

Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В.

Механизмы влияния полиморфизмов генов фолатного цикла на формирование акушерской патологии (обзор литературы)

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России, г.Екатеринбург

Kovalev V.V., Kudryavtseva E.V.

Mechanisms of influence of gene polymorphisms in folate-cycle development of obstetric pathology (review of the literature)

Резюме

В обзоре описаны наиболее частые полиморфизмы генов фолатного обмена, их влияние на активность ферментов фолатного цикла и формирование гипергомоцистеинемии и их опосредованное влияние на формирование акушерской патологии.

Ключевые слова: фолатный цикл, гипергомоцистеинемия, полиморфизм генов

Summary

This review describes the most common polymorphisms in genes of folate metabolism, their effect on enzyme activity folate cycle and the formation of hyperhomocysteinemia and their indirect influence on the formation of obstetric pathology.

Key words: folate cycle, hyperhomocysteinemia, gene polymorphism

Стратегическую основу нового, быстро развивающегося направления в медицине, получившего название предиктивная медицина, составляет исследование межгенных и ген-средовых взаимодействий [1].

В настоящее время установлено, что в генезе дефицита ферментов фолатного цикла, который может привести к акушерским осложнениям, играют роль генетические дефекты. Наследственный фактор подтверждали исследования крови у монозиготных и дизиготных близнецов, а также у членов семей с отягощенной наследственностью в отношении сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3].

К генам фолатного цикла относятся гены MTHFR (кодирует метилтетрагидрофолатредуктазу), MTRR (кодирует метионин-синтазу-редуктазу) и MTR (кодирует метионин-синтазу).

Производные фолиевой кислоты – фолаты – участвуют во множестве обменных процессов и являются кофакторами многих ферментативных реакций синтеза аминокислот. Дефицит фолата ведёт к нарушению синтеза нуклеиновых кислот и белка, следствием чего является торможение роста и деления клеток, особенно в быстро пролиферирующих тканях: костный мозг, эпителий кишечника и др. [2, 3, 4, 5, 6].

После всасывания фолат восстанавливается до тетрагидрофолата. После метилирования фолаты поступают в кровь в виде 5-метилтетрагидрофолата. Одной из

реакций, требующих наличия 5,10-метилентетрагидрофолата и 5-метилтетрагидрофолата, является синтез метионина из гомоцистеина (путь реметиляции в обмене гомоцистеина). Гомоцистеин образуется в результате деметилирования пищевого метионина, в большом количестве содержащегося в животном белке. Гомоцистеин метаболизируется путем реметиляции или транссульфурации.

Гипергомоцистеинемия повышает риск тромбозов и тромбофлебитов, а также акушерских осложнений, связанных с гиперкоагуляцией (гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, внутриутробная гибель плода и самопроизвольное прерывание беременности, фето-плацентарная недостаточность и задержка развития плода, акушерские кровотечения). Отмечена положительная корреляция между уровнем гомоцистеина в крови у беременных и тяжестью гестоза [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16].

Повреждающий эффект гомоцистеина на эндотелий сосудов приводит к нарушению плацентации и расстройству фетоплацентарного кровообращения, результатом чего может быть невынашивание беременности. Получены данные о большой роли гипергомоцистеинемии при привычном невынашивании беременности [8, 12, 17, 18, 19, 20, 21, 22].

Повышение уровня гомоцистеина может сопровождаться развитием вторичных аутоиммунных реакций,

поэтому в настоящее время оно рассматривается как одна из возможных причин развития антифосфолипидного синдрома [23, 24].

Гомоцистеин проникает через плаценту и может оказывать прямое эмбриотоксическое действие [25].

В плазме гомоцистеин находится в 4х формах. При определении уровня плазменного гомоцистеина определяется общий гомоцистеин, то есть суммарное количество всех форм гомоцистеина [4].

