



## БЕРЕМЕННОСТЬ И ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА: КАКУЮ ДОЗУ И ФОРМУ ФОЛАТОВ ВЫБРАТЬ?\*

### Н.А. КУРМАЧЁВА

д. мед. н., заведующая отделением профилактики заболеваний репродуктивной системы Саратовского областного центра охраны здоровья семьи и репродукции

### Е.В. ВЕРИЖНИКОВА

д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой фармациологии и фармакологии филиала Саратовского медицинского университета «Реавиз»

### О.М. ХАРИТОНОВА

д. мед. н., заведующая отделением репродукции Саратовского областного центра охраны здоровья семьи и репродукции

#### Контакты:

Верижникова Евгения Витальевна  
Филиал ЧУОО ВО «СМУ "Реавиз"»,  
кафедра фармациологии и фармакологии  
пл. Дегтярная, 1а  
410004, Саратов,  
Российская Федерация  
e-mail: ever@mail.ru

### ВВЕДЕНИЕ

В течение ряда лет в России, как и во всем мире, активно изучается взаимосвязь между низким потреблением фолатов с пищей, гипергомоцистеинемией у беременных женщин и риском возникновения акушерских и перинатальных осложнений [1, 2, 13, 16, 17, 23, 24]. Для снижения риска аномалий развития плода и осложнений гестации таким женщинам рекомендован профилактический прием препаратов фолиевой кислоты (ФК) [19].

Особый интерес представляет вопрос о частности полиморфизмов генов фолатного обмена, дефицита фолатов и обусловленной им гипергомоцистеинемии к невынашиванию беременности, фетоплацентарной недостаточности (ФПН), преэклампсии, преждевременным родам, задержке роста плода и формированию врожденных пороков [2, 11, 12, 22]. В России каждая вторая женщина является носительницей мутаций гена, кодирующего фермент 5-метилтетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), что затрудняет образование активного фолата – метафолина, или [6S]-5-метилтетрагидрофолата (5-MTHF) [1]. В США популяционная распространенность гетерозиготной формы полиморфизма гена фермента MTHFR достигает 60%, а носителями гомозиготной формы этих генетических вариаций являются около 25% определенных групп населения [15, 20]. В результате генетического полиморфизма функция фермента MTHFR снижается на 70% при гомозиготной и примерно на 35% при гетерозиготной форме [15].

К основным генам фолатного цикла относятся также гены метионинредуктазы (MTR) и метионинсинтазаредуктазы (MTRR). Полиморфизмы генов MTHFR-677C>T, MTHFR-1298A>C, MTRR-66A>G повышают риски гипергомоцистеинемии и ассоциированы с различными осложнениями беременности.

### ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для профилактики и коррекции гипергомоцистеинемии, обусловленной дефектами генов фолатного цикла, до настоящего времени применяют достаточно высокие дозировки (3–5 мг) препаратов синтетической ФК, что сопровождается нормализацией уровня гомоцистеина в крови женщин и снижением риска ряда акушерских осложнений [4, 7]. Однако в литературе последних лет появляется все больше данных о том, что прием фолатов в дозах, превышающих физиологические, может обусловить неблагоприятное действие неметаболизированной синтетической ФК в виде маскировки  $B_{12}$ -дефицитной анемии, высокого риска онкологических заболеваний, депрессии, когнитивных нарушений [2, 15].

Избыточное потребление синтетических фолатов при беременности также ассоциировано с неблагоприятными последствиями для плода. С ним связывают нарушение когнитивных способностей и зрения у новорожденного, риски ожирения в более старшем возрасте [2]. Избыточный прием синтетической ФК в составе высокодозовых препаратов (более 1 мг в таблетке) подавляет физиологический метаболизм фолатов и тормозит превращение ФК в биологически активные производные – тетрагидрофолаты – вследствие ингибирования внутриклеточного транспорта фолатов и их последующих биотрансформаций [3].

Таким образом, актуальными для современного акушерства являются не только проблемы восполнения дефицита микронутриентов, но и способы предотвращения их избыточного потребления в гестационном периоде. Медицинская общественность России в настоящее время широко обсуждает агрессивную «профилактическую и лечебную» фармакологическую полипрагмазию при беременности,

\* Опубликовано изданием «Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология» 2015, № 14 (115), с. 49–54. Материал предоставлен компанией «Д-р Редди'с».

которая особенно часто наблюдается в группах женщин с высоким риском акушерских и перинатальных осложнений, начиная с прегравидарного этапа [8].

Снизить возможные риски избытка потребления фолатов беременными может прием добавки 5-МТГФ. Метафолин является легкоусвояемой биологически активной формой фолатов и всасывается в кровь без участия ферментативных систем кишечника, что позволяет обеспечить достаточное присутствие фолатов в тканях независимо от активности ферментных систем. Для утилизации данной формы фолатов в организме не требуется дополнительных этапов метаболизма. Метафолин непосредственно захватывается клетками и используется в обменных процессах – репликации ДНК и циклах метилирования [3, 10, 15]. Результаты исследования уровня фолатов в эритроцитах крови у здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста и у женщин с полиморфизмом гена MTHFR продемонстрировали более высокую эффективность биологически активной формы 5-МТГФ по сравнению с эквивалентной дозой ФК в отношении создаваемого уровня фолатов [18, 20, 21].

