTRR* та *MTR* фолатного циклу.

**Ключові слова:** вагітність, невиношування вагітності, поліморфізм генів фолатного циклу, гіпергомоцистеїнемія.

Вагітність – це складний багатоетапний процес, в якому зазвичай виділяють декілька критичних періодів: запліднення, імплантація, органогенез, формування основних функціональних систем організму та плацентація. Вагітність є гіперкоагуляційним станом за рахунок посилення синтезу факторів згортання, зменшення рівнів антикоагулянтів та дефіциту фібринолізу. Хронічне невиношування вагітності є важливою клінічною проблемою з етіологією різного генезу і фактично може вважатись мультифакторіальним захворюванням. Разом з несприятливою дією факторів навколишнього середовища у патогенезі даних станів важливу роль відіграє спадковість. Можливими причинами невиношування вагітності можуть бути: генетичні, анатомічні, ендокринні та інфекційні захворювання, а також імунні дефекти. Ще однією з причин може бути мутація генів тромбофілії. Повторна невдала імплантація, згідно з дослідженнями деяких авторів, також може бути пов'язана з мутаціями цих генів. Хронічне невиношування вагітності визначають як втрату двох або більше послідовних вагітностей до 20-го тижня гестації. Подібний стан виявляють приблизно в 1% подружніх пар. Повторну невдалу імплантацію



Мал. 1. Схематичне зображення процесів фолатного циклу

визначають як відсутність настання вагітності після сумарного перенесення 10 ембріонів хорошої якості у циклах екстракорпорального запліднення (ЕКЗ).

Фолатний цикл є складним каскадним процесом, що контролюється ферментами, які у якості коферментів мають похідні фолієвої кислоти. Однією з реакцій цього процесу є синтез метіоніну із гомоцистеїну (шлях реметилювання в обмін гомоцистеїну). Фермент метіонінсинтаза (*MTR*) забезпечує перетворення гомоцистеїну на метіонін завдяки реакції, у якій метилкобаламін (похідне вітаміну  $B_{12}$ ) виступає у ролі проміжного транспортера метильної групи. При цьому відбувається окиснення кобаламіну, й фермент *MTR* переходить у неактивний стан. Відновлення функції ферменту можливе у ході реакції метилювання за участю ферменту метіонінсинтази-редуктази (*MTRR*). Ключову ж роль у синтезі метіоніну з гомоцистеїну відіграє фермент 5,10-метилентетрагідрофолатредуктаза (*MTHFR*). Ген, який кодує *MTHFR*, знаходиться у хромосомній ділянці 1p36.3. *MTHFR* бере участь у синтезі 5-метилентетрагідрофолату, який є кофактором у ферментативному синтезі метіоніну з гомоцистеїну, і тому відіграє вирішальну роль у ранньому ембріональному розвитку. Поліморфізм *MTHFR* C677T приводить до заміни амінокислоти аланін на валін, що призводить до зниження активності кодованого ферменту при 37 °C або вище. У більшості досліджень встановлено зв'язок цього поліморфізму з хронічним невиношуванням вагітності у жінок та порушенням імплантації. Повідомлялося про поширеність низькофункціональних алелів *MTHFR* у поєднанні з різними мутаціями генів схильності до тромбофілії у парах з невиношуванням вагітності порівняно з контролем [12, 22]. Дефіцит ферменту *MTHFR* зумовлює не тільки тератогенну (пошкодження плода), але й мутагенну (пошкодження ДНК) дію [11] (мал. 1).

Виникнення дефіциту фолієвої кислоти та вітамінів групи В, а також низькофункціональні алелі генів фолатного циклу можуть призводити до надмірного накопичення гомоцистеїну в крові та порушення процесів метилювання у клітині [9]. Гіпергомоцистеїнемія зумовлює ризик виникнення порушень розвитку хоріона та децидуальної тканини і, як наслідок, порушень процесів імплантації та плацентації (табл. 1) [8].