Нормальный уровень гомоцистеина плазмы – у небеременных 5-15 мкмоль/л. У беременных концентрация гомоцистеина в норме ниже и составляет 3-5 мкмоль. Это снижение происходит между первым и вторым триместром, и концентрация сохраняется в течение всей беременности. Снижение уровня гомоцистеина во время беременности можно рассматривать как физиологическую адаптацию организма матери, направленную на поддержание адекватной циркуляции крови в плаценте [2, 3, 10, 11].

Наиболее частым ферментным дефектом, который связан с умеренным повышением уровня гомоцистеина является мутация в гене, кодирующем MTHFR (метилтетрагидрофолатредуктаза).

Фермент метилтетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), восстанавливает 5,10-метилентетрагидрофолат до 5-метилтетрагидрофолата, являясь, таким образом, катализатором единственной внутри клетки реакции образования 5-метилтетрагидрофолата. Внутри клетки 5-метилтетрагидрофолат служит донором метильных групп и основным источником тетрагидрофолата. Последний выступает в качестве акцептора большого числа моноуглеродных групп, превращаясь в разные виды фолатов, служащих в свою очередь специфическими коферментами в целом ряде внутриклеточных реакций. К ним относятся 5-формилтетрагидрофолат (фолиниевая кислота, лейковорин), 10-формилтетрагидрофолат и 5,10-метилентетрагидрофолат. Одной из реакций, требующих наличия 5,10-метилентетрагидрофолата и 5-метилтетрагидрофолата, является синтез метионина из гомоцистеина (путь реметилирования в обмене гомоцистеина) [1, 2, 3, 4].

Ген 5,10-метилтетрагидрофолат-редуктазы локализуется на коротком плече хромосомы 1 (1p36.3). Мутации в этом гене приводят к дефициту фолатов, а также нарушению обмена гомоцистеина и гипергомоцистеинемии [5, 6].

На сегодняшний день описано 9 мутаций гена MTHFR. Самой частой и наиболее изученной из них является миссенс-мутация С677Т, связанная с замещением цитозина на тимин в положении 677, в результате чего в соответствующем белковом продукте аланин меняется на валин. У гомозигот по полиморфному аллелю активность фермента *in vitro* снижена на 70%, а у гетерозигот на 35%. Частота аллеля 677Т различна в различных популяциях мира [5, 6].

Доказано, что у женщин с мутацией в гене MTHFR С677Т повышен риск гестоза. При тяжелых формах гестоза мутация С677Т обнаружена у 77,8% женщин, при

повторном гестозе у 86,7%, тогда как в общей популяции у русских гетерозиготная форма полиморфизма MTHFR С677Т составляет 39%, гомозиготная форма 8,5% [26].

Данные о роли гена MTHFR С677Т в генезе привычного невынашивания беременности противоречивы. По некоторым данным носительство гомозиготной формы полиморфизма MTHFR С677Т является фактором риска по невынашиванию беременности [27]. Другие же авторы утверждают, что не выявлено, что данная мутация при невынашивании беременности встречается достоверно чаще [28, 29, 30, 31]. Вероятно, противоречивость результатов разных исследований может быть отчасти обусловлена как объективными причинами (мультифакториальный генез невынашивания, этногеографическое разнообразие генофондов популяций), так и субъективными (различные критерии при отборе обследуемых лиц) [5].

Вторым распространенным полиморфизмом в этом гене является транзигция А1298С, приводящая к замене глутаминовой кислоты на аланин в регуляторном домене фермента (Glu429Ala). У лиц, гомозиготных по мутации А1298С, отмечается снижение активности MTHFR примерно до 60% от нормы. Предполагается, что снижение активности фермента связано с изменением регуляции фермента его ингибитором S-аденозилметионином. В отличие от полиморфизма С677Т, гетерозиготность и гомозиготность по мутации А1298С не сопровождается ни повышением концентрации общего гомоцистеина, ни снижением уровня фолата в плазме. Однако комбинация гетерозиготности аллелей 677Т и 1298С сопровождается не только снижением активности фермента, но и повышением концентрации гомоцистеина в плазме и снижением уровня фолата, как это бывает при гомозиготности 677Т [5, 25].