Физиологическая потребность в фолатах у взрослых, официально утвержденная в РФ с 2008 г., составляет 400 мкг/сут, верхний допустимый уровень потребления – 1000 мкг/сут. Потребность во второй половине беременности увеличивается на 200 мкг (до 600 мкг/сут), а у кормящих матерей – на 100 мкг, т. е. до 500 мкг/сут [6].

При выборе препаратов ФК для прегравидарной подготовки, беременной и кормящей женщины важно учитывать не только дозы, длительность приема, но и форму фолатов, входящих в их состав, а также инструкцию к препарату. Для профилактики врожденных пороков развития плода большинству женщин рекомендован прием фолатов в физиологических дозировках, предпочтительно в составе поливитаминов, за 4–12 недель до зачатия и в I триместре гестации [18, 19]. По данным многолетних рандомизированных исследований, проведенных в Венгрии среди большой когорты женщин репродуктивного возраста и беременных, поливитамины, содержащие 0,8 мг ФК, более эффективны для профилактики дефектов нервной трубки (ДНТ) плода, чем высокие дозы монопрепарата ФК. Доказано также, что синергидный эффект витаминов группы В (ФК, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>) повышает профилактическую эффективность витаминно-минерального комплекса [11].

Важность длительного дозозависимого приема препаратов ФК до и после зачатия для значительного снижения риска спонтанных преждевременных родов продемонстрирована в крупном исследовании, проведенном в США и охватившем около 35 тыс. женщин (относительный риск (ОР) = 0,22, p = 0,004 для родов на 20–28-й неделе и ОР = 0,45, p = 0,01 для родов на 28–32-й неделе). Самый низкий риск был достигнут у женщин, принимавших добавки ФК на протяжении более года до зачатия [14].

В 2015 г. опубликованы обновленные данные группы экспертов из Канады по использованию препаратов ФК в комплексе с витаминами/микроэлементами или без них для предотвращения ДНТ и других фолатозависимых врожденных аномалий плода в прекоцепции и в период беременности. Женщинам с низким риском ДНТ и других фолато-

зависимых врожденных аномалий плода рекомендован прием поливитаминов, содержащих 0,4 мг ФК, по крайней мере за 2–3 месяца до зачатия, в течение всей беременности и на протяжении 4–6 недель после родов или до окончания кормления грудью. Женщинам с умеренным риском ДНТ и других фолатозависимых врожденных аномалий плода следует принимать поливитамины, содержащие 1,0 мг ФК, за 3 месяца до зачатия и до 12 недель гестации. С 12 недель и до конца беременности, а также в течение 4–6 недель после родов или до окончания кормления грудью им рекомендован прием поливитаминов, содержащих 0,4–1,0 мг ФК. И только женщинам с повышенным или высоким риском ДНТ плода (у которых один или более плодов уже имели ДНТ) рекомендуется принимать 4,0 мг ФК по крайней мере за 3 месяца до зачатия и до 12 недель гестации. С 12 недель и до конца беременности, а также в течение 4–6 недель после родов или до окончания кормления грудью они должны принимать поливитамины, содержащие 0,4–1,0 мг ФК [25].

Следует особо отметить, что с позиций клинической фармакологии для компенсации и профилактики дефицита фолатов на популяционном уровне необходимо использовать физиологические дозы ФК в диапазоне от 400 до 800 мкг/сут, тогда как дозы 1000 мкг/сут и выше не могут быть рекомендованы без консультации врача [2].

С учетом высокого популяционного показателя распространенности полиморфизмов генов MTHFR и проблем, связанных с пониженной активностью этого фермента, последние исследования, посвященные профилактике патологий, обусловленных дефицитом фолатов, стали в большей степени фокусироваться на добавке метафолина, чем на дополнительном назначении традиционных лекарственных форм ФК [15, 18]. В России также появились сведения о том, что при полиморфизме гена MTHFR предпочтителен прием метафолина за 4–8 недель до зачатия, в течение всей беременности и на протяжении 3–6 месяцев после родов, когда риск тромбофилических осложнений особенно высок.

Биологически активная форма ФК метафолин содержится в препарате Фемибион Наталкер I, предназначенном для прегравидарной подготовки и приема в I триместре беременности. В состав препарата входят две формы фолатов: 200 мкг ФК и 208 мкг метафолина (суммарная доза эквивалентна 400 мкг ФК). Он включает также другие витамины группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>), витамины С, Е, РР и йод в физиологических дозировках. Фемибион Наталкер II дополнительно содержит рекомендуемое беременным количество докозагексаеновой кислоты (ДГК) – 200 мг [3, 10] и согласно инструкции к препарату предназначен для приема с 13-й недели гестации до конца периода лактации.