Вплив поліморфних варіантів генів фолатного циклу і ангіогенезу при замерлій вагітності

Поліморфні варіанти генів фолатного циклу	Ефект поліморфних варіантів генів	
<i>MTHFR</i> 677C>T <i>MTHFR</i> 1298A>C <i>MTRR</i> 66A>G <i>MTR</i> 2756A>G	Мікротромбози у спіральних артеріях. Порушення проліферації ендотелію судин плаценти, активація апоптозу клітин	Порушення імплантації Невиношування вагітності

Таблиця 2

Розподіл генотипів генів *MTHFR*, *MTRR* і *MTR* у жінок з невиношуванням вагітності та груп контролю, n (%)

Генотип	Група невиношування вагітності, n=53	Контрольна група 1, n=24	Контрольна група 2*, n=150
<i>MTHFR</i>			
C/C	24 (45,3)	14 (58,3)	82 (54)
C/T	27 (50,9)	8 (38,33)	60 (41)
T/T	2 (3,8)	2 (8,33)	8 (5)
C/T + T/T	29 (54,7)	10 (41,7)	68 (46)
<i>MTRR</i>			
A/A	30 (56,6)	10 (41,7)	38 (26)
A/G	13 (24,5)	9 (37,5)	56 (37)
G/G	10 (18,9)	5 (20,8)	56 (37)
A/G + G/G	23 (43,4)	14 (58,3)	112 (74)
<i>MTR</i>			
A/A	24 (45,3)	17 (70,8)	64 (43)
A/G	19 (35,8)	7 (29,2)	58 (39)
G/G	10 (18,9)	0 (0)	28 (18)
A/G + G/G	29 (54,7)	7 (29,2)	86 (57)

Примітка. \* – Контрольна група з авторського дослідження [1].

*MTHFR* є важливим ферментом для метаболізму фолієвої кислоти. Тому недостатність фолієвої кислоти або дефекти у *MTHFR* продемонстрували гіпометилювання ДНК та аномальні біохімічні та/або фенотипічні зміни на моделях тварин [19, 15], клітинної культури [16, 18] та у людини [10, 13, 18, 20, 24].

Серед усіх генів фолатного циклу найкраще вивчений ген *MTHFR*. Мабуть, це пов'язано ще й з тим, що добре описаний взаємозв'язок поліморфізму C667T з венозними та артеріальними тромбозами, ризик розвитку яких особливо зростає у гомозигот за низькофункціональним алелем [14, 17], а це може призвести, наприклад, до порушень імплантації або плацентації.

Однак також важливими для прогнозу перебігу вагітності є генотипи за генами *MTRR* та *MTR*. Було продемонстровано вплив поліморфних варіантів цих генів (у комплексі з *MTHFR*) на розвиток мимовільного переривання вагітності, до того ж найбільш негативний ефект справляє поєднання низькофункціональних алелів одразу у декількох генах фолатного циклу [3].

**Мета дослідження:** аналіз частот поліморфізмів генів *MTHFR*, *MTRR* та *MTR* у популяціях жінок з хронічним невиношуванням вагітності порівняно з контрольною популяцією; узагальнення власних даних та даних різних авторів стосовно впливу низькофункціональних алелів генів фолатного циклу на процеси, пов'язані з перебігом вагітності.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вивчення поширеності поліморфних варіантів генів фолатного циклу у Медичному центрі ТОВ «Родинне джерело» було проаналізовано результати обстеження 53 пацієнток з невиношуванням вагітності, які мали один або більше спонтанних викиднів і/або замерлих/регресивних вагітностей в акушерсько-гінекологічному анамнезі, а також 24 умовно здорових жінок зі

сприятливим акушерським анамнезом (відсутність мимовільних викиднів, ускладнень вагітностей та пологів), які увійшли до контрольної групи 1. У якості контрольної групи 2 було використано контрольну групу з дослідження колег з ДУ «Інститут спадкової патології АМН України» (м. Львів) [1].

ДНК зі зразків венозної крові виділяли за допомогою наборів innuPREP Blood DNA Mini Kit (виробник AnalytikJena, Німеччина).

Молекулярно-генетичний аналіз генотипів генів *MTHFR*, *MTRR* та *MTR* проводили методами стандартної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та рестрикційного аналізу з подальшою детекцією шляхом горизонтального електрофорезу у 2% агарозному гелі.

Статистичне оброблення результатів проводили з використанням online-калькуляторів для розрахунку даних у медичній статистиці: <http://medstatistic.ru/calculators.html>

Дослідження були проведені відповідно до принципів та норм біоетики та з інформованої згоди обстежених осіб.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідженні було виявлено значний відсоток жінок з низькофункціональними алелями в одному, декількох або усіх генах *MTHFR*, *MTRR* та *MTR* – 83% (44 з 53).