Ген, кодирующий фермент метионин-синтазу-редуктазу (MTRR) картирован на хромосоме 5 в локусе SP15.3-p.15.2. Этот фермент участвует в восстановлении активности метионин-минтазы – фермента, непосредственно осуществляющего мелирование гомоцистеина. MTRR также осуществляет обратное превращение гомоцистеина в метионин [2].

В этом гене описаны разные типы мутаций и несколько полиморфных вариантов. Полиморфизм А66G (Ile22Met) в 4 раза снижает активность фермента MTRR. Частота гетерозиготных носителей аллеля 66G в гене MTRR составляет около 45,0 — 50,0%, а гомозиготных ~ 25,0% [34].

Ген MTR кодирует аминокислотную последовательность фермента метионин синтазы. Фермент метионин-синтаза – один из ключевых ферментов обмена метионина, катализирующего образование метионина из гомоцистеина путем его реметилиации. В качестве кофактора этой реакции принимает участие витамин В12 (кобаламин) [2, 5].

В гене MTR также было описано несколько мутаций и полиморфизмов, снижающих его активность. Полиморфизм А2756G связан с аминокислотной заменой (аспарагиновой кислоты на глицин) в молекуле фермента метионин синтазы. В результате этой замены функционально-

ная активность фермента изменяется. Влияние полиморфизма усугубляется повышенным уровнем гомоцистеина. Показана ассоциация этого полиморфизма с незаращением костномозгового канала, синдромом Дауна и акушерскими формами патологии. Увеличение частоты аллеля 66А гена MTR отмечено у женщин с преждевременными родами в анамнезе [33, 34].

В других генах фолатного цикла также описано большое количество полиморфизмов (например, в гене транскобаламина и др.). Однако эти гены еще мало изучены. Так как все ферменты задействованы в одном каскаде, исследователями обсуждается возможность наличия межгенных взаимодействий [25].

Существуют большое количество исследований, посвященных суммарной роли генов фолатного обмена в генезе невынашивания беременности. Самой частой причиной невынашивания беременности является генетическая патология у плода (около 60% замерших беременностей и выкидышей составляют хромосомные аномалии). 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 уридилового 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. Причем, по мнению большинства авторов наибольший негативный эффект дает сочетание низкофункциональных аллелей в нескольких генах фолатного обмена, а также накопление их в паре [6, 19]. Существуют исследования, показывающие что некоторое повышение частоты низкофункциональных аллелей имеют мужчины из пар с привычным невынашиванием беременности [5, 25, 35].

Имеет значение и генотип плода. В работах, выполненных на абортном материале показано, что риск невынашивания беременности повышается при наличии у эмбриона аллелей гена MTHFR 677Т и/или 1298С в гомоили гетерозиготном состоянии. Нарушения работы фолатного цикла крайне опасны для быстро делящихся клеток эмбриона, так как фолиевая кислота играет важную роль в метаболизме нуклеиновых кислот, а следовательно и в процессах пролиферации и дифференциации [12, 25, 36, 37].

Большое количество исследований посвящено взаимосвязи полиморфизмов генов фолатного обмена с пороками развития плода. Много исследований говорят о взаимосвязи генов фолатного обмена с дефектами нервной трубки, с расщелиной верхней губы и твердого неба. Есть данные о влиянии их на частоту пороков сердечно-сосудистой системы у плода, в особенности если присутствуют другие факторы риска [38, 39, 40, 41, 42, 43, 44].

Негативное влияние на гисто- и органогенез мутантных вариантов генов фолатного обмена может быть связано как с прямым эмбриотоксическим действием гомоцистеина, так и с нарушением процессов пролиферации и дифференцировки клеток вследствие дефицита метильных групп. 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 [5, 45, 46].