Безусловный интерес для акушерства представляют результаты многоцентровых исследований, подтверждающие эффективность применения омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ω3-ПНЖК), особенно ДГК, в схемах лечения и профилактики привычного невынашивания и преждевременных родов, тромбофилических нарушений, ФПН, задержки внутриутробного роста плода. Важным является тот факт, что ω3-ПНЖК (ДГК) выступают в роли синергентов метафолина при гипергомоцистеинемии [3, 10].

В российской литературе последних лет появились единичные публикации, обобщающие клинический опыт использования препарата Фемибион Наталкер. Авторами показана эффективность комбинации 200 мкг ФК, 208 мкг метафолина и 200 мг ДГК в составе данного витаминно-минерального комплекса для профилактики аномалий развития плода, предотвращения и коррекции первичной плацентарной недостаточности [5, 9]. Поэтому исследования, посвященные оценке эффективности различных препаратов и дозировок ФК на этапе прегравидарной подготовки, у беременных и кормящих матерей, особенно в группах высокого акушерского и перинатального риска, представляют большой практический интерес.

**Целью** данного исследования стал сравнительный анализ течения беременности и перинатальных исходов срочных родов у женщин с полиморфизмами генов фолатного цикла и невынашиванием в анамнезе в зависимости от варианта коррекции фолатного дефицита.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При ретроспективном анализе медицинской документации (формы № 025/у, 111/у, 113/у) женщин с невынашиванием беременности в анамнезе, родивших доношенных детей в 2013–2014 гг., оказалось, что при наличии полиморфизмов генов фолатного цикла врачи ряда женских консультаций г. Саратова стереотипно назначали пациенткам (1-я группа,  $n = 54$ ) с прегравидарного этапа и до 28 недель беременности монопрепарат или комплекс витаминов группы В, содержащий 5 мг ФК, а также дополнительно 0,8 мг ФК в составе витаминно-минеральных комплексов (всего 5,8 мг ФК в сутки). Для сравнения мы проанализировали течение беременности и перинатальные исходы срочных родов у аналогичных пациенток (2-я группа,  $n = 60$ ), наблюдавшихся в Саратовском областном центре охраны здоровья семьи и репродукции (ГУЗ «СОЦОЗСиР»). Эти женщины до зачатия и в течение всей беременности получали 208 мкг метафолина и 200 мкг ФК в составе витаминно-минерального комплекса Фемибион Наталкер. Таким образом, две группы женщин были сформированы и стратифицированы в зависимости от видов и дозировок препаратов ФК, которые они получали в прегравидарной и во время беременности.

Всего в исследование включили 114 женщин с полиморфизмами генов MTHFR-677C>T, MTHFR-1298A>C, MTRR-66A>G, выявленными методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени на ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови (амплификатор «ДТ prime 5» и комплект реагентов «Генетика метаболизма фолатов» производства ООО «НПО ДНК-Технология», РФ). У подавляющего большинства пациенток имел место полиморфизм гена MTHFR-677C>T (гомозиготная форма – у 23,7%, гетерозиготная – у 57,9%), у остальных 18,4% были выявлены иные полиморфизмы генов фолатного цикла.

Критерием исключения из исследования стало наличие других генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском тромбофилии, ожирения, а также хронических заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии.

В качестве биохимических показателей эффективности использовавшихся препаратов и суточных доз ФК были выбраны уровни гомоцистеина и показатели скрининговой коагулограммы в плазме крови: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), уровни фибриногена и растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК), поскольку их мониторинг велся у всех пациенток до планирования очередной беременности и в гестационном периоде.

Уровень гомоцистеина определяли на приборе Immulite1000 (США) с использованием реактивов компании Siemens (США), показатели коагулограммы – на аппарате ACL-200 (IL, США) с использованием реактивов компании Helena Biosciences Europe (АЧТВ, ПВ, фибриноген) и набора реагентов «РФМК-тест» производства НПО «Ренам» (РФ). В исследование были включены только те пациентки, которым биохимические исследования крови и ПЦР-диагностику генетических полиморфизмов проводили в клинико-диагностической лаборатории ГУЗ «СОЦОЗСиР» (главный врач – к. мед. н. Н. П. Смирнова).

Клиническую эффективность использованных в данном исследовании методов профилактики дефицита ФК оценивали путем анализа показателей, характеризующих особенности течения беременности, родов и состояние здоровья новорожденных (в период нахождения в роддоме) у женщин сравниваемых групп.

Статистическую обработку фактического материала выполняли с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) с учетом ограниченной выборки пациенток использовали методы непараметрической статистики. Для непрерывных независимых данных применяли U-критерий Манна-Уитни, для дихотомических независимых показателей – критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Данные в тексте и таблицах для признаков, принимающих непрерывные значения, представлены в виде Me [25; 75], где Me – медиана, [25; 75] – интерквартильный размах. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки обеих групп не различались по средним показателям возраста, индексу массы тела (ИМТ) в прегестационном периоде, числу предшествовавших невыношенных беременностей, сроку родов и частоте хронических заболеваний (табл. 1).