Розподіл генотипів досліджуваних генів фолатного циклу у групі жінок з невиношуванням вагітності та у двох контрольних групах наведено у табл. 2.

Достовірно значущий результат було отримано під час порівняння гомозигот G/G гена *MTRR* у групі жінок з невиношуванням вагітності (n=53) та жінок контрольної групи 2 (n=150): p<0,05; OR – 0,226 (CI 95%: 0,099–0,517), а також під час по-

Популяційні частоти поліморфних варіантів C677T, A66G та A2756G

Локус	Генотип	Кількість обстежених осіб (n) та частота носіїв (%)									
		n <sup>1</sup>	% <sup>1</sup>	n <sup>2</sup>	% <sup>2</sup>	n <sup>3</sup>	% <sup>3</sup>	n <sup>4</sup>	% <sup>4</sup>	n <sup>5</sup>	% <sup>5</sup>
MTHFR C677T	C/C	96	45,8	200	52,26	172	49,5	100	38	150	54
	C/T		43,8		40,7		43		52		41
	T/T		10,4		7,04		7,5		10		5
	C/T + T/T		53,4		47,74		50,5		62		46
MTRR A66G	A/A	-	-	200	21,5	-	-	-	-	150	26
	A/G		-		43,0		-		-		37
	G/G		-		35,5		-		-		37
	A/G + G/G		-		78,5		-		-		74
MTR A2756G	A/A	-	-	-	-	-	-	-	-	150	43
	A/G		-		-		-		-		39
	G/G		-		-		-		-		18
	A/G + G/G		-		-		-		-		57

Примітки: <sup>1</sup> – дослідження 2006 року – різні регіони України [7], <sup>2</sup> – дослідження 2010 року – переважно Харківська область [4], <sup>3</sup> – дослідження 2010 року – різні регіони України [23], <sup>4</sup> – дослідження 2011 року – Центральна частина України [5], <sup>5</sup> – дослідження 2011 року – Західноукраїнський регіон [1].

Таблиця 4

Розподіл генотипів генів MTHFR, MTRR і MTR у жінок з невиношуванням вагітності та контрольної групи [1]

Локус	Генотип	Жінки з невиношуванням вагітності, n=84		Контрольна група, n=150	
		n	%	n	%
MTHFR C677T	C/C	40	48	82	54
	C/T	32	38	60	41
	T/T	12	14	8	5
	C/T + T/T	44	52	68	46
MTRR A66G	A/A	8	10	38	26
	A/G	42	50	56	37
	G/G	34	40	56	37
	A/G + G/G	76	90	112	74
MTR A2756G	A/A	50	60	64	43
	A/G	28	33	58	39
	G/G	6	7	28	18
	A/G + G/G	34	40	86	57

рівняння генотипів низькофункціональних алелів (A/G + G/G) гена MTR у групі жінок з невиношуванням вагітності (n=53) та жінок контрольної групи 1 (n=24): p<0,05; OR – 2,935 (CI 95%: 1,044–8,245). В усіх інших випадках статистично вірогідної відмінності виявлено не було. Але відсоток низькофункціональних алелів (C/T + T/T) гена MTHFR у досліджуваній групі вище, ніж у контрольних групах 1 і 2: 54,7%, 41,7% та 46% відповідно.

Цікаво зазначити, що у 60,4% (32 з 53) жінок з невиношуванням вагітності окрім низькофункціональних алелів досліджуваних генів фолатного циклу також виявляли мутантні алелі у генах схильності до тромбофілії та ендотеліальної дисфункції. Це свідчить на користь мультифакторності патологічних станів при невиношуванні вагітності.

З 53 осіб обстеженої групи вагітність настала у 19 випадках (підтверджених результатами УЗД) – 35,8%.