Показаниями к назначению анализа на полиморфизм генов фолатного цикла являются:

1. Выявление гипергомоцистемии у консультирующегося;
2. Рождение ребенка с изолированными пороками нервной трубки, сердца или урогенитального тракта в анамнезе;
3. Рождение ребенка с хромосомными синдромами (при нормальном кариотипе родителей);
4. Наличие у консультирующегося ИБС, артериальной гипертонии;
5. Наличие у консультирующегося родственников I и II степени родства ИБС, артериальной гипертонии;
6. Невынашивание и другие осложнения, связанные с беременностью;

Оценивая генотип пациентки в отношении генов фолатного цикла, следует помнить, что полиморфные варианты оказывают значительное влияние при сочетании с другими (средовыми) факторами [12].

Присутствие неблагоприятного полиморфного аллеля является вероятностным показателем, значение которого не следует переоценивать. В данном случае знания о генотипе пациентки являются компонентом комплексного исследования. Полиморфные аллели в большинстве своем не детерминируют фатальной предрасположенности к патологии, но обладают способностью потенцировать действие других вредных влияний. Например, следует учитывать недостаток поступления фолиевой кислоты с пищей, или прием некоторых лекарственных веществ (уровень фолатов в плазме крови снижают противозопитетические препараты. Уровень гомоцистеина повышается при приеме метатрексата, метформина, теофиллина, препаратов, содержащих L-допа. Снижение уровня гомоцистеина отмечено при приеме эстрогенов, N-ацетилцистеина, D-пенициламина) [1, 2, 12, 34, 47].

По рекомендациям ВОЗ суточная норма потребления фолиевой кислоты составляет 400 мкг. По данным некоторых авторов доза фолиевой кислоты у беременных, особенно являющихся носительницами мутаций генов фолатного обмена, составляет 5 мг. Принимать фолиевую кислоту следует начать по крайней мере за 2-3 месяца до планируемой беременности [4].

В пищевом статусе населения России недостаточно фолиевой кислоты, до 60% населения недополучают этот витамин. Особенно это касается беременных и кормящих женщин. Каким бы сбалансированным не было питание беременной и кормящей женщины, полностью удовлетворить ее потребность в фолиевой кислоте невозможно [7, 14, 48].

Во многих странах разработаны программы добавления фолиевой кислоты в пищу. Многочисленные исследования, проведенные в разных странах, показали, что количество дефектов нервной трубки у плодов после внедрения таких программ снизилось [38, 49, 50].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных роли полиморфизмов генов фолатного цик-

ла, остается много невыясненных вопросов и противоречий. Не до конца изучены межгенные и ген-средовые взаимодействия, при некоторых патологических состояниях данные о роли производных фолиевой кислоты и полиморфизмов генов фолатного обмена противоречивы. Поэтому изучение этой проблемы остается актуальным. ■

Кудрявцева Е.В. – ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; Ковалёв В.В. – д.м.н. профессор, директор ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Кудрявцева Елена Владимировна. 620146, г. Екатеринбург, ул. Постовского, 17-3. Elenavladpopova@yandex.ru

Литература:

1. Вахарловский В.Г., Романенко О.П., Горбунова В.Н. Генетика в практике врача-педиатра. СПб.: «Феникс», 2009.
2. Макацария А.Д., Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Бицадзе В.О. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М.: ООО «МИА», 2006.
3. Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М., Бицадзе В.О. Гипергомоцистемия и осложнение беременности. М.: Триада-Х, 2005.
4. Доброхотова Ю.Э., Джобавя Э.М., Хейдар Л.Х. и соавт. Значение фолиевой кислоты в акушерстве и перинатологии. Акушерство и гинекология. 1998; 5: 22-26.
5. Фетисова И.Н., Добролюбов А.С., Липин М.А., Поляков А.В. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека. Вестник новых мед технологий 2007; X (1): 575.
6. Weisberg I. Tran P., Christensen B. et al. second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. Mol. Genet. Metab. 1998; 64: 169-172.
7. П.В. Буданов Современные проблемы клинической нутрициологии в акушерстве. Трудный пациент 2008; 8: 32-36.
8. Савельева Г.М., Ефимов В.С., Кашежева А.З. Осложненное течение беременности и гипергомоцистемия. Акушерство и гинекология 2000; 3: 3-5.
9. Ефимова В.С., Цакалоф А.К. Гомоцистемия в патогенезе тромбозов и атеросклероза. Лабораторная медицина 1999; 2: 44-48.
10. Eskes T.K. Clotting disorders and placenta abruption: homocystein – a new risk factor. Eur J Obstet Gynec Reprod Biol 2001; 95: 206-212.
11. Walker M.C., Smith G.N., Pirkins S.L. et al. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. Am J Obstet Gynec 1999; 180 (3): 660-664.
12. Баранов В.С. (ред). Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. ООО «Издательство Н-Л», 2009.
13. Arias F., Romero R., Joist H., Kraus F.T. Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse – pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. Matern. Fetal. Med. 1998; 7: 277-286.
14. Радзинский В.Е. Оразмурадов А.А. Ранние сроки беременности. М: Статус презенс; 2009. 363-365.
15. Franchis R., Mangini F., D'Angelo A. et al. Elevated total plasma homocysteine and 677 C>T mutation of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase gene in thrombotic vascular disease. Am. J. Hum. Genet. 1996; 59:262-264.
16. Keijzer M. B. A. J., den Heijer M., Blom H.J. et al. Interaction between hyperhomocysteinemia, mutated methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and inherited thrombophilic factors in recurrent venous thrombosis. Thromb. Hemost. 2002; 88: 723-728.
17. Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т., Джобавя Э.М. и соавт. Гипергомоцистемия и фолиевая кислота при невынашивании беременности. Российский вестник акушера-гинеколога 2007; 3: 47-50.
18. Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т., Джобавя Э.М. Гипергомоцистемия и генетические формы тромбофилии в генезе неразвивающейся беременности. Акушерство и гинекология 2004; 3: 53-57.
19. Алиева Д.Н., Дзайгова Э.А., Артизанова Д.П., Чапельникова Т.А. Гипергомоцистемия и фолиевая кислота при невынашивании беременности. Вестник уральской медицинской академической науки 2007; 5: 9-12.
20. Wouters M. G., Boers G. H., Bloom H. J. et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained early pregnancy loss. Fertil. Steril. 1993; 60: 820-825.
21. Kumar K., Govindaiah V., Naushad S. et al. Plasma homocystein levels correlated to interactions between folate status and methylene tetrahydrofolate reductase gene mutation in women with unexplained recurrent pregnancy loss. Obstet. Gynaecol. 2003; 23: 55-57.
22. Т.В. Велик, Деревянчук Е.Г. Исследование частот полиморфных аллелей генов фолатного цикла у матерей с эмбриональной потерей плода. Валеология 2010; 4: 31-33.
23. Yamada H., Sata F., Saijo Y. Genetic factors in fetal growth restriction and miscarriage. Semin. Tromb. Hemost. 2005; 31 (3): 334-345.
24. Carp H., Salomon O., Seidman D. et al. Prevalence of genetic markers of thrombophilia in recurrent pregnancy loss. Fertil. Steril. 2003; 80: 1276-1278.
25. Т.С. Бескоровая С.В. Гудзенко С.М. Тверская А.В. Поляков. Ассоциация полиморфных аллелей генов фолатного обмена с привычным невынашиванием беременности. Проблемы репродукции 2006; 12: 53-60.
26. Калашникова Е.В., Кокоровцева С.Н., Каушикова Е.А. и соавт. Частоты мутаций в генах фактора V (FV-Leiden), протромбина (G20210A) и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских. Медицинская генетика 2006; 5: 27-29.
27. Никитина Л.А. Молекулярно-генетические маркеры