На прегравидарном этапе у женщин сравниваемых групп уровни гомоцистеина в плазме крови были в пределах нормы и без статистически значимых различий. Во всех триместрах беременности его концентрации у женщин 1-й группы оказались достоверно выше, чем у пациенток 2-й группы (табл. 2). Настораживает тот факт, что медианы уровня гомоцистеина у пациенток, длительно получавших 5,8 мг синтетической ФК, практически не изменились по сравнению с прегестационным значением (6,9 мкмоль/л) и нарастали от I (6,85 мкмоль/л) ко II (7,65 мкмоль/л) и III (7,73 мкмоль/л) триместрам беременности. По данным одного из зарубежных исследований, практически такой же уровень гомоцистеина в крови (7,9 [1,7–28,2] мкмоль/л) был

**Таблиця 1. Характеристика беременных женщин сравниваемых групп**

Показатели	1-я группа (n = 54)	2-я группа (n = 60)
Возраст, лет	29,5 [27,0; 31,0]	30,0 [28,5; 33,5]
Число предшествовавших невыношенных беременностей	2,0 [2,0; 3,0]	2,5 [2,0; 3,5]
ИМТ до беременности, кг/м <sup>2</sup>	21,6 [20,8; 24,8]	21,0 [19,5; 24,1]
Срок родов, нед.	39,0 [38,0; 40,0]	39,0 [38,0; 40,0]
Хроническая экстрагенитальная патология, %	83,3	85,0
Хронические гинекологические заболевания, %	81,5	78,3

Здесь и далее в таблицах:

- 1) 1-я группа – женщины, получавшие прегравидарно и до 28 недель беременности 5,8 мг ФК в сутки в виде комбинации монопрепарата, содержащего 5 мг ФК, или комплекса витаминов группы В, в состав которого входят 5 мг ФК, и витаминно-минеральных комплексов, содержащих 800 мкг ФК; 2-я группа – пациентки, получавшие до зачатия и в течение всей беременности витаминно-минеральный комплекс, содержащий 208 мкг метафолина и 200 мкг ФК, а также включающий в себя другие витамины группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>); 2) данные для признаков, принимающих непрерывные значения, представлены в виде Ме [25; 75], где Ме – медиана, [25; 75] – интерквартильный размах.

**Таблиця 2. Уровни гомоцистеина у обследованных женщин на фоне приема различных форм и доз препаратов ФК, мкмоль/л**

Период	1-я группа (n = 54)	2-я группа (n = 60)	p (U-критерий Манна-Уитни)
До беременности и начала приема препаратов ФК	6,90 [5,8; 8,3]	7,80 [7,2; 8,9]	0,055
I триместр гестации	6,85 [5,2; 7,6]	5,30 [4,6; 6,1]	0,000004
II триместр гестации	7,65 [6,9; 9,2]	4,50 [3,7; 4,9]	10 <sup>-6</sup>
III триместр гестации	7,73 [6,8; 9,3]	3,70 [3,4; 4,4]	10 <sup>-6</sup>

получен у беременных женщин с преэклампсией, он существенно превышал концентрации в нормотензивной группе беременных (5,9 [1,8–14,6] мкмоль/л) [20].

Во 2-й группе беременных, получавших Фембион Наталкер, напротив, уровень гомоцистеина снижался по сравнению с прегравидарным этапом (7,8 мкмоль/л) в течение всего гестационного периода (с 5,3 мкмоль/л в I триместре до 3,7 мкмоль/л в III триместре). Существенно более низкие значения гомоцистеина у этих женщин можно объяснить длительным приемом метафолина, что позволило обеспечить достаточное присутствие фолатов в тканях независимо от активности ферментных систем. Уровни гомоцистеина у пациенток 2-й группы были сопоставимы с целевыми значениями для женщин с физиологически протекающей беременностью: 5,6 мкмоль/л в I триместре; 4,3 мкмоль/л – во II и 3,3 мкмоль/л – в III триместре.

Установлено, что у женщин 1-й группы в течение всей беременности достоверно более высокими были концен-

трации фибриногена, РФМК в крови, а также имело место статистически значимое укорочение хронометрических показателей коагулограммы (АЧТВ, ПВ), что является свидетельством нарушений в системе гемостаза и указывает на склонность к гиперкоагуляции (табл. 3). Эти изменения гемостазиограммы могли быть обусловлены дефектом фолатного обмена на фоне чрезмерного потребления с фарм-препаратами синтетической ФК, ингибирующей транспорт эндогенных фолатов, более востребованных для нужд организма [2].