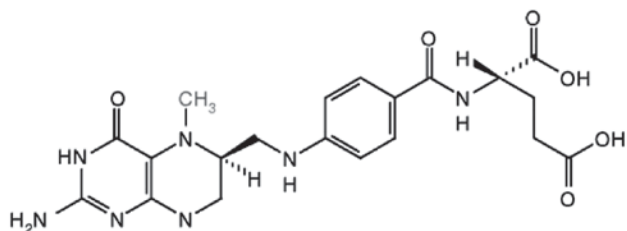
За останні роки було проведено багато молекулярно-генетичних досліджень, у яких відзначали вплив або асоціацію алелів, що зумовлюють знижену активність ензимів, генів MTHFR, MTRR, MTR з невиношуванням вагітності, фетоплацентарною недостатністю, передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти, пізнім гестозом, незарощенням нервової трубки, аненцефалією, деформацією лицевого скелета, народження дітей з хромосомною патологією [2].

У табл. 3 наведено дані щодо розподілу частот генотипів цих генів, які були описані різними групами авторів.

Як видно з табл. 3, у загальній популяції України у більшості випадків переважають генотипи з низькофункціональними алелями. У дослідженні 2011 року [5] у якості контролю було обрано вагітних без патологій (умовно здорові), у яких алелі зі зниженою активністю ензиму гена MTHFR в основному виявляли у гетерозиготному стані (52%). Трохи менший був відсоток таких самих алелів у дослідженні 2010 року [2] – 47,74%. Але цікаво зазначити, що тут у якості контролю було обрано новонароджених (неонатальний скринінг), а також виявлено досить високий відсоток генотипів з низькофункціональними алелями гена MTRR – 78,5%.

У роботі колег із Західноукраїнського регіону було проведено дослідження поліморфних варіантів саме трьох генів фолатного циклу (табл. 4) [1].

У цьому дослідженні під час аналізу поліморфного локусу MTR A2756G було встановлено, що генотип з низькофункціональним алелем статистично вірогідно частіше виявляли у контрольній групі жінок, ніж у групі жінок з невиношуванням вагітності (28 проти 6). Автори припускають, що даний поліморфний варіант не чинить значного впливу на розвиток невиношування вагітності, а можливо, й відіграє протекторну роль [1].



Мал. 2. 5-метилтетрагідрофолат

Результати даного дослідження також свідчать на користь цієї гіпотези, оскільки відсотки нормальних алелів перевищують відсотки низькофункціональних алелів у всіх трьох групах (див. табл. 2). Майже у 3 рази (OR – 2,935) знижується вірогідність розвитку патології у групі жінок з невиношуванням вагітності. Окрім того, серед 19 підтверджених вагітностей 11 діагностували у жінок з низькофункціональними алелями гена *MTR* – 57,9%.

Також однією з причин невиношування вагітності у I триместрі є наявність геномних мутацій у плода, виникнення яких у більшості випадків зумовлено нерозходженням хромосом у гаметогенезі у батьків. Тому доцільно також урахувати дослідження поліморфних варіантів генів фолатного циклу у чоловіків [12, 22]. Було зафіксовано, що у чоловіків із високим вмістом анеуплоїдних сперматозоїдів в еякуляті частота генотипів з низькофункціональними алелями генів фолатного циклу у 2–4 рази вище, ніж у чоловіків з порушеннями фрагментації ДНК [2].

Профілактикою та корекцією виникнення гіпергомоцистемії під час вагітності й у прегравідарній підготовці є додавання до раціону фолієвої кислоти. Згідно з Наказом МОЗУ, рекомендується щоденне споживання 400 мкг фолієвої кислоти до настання вагітності та в ранні строки (до 12 тижнів) для профілактики вад розвитку центральної нервової системи плода. За показаннями лікаря може підвищити дозу фолієвої кислоти [6]. Оскільки в осіб з низькофункціональними алелями генів фолатного циклу вона погано засвоюється, необхідно використовувати вітамінні комплекси, у яких фолієва кислота буде знаходитись у метаболічно активній формі.

Фолат (водорозчинний вітамін  $B_9$ ) – синтетична неметильована форма фолієвої кислоти, яка міститься у харчових добавках. Синтетична фолієва кислота метаболізується в організмі у левомефолієву кислоту (5-метилтетрагідрофолат) (мал. 2).