- невынашивания беременности и плацентарной недостаточности. [Автореферат диссертации], М.: 2007.
28. Малышева О.В., Беспалова О.Н., Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Невынашивание беременности и полиморфизм генов системы свертывания крови. Журнал акушерства и женских болезней 2006; 3: 5-11.
 29. Murphy R. P., Donoghue C., Nallen R. J. et al. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 266-270.
 30. Pihusch R., Buchholz T., Lohse P. et al. Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2001; 46(2): 124-131.
 31. K. Demuth, N. Moatti, O. Hanon et al. Opposite effects of plasma homocysteine and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation on carotid artery geometry in asymptomatic adults. *Ibid.* 1998; 18: 1838-1843.
 32. Hobbs C. A., Sherman S. L., Yi P. et al. Polymorphisms in Genes Involved in Folate Metabolism as Maternal Risk Factors for Down Syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67: 623-630.
 33. Engel S. M., Olshan A. F., Siega-Riz A. M. Polymorphisms in folate metabolizing genes and risk for spontaneous preterm and small-for-gestational age birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 195 (5): 1231.
 34. Кашежева А.З., Ефимов В.С. Лекарственное происхождение гиперомоцистеинемии. Тромбоз, гемостаз и реология 2001; 3: 14-18.
 35. Fell D., Selhub J. Disruption of thymidylate synthesis and glycine-serine interconversion by L-methionine and L-homocysteine in Raji cells. *Biochim. Biophys. Acta.* 1990; 1033: 80-84.
 36. 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: 986-990.
 37. Zetterberg H., Regland B., Palmer M. et al. Increased frequency of combined methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C mutated alleles in spontaneously aborted embryos. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 113-118.
 38. Amarin Z.O. Obeidat A.Z. Effect of folic acid fortification on the incidence of neural tube defects. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49(8): 535-48.
 39. Behunova J., Klimcakova L., Zavdilikova E., Potocekova D., Sykora P., Podracka L. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and neural tube defects epidemiology in the Slovak population. *Obstet Gynecol.* 2010; 116: 316-22.
 40. Christensen B., Arbour L., Tran P. Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neural tube defects. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 84: 151-157.
 41. Жученко Л.А. Анализ первых результатов внедрения программы массовой профилактики фолатзависимых врожденных пороков развития у детей. Российский вестник Акушера-гинеколога 2003; 3: 49-54.
 42. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the medical research council vitamin study. *Lancet* 1991; 338: 131-137.
 43. Плужникова Т.А. Роль фолиевой кислоты (Фолацин) для профилактики пороков развития у детей среди женщин страдающих невынашиванием беременности. Российский вестник Акушер-гинеколога 2007; 4: 1-4.
 44. Hobbs C. A., Cleves M. A., Karim M. A., Zhao W., MacLeod S. L. Maternal folate-related gene environment interactions and congenital heart defects. *Tsitol Genet.* 2010; 44(3): 3-8.
 45. O'Leary V. B., Parle-McDermott A., Molloy A. M. et al. MTRR and MTHFR polymorphism: link to Down syndrome? *Am. J. Med. Genet.* 2002; 107: 151-155.
 46. Bosco P., Gueant-Rodriguez R.M., Anello G. et al. Methinase synthase (MTR) 2756(AuG) polymorphism, double heterozygosity methinase synthase 2756 AG/methinase synthase reductase (MTRR) 66 AG, and elevated homocysteinemia are three factors for having a child with Down syndrome. *Am J Med Genet.* 2003; 121(3): 219-224.
 47. Jentink J, Bakker M.K., Nijenhuis C.M., Wilffert B., de Jong-van den Berg L.T. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010 August;19(8): 803-7.
 48. Майоров М. В. Витамины в акушерстве и гинекологии. Провизор 2007; 23: 42 – 46.
 49. Eskes T.K. Neural tube defects, vitamins and homocysteine. *Eur J Pediat* 1998; 157: 139-141.
 50. Obican S.G., Finnell R.H. Mills J.L. Shaw G.M. Folic acid in early pregnancy: a public health success story. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010; 24(4): 349-51.