При анализе клинических исходов у женщин сравниваемых групп не было получено значимых различий в частоте таких гестационных осложнений, как угроза прерывания беременности, анемия беременных, что можно объяснить наличием у подавляющего большинства из них нескольких хронических соматических и гинекологических заболеваний. Рвоту беременных регистрировали нечасто, она имела относительно легкое и кратковременное течение,

**Таблиця 3. Показатели коагулограммы у обследованных женщин на фоне приема различных форм и доз препаратов ФК**

Показатели	1-я группа			2-я группа			p
	I триместр	II триместр	III триместр	I триместр	II триместр	III триместр	
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	28,4 [27,6; 29,8]	29,3 [28,0; 30,9]	29,8 [28,5; 30,8]	29,9 [27,9; 32,8]	31,4 [27,6; 33,9]	30,7 [29,3; 33,2]	p <sub>I</sub> = 0,0099 p <sub>II</sub> = 0,0039 p <sub>III</sub> = 0,024
Протромбиновое время, с	11,8 [11,5; 12,3]	11,6 [11,2; 12,4]	12,0 [11,8; 12,3]	11,7 [11,4; 12,2]	12,1 [11,4; 12,8]	12,4 [11,6; 12,9]	p <sub>I</sub> = 0,27 p <sub>II</sub> = 0,00098 p <sub>III</sub> = 0,25
Фибриноген, г/л	4,3 [4,0; 6,4]	5,4 [4,9; 6,5]	6,7 [5,9; 7,5]	4,2 [3,3; 4,8]	4,5 [3,9; 5,4]	4,5 [3,5; 4,9]	p <sub>I</sub> = 0,021 p <sub>II</sub> = 0,021 p <sub>III</sub> = 10 <sup>-6</sup>
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг%	4,5 [0; 8,0]	7,0 [5,0; 8,0]	8,0 [7,0; 9,0]	1,6 [0; 4,5]	2,1 [0; 5,0]	2,2 [0; 5,0]	p <sub>I</sub> = 0,00062 p <sub>II</sub> = 10 <sup>-6</sup> p <sub>III</sub> = 10 <sup>-6</sup>

## ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

возможно, благодаря приему женщинами обеих групп комплексов витаминов группы В. Более трети пациенток были родоразрешены оперативным путем, большинство из них направляли на плановое кесарево сечение на сроке около 38 недель гестации.

Важным является тот факт, что во 2-й группе в 2,5 раза ниже оказалась частота преэклампсии, в 3,9 раза – ФПН, в 2,7 раза – хронической гипоксии плода, в 1,5 раза – осложнений во время родов, в 2,1 раза – нарушений ранней неонатальной адаптации, в 2,1 раза – заболеваний и патологических состояний у детей в раннем неонатальном периоде (для всех показателей  $p < 0,05$ ) (табл. 4). Новорожденные от матерей сравниваемых групп не различались по массо-ростовым показателям ( $p > 0,1$ ). Доля детей от матерей 2-й группы с лучшими показателями по шкале Апгар (8–10 баллов) была статистически значимо выше, чем среди новорожденных от женщин 1-й группы (табл. 5).

Учитывая данные литературы, можно предположить, что существенно лучшие показатели течения беременности, родов, а также состояния здоровья новорожденных у пациенток 2-й группы были обусловлены не только длительным приемом метафолина, но и дополнительными положительными эффектами потребления оптимального количества ДГК в составе препарата Фемибион Наталкер II со второго триместра гестации [3, 5, 10]. Однако эти предположения требуют дальнейшего изучения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток с полиморфизмами генов фолатного цикла и невынашиванием беременности в анамнезе, которые с прегравидарного этапа и в течение всей беременности получали физиологические дозы двух форм фолатов (208 мкг метафолина и 200 мкг ФК в составе витаминно-минерального комплекса Фемибион Наталкер), были статистически

значимо ниже уровни гомоцистеина, фибриногена, маркеров тромбоза (растворимых фибрин-мономерных комплексов) в крови, а также частота ряда акушерских и перинатальных осложнений (в 1,5–3,9 раза) по сравнению с аналогичными показателями в группе женщин, принимавших комбинацию фармпрепаратов с суммарным содержанием 5,8 мг синтетической ФК.

Таким образом, использование витаминно-минерального комплекса, содержащего активную форму фолатов (метафолин), позволяет улучшить течение беременности и перинатальные исходы срочных родов у женщин с полиморфизмами генов фолатного цикла и невынашиванием в анамнезе.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Галина, Т.В., Добрецова, Т.А. Беременная XXI века: трудно как никогда. Почему необходимо заботиться об оптимальном фолатном статусе беременной? Информационный бюллетень / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Изд-во журн. StatusPraesens, 2015. – 20 с.  
Galina, T.V., Dobretsova, T.A. Pregnant of XXI century: it's harder than ever. Why is it necessary to take care of the optimal folate status of a pregnant woman? Newsletter. Ed. by V.E. Radzinsky. Moscow. Publishing house of the magazine StatusPraesens (2015): 20 p.
2. Громова, О.А., Торшин, И.Ю. Применение фолиевой кислоты в акушерско-гинекологической практике: методическое руководство для врачей. – М.: РЦЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО, 2009. – 60 с.  
Gromova, O.A., Torshin, I.Y. The use of folic acid in obstetric-gynecological practice: a methodical guide for physicians. Moscow: RCC of the UNESCO Institute for Microelements (2009): 60 p.
3. Громова, О.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и активные фолаты: перспективы комплексного применения для нутрициальной поддержки беременности и профилактики пороков развития (литературный обзор) / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, О.А. Лиманова // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 71–77.  
Gromova, O.A., Torshin, I.Y., Limanova, O.A. "Omega-3 polyunsaturated fatty acids and active folates: perspectives of complex application for nutritional support of pregnancy and prophylaxis of developmental defects (literary review)." Gynecology 15.2 (2013): 71–7.