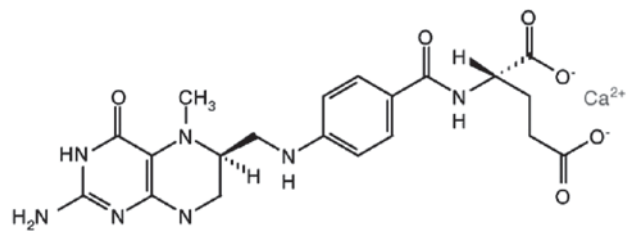
В осіб, носіїв гомозиготних (Т/Т) низькофункціональних алелів гена *MTHFR*, в організмі не вистачає ферментів, необхідних для отримання користі від вживання фолієвої кислоти. Гетерозиготні носії (С/Т) низькофункціональних алелів гена *MTHFR* здатні перетворювати лише обмежену кількість фолієвої кислоти на левомефолієву кислоту.

### Роль полиморфизмов генов фолатного цикла при бесплодии и на разных этапах течения беременности

О.А. Фесай, Г.В. Стрелко, В.В. Уланова

**Цель исследования:** анализ частот полиморфизмов генов *MTHFR*, *MTRR*, *MTR* в популяции женщин с хроническим невынашиванием беременности по сравнению с контрольной популяцией; обобщение собственных данных с данными разных авторов относительно влияния низькофункціональних алелів генів фолатного циклу на процессы, связанные с течением беременности.

**Материалы и методы.** Для изучения распространенности полиморфных вариантов генов фолатного цикла в Медицинском центре ООО «Родинне джерело» были проанализированы результаты обследования 53 пациенток с невынашиванием беременности, которые имели один или более спонтанных выкидышей и/или замерших/регрессивных беременностей в акушерско-гинекологическом анамнезе, а также 24 условно здоровых женщин с благоприятным акушерским анамнезом (отсутствие самопроизвольных выкидышей, осложненных беременностей и родов), которые вошли в контроль-



Мал. 3. Метафолін

Метафолін не потребує перетворення, оскільки це активна метильована форма фолієвої кислоти (мал. 3).

Метафолін (кальцієва сіль L-5-метилтетрагідрофолієвої кислоти) – молекула, ідентична фолатам, які містяться у харчових продуктах та організмі людини, розроблена у Німеччині та комерційно представлена компанією MERCK. Ця активна форма речовини має високу біодоступність та не маскує симптоми  $B_{12}$ -дефіцитної анемії [21].

На сьогодні в Україні представлені комплекси вітамінів і мінералів для жінок, що планують вагітність, вагітних та жінок, які годують груддю. Вони містять 400 мкг та 800 мкг фолатів (фолієвої кислоти та метафоліну у рівних пропорціях), що відповідає рекомендаціям МОЗУ [6]. Метафолін засвоюється організмом незалежно від генетичних варіантів фолатперетворювальних ферментів, а отже, є препаратом вибору для профілактики та корекції фолатдефіцитних станів.

### ВИСНОВКИ

Дослідження доводить важливість проведення систематичного обстеження подружніх пар, що страждають на безплідність, мають невиношування вагітності в анамнезі або планують вагітність, на наявність поліморфізмів генів *MTHFR*, *MTRR* та *MTR* фолатного циклу.

Поширеність та механізми успадкування даних поліморфізмів, їхній потенційний вплив на процеси імплантації та ембріогенезу свідчать про необхідність також обстежувати на наявність цих низькофункціональних алелів не тільки жінку, але й чоловіка (партнера).

Зважаючи на важливу роль профілактичного вживання фолатів, проведене дослідження генів, залучених до їхнього метаболізму, дозволяє рекомендувати подібні обстеження для більш ефективного та персоналізованого підбору доз вітамінних комплексів для підтримання необхідного рівня фолатів під час підготовки до вагітності та виношування дитини.

Ураховуючи все, зазначене вище, можна констатувати, що подальше дослідження низькофункціональних алелів генів фолатного циклу потребує більш комплексного підходу.

ную групу 1. В качестве контрольной группы 2 было использовано контрольную группу из исследования коллег из ГУ «Институт наследственной патологии АМН Украины» (г. Львов).

**Результаты.** В исследовании было выявлено значительный процент женщин с низькофункціональними алелями в одном, нескольких или всех генах *MTHFR*, *MTRR*, *MTR* – 83% (44 из 53). Частоту генотипов данных генов сравнили среди пациенток с невынашиванием беременности и популяционными контролями из Украины. Рассмотрели связь/ассоциацию низькофункціональних алелів этих генов с нарушениями различных процессов, связанных с течением беременности.