**Таблица 4.** Частота осложнений беременности и родов, нарушений у новорожденных в сравниваемых группах, %

Показатели	1-я группа	2-я группа	p
Рвота беременных	16,7	13,3	0,6188
Преэклампсия	29,6	11,7	0,0187
Анемия беременных	55,6	55,0	0,9525
Угроза прерывания беременности	88,9	80,0	0,1937
Фетоплацентарная недостаточность	38,9	10,0	0,0003
Хроническая гипоксия плода	66,7	25,0	0,00001
Аномалии родовой деятельности	72,2	48,3	0,0107
Кесарево сечение	33,3	36,7	0,7103
Нарушения ранней неонатальной адаптации	55,6	26,7	0,0022
Заболевания и патологические состояния детей в раннем неонатальном периоде	38,9	18,3	0,0163

**Таблица 5.** Показатели по шкале Апгар у новорожденных от матерей из сравниваемых групп

Баллы	Количество детей, %		p
	1-я группа	2-я группа	
8–10	66,7	85,0	0,0234
7–8	18,5	8,3	0,1110
Менее 7	14,8	6,7	0,1597

4. Курцер, М.А.  
Фолацин в комплексной прегравидарной подготовке и терапии привычного невынашивания беременности у женщин с гипергомоцистеинемией / М.А. Курцер, Е.Э. Гродницкая, М.Б. Шаманова, А.В. Лобова // Пробл. репродукции. – 2010. – № 2. – С. 87–91.
- Kurtser, M.A., Grodnitskaya, E.E., Shamanova, M.B., Lobova, A.V.  
“Folic acid in complex pregravid preparation and therapy of habitual miscarriage in women with hyperhomocysteinemia.” *Problems of Reproductions* 2 (2010): 87–91.
5. Маланина, Е.Н.  
Оценка комплексной терапии, включающей Фемибион 2, в профилактике и коррекции первичной плацентарной недостаточности / Е.Н. Маланина, Л.Ю. Давидян, Д.Р. Касимова // Архивъ внутренней медицины. – 2011. – № 1. – С. 60–63.
- Malanina, E.N., Davidyan, L.Y., Kasymova, D.R.  
“Evaluation of complex therapy, including Femibion 2, in the prevention and correction of primary placental insufficiency.” *Archive of Internal Medicine* 1 (2011): 60–3.
6. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, МР 2.3.1.2432-08.  
Norms of physiological needs in energy and nutrients for different groups of the population of the Russian Federation, МР 2.3.1.2432-08.  
Available from: [http://rospotrebнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT\_ID=4583], last accessed Jul 10, 2017.
7. Озолина, Л.А.  
Прегравидарная подготовка женщин с гипергомоцистеинемией / Л.А. Озолина, О.З. Кашежева // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 67–70.
- Ozolinyu, L.A., Kashesheva, O.Z.  
“Pregravidary preparation of women with hyperhomocysteinemia.” *Gynecology* 15.2 (2013): 67–70.
8. Радзинский, В.Е.  
Акушерская агрессия. – М.: Изд-во журн. StatusPraesens, 2011. – 688 с.  
Radzinsky, V.E.  
Obstetric aggression. Moscow. Publishing house of the magazine StatusPraesens (2011): 688 p.
9. Сандакова, Е.А.  
Эффективность препаратов фолиевой кислоты при беременности у женщин с врожденными пороками развития плода в анамнезе / Е.А. Сандакова, Е.О. Гостева // Лечение и профилактика. – 2013. – Т. 6, № 2. – С. 20–25.
- Sandakova, E.A., Gosteva, E.O.  
“The effectiveness of folic acid preparations in pregnancy in women with congenital malformations of the fetus in the anamnesis.” *Treatment and prevention* 6.2 (2013): 20–5.
10. Тапильская, Н.И.  
Оценка значимости восполнения дефицита фолатов и полиненасыщенных жирных кислот во время беременности и лактации: данные доказательной медицины / Н.И. Тапильская, С.Н. Гайдюков // Эффект. фармакотерапия. – 2013. – Т. 36, № 4. – С. 12–22.
- Tapil'skaya, N.I., Gaidukov, S.N.  
“Assessment of the importance of replenishment of folate deficiency and polyunsaturated fatty acids during pregnancy and lactation: data from evidence-based medicine.” *Effective Pharmacotherapy* 36.4 (2013): 12–22.
11. Цейцель, Э.  
Первичная профилактика врожденных дефектов: поливитамины или фолиевая кислота? / Э. Цейцель // Гинекология. – 2012. – Т. 14, № 5. – С. 38–46.
- Tseitsel, E.  
“Primary prevention of birth defects: multivitamins or folic acid?” *Gynecology* 14.5 (2012): 38–46.
12. Bailey, L.B., Berry, R.  
“Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage.” *Am J Clin Nutr* 81.5 (2005): S1213–1217.
13. Bodnar, L.M., Himes, K.P., Venkataramanan, R., et al.  
“Maternal serum folate species in early pregnancy and risk of preterm birth.” *Am J Clin Nutr* 92.4 (2010): 864–71.
14. Bukowski, R., Malone, F.D., Porter, F.T., et al.  
“Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study.” *PLoS Med* 6.5 (2009): e1000061.
15. Greenberg, J.A., Bell, S.J., Guan, Y., Yu, Y.  
“Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention.” *Rev Obstet Gynecol* 4.2 (2011): 52–9.
16. Hogeveen, M., Blom, H.J., den Heijer, M.  
“Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and metaanalysis.” *Am J Clin Nutr* 95.1 (2012): 130–6.
17. Kim, M.W., Hong, S.C., Choi, J.S., et al.  
“Homocysteine, folate and pregnancy outcomes.” *J Obstet Gynaecol* 32.6 (2012): 520–4.
18. Lamers, Y., Prinz-Langenohl, R., Brämswig, S., Pietrzik, K.  
“Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age.” *Am J Clin Nutr* 84.1 (2006): 156–61.
19. Lumley, J., Watson, L., Watson, M., Bower, C.  
“WITHDRAWN: Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects.” *Cochrane Database Syst Rev* 4 (2011): CD001056.
20. Pietrzik, K., Bailey, L., Shane, B.  
“Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and Pharmacodynamics.” *Clin Pharmacokin* 49.8 (2010): 535–48.
21. Prinz-Langenohl, R., Brämswig, S., Tobolski, O., et al.  
“(6S)-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wildtype 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase.” *Br J Pharmacol* 158.8 (2009): 2014–21.
22. Puri, M., Kaur, L., Walia, G.K., et al.  
“MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women.” *J Perinat Med* 41.5 (2013): 549–54.
23. Timmermans, S., Jaddoe, V.W., Hofman, A., et al.  
“Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study.” *Br J Nutr* 102.5 (2009): 777–85.
24. Vollset, S.E., Refsum, H., Irgens, L.M., et al.  
“Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study.” *Am J Clin Nutr* 71.4 (2000): 962–8.
25. Wilson, R.D., Audibert, F., Brock, J.A., et al.  
“Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defect and other folic acid sensitive congenital anomalies.” *J Obstet Gynaecol Can* 37.6 (2015): 534–52. □

## БЕРЕМЕННОСТЬ И ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА: КАКУЮ ДОЗУ И ФОРМУ ФОЛАТОВ ВЫБРАТЬ?

**Н.А. Курмачёва**, д. мед. н., зав. отделением профилактики заболеваний репродуктивной системы Саратовского областного центра охраны здоровья семьи и репродукции

**Е.В. Верижникова**, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой фармации и фармакологии филиала Саратовского медицинского университета «Реавиз»

**О.М. Харитонов**, д. мед. н., зав. отделением репродукции Саратовского областного центра охраны здоровья семьи и репродукции

**Цель исследования:** сравнительный анализ течения беременности и перинатальных исходов срочных родов у женщин с полиморфизмами генов фолатного цикла и невынашиванием в анамнезе в зависимости от варианта коррекции фолатного дефицита.

**Дизайн:** ретроспективное сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** Проведен анализ медицинской документации 114 пациенток (формы № 025/у, 111/у, 113/у) с полиморфизмами генов фолатного цикла и невынашиванием в анамнезе. В первой группе 54 женщины на этапе прекоцепции и до 28-й недели беременности стереотипно назначали фолиевую кислоту в дозе 5,8 мг/сут в виде комбинации монопрепарата или комплекса витаминов группы В и витаминно-минеральных комплексов; во второй группе 60 пациенток до зачатия и в течение всей беременности получали витаминно-минеральный комплекс, содержащий 208 мкг метафолина и 200 мкг фолиевой кислоты, а также другие витамины группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>). Сравнивали уровни гомоцистеина, показатели коагулограммы, течение беременности и родов, состояние новорожденных.

**Результаты.** У пациенток второй группы по сравнению с первой группой были статистически значимо ниже уровни гомоцистеина, фибриногена, маркеров тромбемии, а также частота ряда акушерских и перинатальных осложнений (в 1,5–3,9 раза,  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Использование витаминно-минерального комплекса, содержащего активную форму фолатов (метафолин), позволяет улучшить течение беременности и перинатальные исходы срочных родов у женщин с полиморфизмами генов фолатного цикла и невынашиванием в анамнезе.