**Заключение.** Исследование доказывает важность проведения систематического обследования супружеских пар, страдающих бесплодием, с невынашиванием беременности в анамнезе или планирующих беременность, на наличие полиморфизмов генов *MTHFR*, *MTRR* и *MTR* фолатного цикла.

**Ключевые слова:** беременность, невынашивание беременности, полиморфизм генов фолатного цикла, гипергомоцистемия.

## Role of polymorphisms in folate-cycle genes in infertility and at a different stages of pregnancy

O.A. Fesaj, G.V. Strelko, V.V. Ulanova

**The objective:** was to analyze the frequencies of polymorphisms of the MTHFR, MTRR, and MTR genes in populations of women with chronic miscarriage compared with the control population; ordering own data with data of different authors on the influence of low-functional alleles of folate cycle genes on the processes associated with the course of pregnancy.

**Materials and methods.** To study the prevalence of polymorphic variants of folate cycle genes, the results of examination of 53 patients with miscarriage that had one or more spontaneous miscarriages and / or frozen / regressive pregnancies in the obstetric-gynecological history were analyzed in the Medical Center of LLC «Rodinne dzhерело», as well as 24 conditionally healthy women with a favorable obstetrical anamnesis (absence of spontaneous abortions, complications of pregnancies and births) that entered the control group 1. As a co of the

control group 2, a control group was used to study colleagues from the State Institution «Institute of hereditary pathology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Lviv, Ukraine).

Results. The study found a significant percentage of women with low-functional alleles in one, several or all of the genes MTHFR, MTRR, MTR – 83% (44 of 53). The genotype frequencies of these genes were compared among patients with miscarriage and population control from Ukraine. Considered the association / association of low-functional alleles of these genes with disorders of various processes associated with the course of pregnancy.

**Conclusion.** The study proves the importance of systematic examination of couples suffering from infertility, with a history of pregnancy miscarriage or planning pregnancy, the presence of polymorphisms of the MTHFR, MTRR and MTR genes of the folate cycle.

**Key words:** pregnancy, miscarriage, polymorphism of folate cycle genes, hyperhomocysteinemia.

### Сведения об авторах

**Фесай Ольга Анатольевна** – Медицинский центр ООО «Родинне джерело», 03186, г. Киев, ул. Авиаконструктора Антонова, 2Б; тел.: (067) 757-70-77, (073) 481-16-30. E-mail: olga\_fesaj@ukr.net

**Стрелко Галина Владимировна** – Медицинский центр ООО «Родинне джерело», 03186, г. Киев, ул. Авиаконструктора Антонова, 2Б

**Уланова Вероника Валерьевна** – Медицинский центр ООО «Родинне джерело», 03186, г. Киев, ул. Авиаконструктора Антонова, 2Б