**Ключевые слова:** беременность, невынашивание беременности, полиморфизмы генов фолатного цикла, гипергомоцистеинемия, метафолин, фолиевая кислота.

## ВАГІТНІСТЬ І ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛУ: ЯКУ ДОЗУ І ФОРМУ ФОЛАТІВ ОБРАТИ?

**Н.О. Курмачова**, д. мед. н., зав. відділенням профілактики захворювань репродуктивної системи Саратовського обласного центру охорони здоров'я сім'ї та репродукції

**Є.В. Веріжнікова**, д. мед. н., професор, зав. кафедрою фармації і фармакології філії Саратовського медичного університету «Реавіз»

**О.М. Харитонів**, д. мед. н., зав. відділенням репродукції Саратовського обласного центру охорони здоров'я сім'ї та репродукції

**Мета дослідження:** порівняльний аналіз перебігу вагітності та перинатальних наслідків термінових пологів у жінок із поліморфізмами генів фолатного циклу і невиношуванням в анамнезі в залежності від варіанту корекції фолатного дефіциту.

**Дизайн:** ретроспективне порівняльне дослідження.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз медичної документації 114 пацієнток (форми № 025/у, 111/у, 113/у) з поліморфізмами генів фолатного циклу і невиношуванням в анамнезі. У першій групі 54 жінкам на етапі прекоцепції і до 28-го тижня вагітності стереотипно призначали фолиєву кислоту в дозі 5,8 мг/доба у вигляді комбінації монопрепарата або комплексу вітамінів групи В і вітамінно-мінеральних комплексів; у другій групі 60 пацієнток до зачаття і протягом всієї вагітності отримували вітамінно-мінеральний комплекс, що містить 208 мкг метафоліна і 200 мкг фолієвої кислоти, а також інші вітаміни групи В (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub> і В<sub>12</sub>). Порівнювали рівні гомоцистеїну, показники коагулограми, перебіг вагітності і пологів, стан новонароджених.

**Результати.** В пацієнток другої групи в порівнянні з першою групою були статистично значуще нижчі рівні гомоцистеїну, фібриногену, маркерів тромбемії, а також частота низки акушерських і перинатальних ускладнень (в 1,5–3,9 разів,  $p < 0,05$ ).

**Висновок.** Використання вітамінно-мінерального комплексу, що містить активну форму фолатів (метафолін), дозволяє покращити перебіг вагітності і перинатальні наслідки термінових пологів у жінок із поліморфізмами генів фолатного циклу і невиношуванням в анамнезі.

**Ключові слова:** вагітність, невиношування вагітності, поліморфізми генів фолатного циклу, гіпергомоцистеїнемія, метафолін, фолієва кислота.

## PREGNANCY AND POLYMORPHISMS IN FOLATE-CYCLE GENES: WHAT DOSE AND FORMULATION OF FOLATES TO CHOOSE?

**N.A. Kurmacheva**, MD, head of Prophylaxis of the Reproductive System Department, Saratov Regional Center for Family Health Protection and Reproduction

**E.V. Verizhnikova**, MD, professor, head of Pharmacy and Pharmacology Department, Affiliate of the Reaviz Medical University, Saratov

**O.M. Kharitonova**, MD, head of Reproduction Department, Saratov Regional Center for Family Health Protection and Reproduction

**Study objectives:** To compare the course of pregnancy and perinatal outcomes of term delivery in women with polymorphisms in the folate cycle genes and a history of miscarriage, depending on what strategy was chosen to correct folate deficiency.

**Study design:** This was a retrospective, comparative study.

**Materials and methods:** We analyzed medical records of 114 patients (Medical Forms No. 025/y, 111/y and 113/y) with polymorphisms in the folate-cycle genes and a history of miscarriage. In Group I, 54 women received conventional treatment with folic acid (5.8 mg/day) before conception and until week 28 of pregnancy as a combination of a single supplement or a vitamin B complex with vitamin-mineral combination supplements. In Group II, 60 patients received a vitamin-mineral-combination supplement, containing 208 mg of metafolin and 200 mg of folic acid, and other B vitamins (B1, B2, B5, B6 and B12) before conception and throughout pregnancy. Also, we compared the levels of homocysteine, blood-coagulation parameters, the course of pregnancy and delivery, and the health state of newborns.

**Study results:** Compared to patients in Group I, patients in Group II had significantly lower levels of homocysteine, fibrinogen and the markers of abnormally increased blood levels of thrombin. In the second group, the rates of some obstetrical and perinatal complications were also lower (1.5–3.9-fold,  $p < 0.05$ ) than in the first group.

**Conclusion:** In women with polymorphisms in the folate-cycle genes and a history of miscarriage, the use of vitamin-mineral-combination supplements, containing an active form of folates (metafolin), improves the course of pregnancy and perinatal outcomes of term delivery.

**Keywords:** pregnancy, miscarriage, polymorphisms in the folate-cycle genes, hyperhomocysteinemia, metafolin, folic acid.