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аналіз поліморфних варіантів генів MTHFR, MTR, MTRR та мутацій генів FV та FII згортання крові серед жінок з навичковим невиношуванням вагітності / Чорна Л.Б., Макух Г.В., Аюлян Г.Р. та ін. // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія: Біологія. – 2001. – Вип. 13. – № 947. – С. 118–124.
2. Аналіз поліморфних варіантів генів MTHFR (C677T, A1298C) і MTRR (A66G) у мужчин со зниженою репродуктивною функцією / Жилкова Е.С., Сотник Н.Н., Фесков А.М., Федота А.М. // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Т. 2 (125). – Вип. 4. – С. 253–258.
3. Бескоровайная Т.С. Влияние некоторых генетических факторов на нарушение репродукции у человека. Дис. ... канд. мед. наук / Т.С. Бескоровайная. – М., 2005. – 89 с.
4. Закономерная связь между развитием некоторых эпигенетических болезней и нарушением метилирования ДНК вследствие дефицита ферментов фолатного цикла / Гречанина Е.Я., Лесовой В.Н., Мясоєдов В.В. // Ультразвуковая перинатальная диагностика. – 2010. – № 29. – С. 27–59.
5. Исследование полиморфизма генов системы свертывания крови и фибринолиза у условно здоровых беременных России и Украины / Васькова Е.С., Готов А.С., Канаева М.Д. и др. // Экологическая генетика. – 2011. – Т. IX, № 1. – С. 70–80.
6. Наказ МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».
7. Поліморфізм генів метилентетрагідрофолатредуктази, глутатіонтрансфераз P1, M1 і цитохрому 3450 1A1 та глутатіонтрансферазна активність у плаценті людини / Марценюк О.П., Сазонова Л.Я., Мишланова Ч., Оболенська М.Ю. // Біополімери і клітина. – 2006. – Т. 22, № 6. – С. 452–457.
8. Тромбеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике / Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 1056 с.
9. Фетисова И.Н. Полиморфизм генов фолатного цикла и болезни человека / Фетисова И.Н. // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2006. – Т. 11, № 1–2. – С. 77–82.
10. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status / Friso S., Choi S.W., Girelli D. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – 99 (8). – P. 5606–5611.
11. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? / Van der Put N.M., Gabreels F., Stevens E.M. et al. // Am. J. Hum. Genet. – 1998. – Vol. 62. – P. 1044–1051.
12. Genetic thrombophilic mutations among couples with recurrent miscarriage / Jivraj S., Rai R., Underwood J. et al. // Hum. Reprod. – 2006. – 21 (5). – P. 1161–1165.
13. Genomic DNA hypomethylation, a characteristic of most cancers, is present in peripheral leukocytes of individuals who are homozygous for the C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene / Stern L.L., Mason J.B., Selhub J. et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2000. – 9 (8). – P. 849–853.
14. Elevated total plasma homocysteine and 677 C/T mutation of 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase gene in thrombotic vascular disease / Franchis R., Mangini F., D'Angelo A. et al. // Am. J. Hum. Genet. – 1996. – Vol. 59. – P. 262–264.
15. Folate deficiency in rats induces DNA strand breaks and hypomethylation within the p53 tumor suppressor gene / Kim Y.I., Pogribny I.P., Basnakian A.G. et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 1997. – 65 (1). – P. 46–52.
16. Folate deficiency in vitro induces uracil misincorporation and DNA hypomethylation and inhibits DNA excision repair in immortalized normal human colon epithelial cells / Duthie S.J., Narayanan S., Blum S. et al. // Nutr. Cancer. – 2000. – 37 (2). – P. 245–251.
17. Interaction between hyperhomocysteinemia, mutated methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and inherited thrombophilic factors in recurrent venous thrombosis / Keijzer M.B.A.J., den Heijer M., Blom H.J. et al. // Thromb. Haemost. – 2002. – Vol. 88. – P. 723–728.
18. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, folic acid and riboflavin are important determinants of genome stability in cultured human lymphocytes / Kimura M., Umegaki K., Higuchi M. et al. // J. Nutr. – 2004. – 134 (1). – P. 48–56.
19. Mice deficient in methylenetetrahydrofolate reductase exhibit hyperhomocysteinemia and decreased methylation capacity, with neuropathology and aortic lipid deposition / Chen Z., Karaplis A.C., Ackerman S.L. et al. // Hum. Mol. Genet. – 2001. – 10 (5). – P. 433–443.
20. Moderate folate depletion increases plasma homocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women / Jacob R.A., Gretz D.M., Taylor P.C. et al. // J. Nutr. – 1998. – 128 (7). – P. 1204–1212.
21. Obeid R., Holzgreve W., Pietrzik K. Is 5-methyltetrahydrofolate an alternative to folic acid for the prevention of neural tube defects? / Obeid R., Holzgreve W., Pietrzik K. // J. Perinat. Med. – 2013. – Sep 1. – 41 (5). – P. 469–483.
22. Paternal thrombophilic gene mutations are not associated with recurrent miscarriage / Toth B., Vocke F., Roggenhofer N. et al. // Am. J. Reprod. Immunol. – 2008. – 60 (4). – P. 325–332.
23. Tatarsky P., Kucherenko A., Livshits L. Allelic polymorphism of F2, F5 and MTHFR genes in population of Ukraine / Tatarsky P., Kucherenko A., Livshits L. // Цитология и генетика. – 2010. – № 3. – С. 3–8.
24. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C->T and 1298A->C mutations are associated with DNA hypomethylation / Castro R., Rivera I., Ravasco P. et al. // J. Med. Genet. – 2004. – 41 (6). – P. 454–458.

Статья поступила в редакцию 19.06.2018