DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-10

УДК: 618.39: 615.036.8

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ 5-МЕТИЛТЕТРАГІДРОФОЛАТА ЗА ПОКАЗНИКАМИ ГОМОЦИСТЕЇНУ, МЕТІОНІНУ ТА БЕТАЇНУ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ПОЛІМОРФІЗМОМ RS 1801133 (677 C>T) ГЕНА MTHFR

Ластовецька О. Б., Булашенко О. В.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: remedevin@gmail.com

Статтю отримано 21 вересня 2020 р.; прийнято до друку 27 жовтня 2020 р.

Анотація. Профілактика ранніх втрат вагітності із урахуванням поліморфізму генів ензимів, що контролюють фолатний метаболізм, стали метою клінічних досліджень в останні роки, а визначення факторів ризику для пацієнток пізнього репродуктивного віку та ембріональними втратами в анамнезі стає критичним для розробки ефективних превентивних заходів для запобігання невиношування. Перспективним виглядає застосування медикаментозної профілактики перинатальної патології з використанням біологічно активної форми фолатів у вигляді 5-метилтетрагідрофолата у жінок із анамнестичною втратою вагітності. Мета дослідження - оцінити ефективність медикаментозної профілактики у пацієнток із анамнестичними ембріональними втратами із урахуванням ролі поліморфізму rs1801133 (677 C>T) гена MTHFR за результатами динаміки сироваткового рівня гомоцистеїну, бетаїну та метіоніну. Обстежені пацієнтки були розподілені на основну групу (поліморфізм rs1801133 (677 C>T) гена MTHFR та анамнестичні ембріональні втрати), що була розділена на 2 підгрупи: I підгрупа включала 20 жінок, які отримували препарати фолієвої кислоти (400 мкг на добу), II підгрупа - 20 пацієнток, які отримували комплексний препарат, що містив 5-метилтетрагідрофолат та групи контролю (практично здорові жінки) (n=20). Призначення препаратів починалось на догравідарному етапі за 8-10 тижнів до планування вагітності, закінчувався прийом - до 26 тижня вагітності. Визначення сироваткових показників гомоцистеїну та маркерів метаболізму фолатів - метіоніну й бетаїну проводили наприкінці I-го початку II-го триместру вагітності та у третьому триместрі. При дослідженні ефективності профілактичної терапії за динамікою маркерів функціональності фолатного метаболізму у вагітних жінок пізнього репродуктивного віку із анамнестичними ембріональними втратами та поліморфізмом rs1801133 (677 C>T) гена MTHFR при використанні комбінованого препарату, що містив фолієву кислоту та 5-метилтетрагідрофолат, наприкінці першого - початку другого триместру, відзначалось достовірне зростання показників бетаїну та метіоніну ($p<0,05$), тоді як у III триместрі була діагностована позитивна статистично-значуща відмінність ($p<0,05$) за зростанням показників метіоніну, бетаїну та зниження рівня гомоцистеїну у сироватці крові.

Ключові слова: поліморфізм rs1801133 (677 C>T) гена MTHFR, жінки пізнього репродуктивного віку, ембріональні втрати, 5-метилтетрагідрофолат, бетаїн, гомоцистеїн, метіонін.

Вступ

Репродуктивні втрати у людини становлять близько 60-65% щодо загальної кількості концепцій. У світі численні дослідження підтверджують зростання показників спонтанного та звичного невиношування вагітності на 12-14% за останні 40 років. Прагнення клініцистів пролонгувати кожну бажану для пацієнтки вагітність стає важливою складовою у вирішенні проблеми [3, 5, 8, 10, 12]. Саме тому масштабна задача збереження репродуктивного здоров'я жінок та профілактики демографічного дефіциту, яка в цілому невирішена, залишається актуальною медичною та соціальною проблемою на сьогодні.

Встановлено, що при гомозиготному варіанті поліморфізму гена MTHFR кількість репродуктивних втрат у два рази більша в порівнянні з носіями гетерозиготного варіанту, причому у більшості жінок відзначаються втрати в I триместрі [7, 12, 14]. Результати популяційних досліджень показали, що поліморфізм rs1801133 гена MTHFR асоційований зі збільшенням ризику формування дефекту нервової трубки у плоду, розвитку серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2-го типу у подальшому. Частота народження алеля T в європейських популяціях

становить 30-33% [2, 3]. Частота мутантної алелі 667T у популяціях неоднорідна. Так, в Європі вона варіює від 0,19 у Великобританії до 0,55 в Іспанії, а в азіатських популяціях - від 0,02 в Індонезії до 0,38 в Китаї. Гомозиготний генотип T/T має значно більш високими значеннями відносно шансів розвитку акушерської патології в порівнянні з гетерозиготних генотипом C/T. Близько 50% новонароджених дітей зі ЗВУР несуть функціонально несприятливий алель T у гетерозиготному стані [9].

Наявність генетичних дефектів ферментів фолатного циклу метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) не тільки пов'язана з можливим збільшенням рівня гомоцистеїну, а й з порушенням систем детоксикації організму, що пов'язано із порушенням оптимального синтезу метіоніну та бетаїну [1, 11]. Проте результати вивчення поліморфізму rs1801133 (677 C>T) гена MTHFR у матерів й плодів у разі вагітності, як фактор неспецифічних морфологічних змін хоріона та порушень мікроциркуляції в системі мати-плацента-плід, достатньо суперечливі. Дослідження ролі порушення метаболізму фолатів у розвитку ранніх втрат вагітності та методи оптимальної профі-

ілактики перинатальних ускладнень вельми нечисленні, у край суперечливі та містять різні погляди на вказану проблему.

Проте при всій удаваній чіткості прописаних заходів превенції у клінічних протоколах надання профілактичних заходів явно запізнюються, оскільки застосування їх починається з другого триместру вагітності (полівітаміни, препарати, що містять омега-3 кислоти, препарати кальцію та ацетилсаліцилової кислоти, прекурсори оксиду азоту) [2-6, 13]. Достатньо неоднозначним виглядає призначення препаратів фолієвої кислоти. Згідно із Наказом Міністерства охорони здоров'я № 7 від 09.01.2014 та рекомендаціями ВООЗ добова доза фолієвої кислоти для вагітної жінки повинна становити від 400 до 800 мкг. Прийом слід починати за 2-3 місяці до запланованої вагітності й продовжувати, як мінімум, до 12 тижнів вагітності. На наш погляд видається перспективним застосування медикаментозної профілактики з використанням біологічно активної форми фолатів у вигляді 5-метилтетрагідрофолата.

Мета дослідження - оцінити ефективність медикаментозної профілактики у пацієнток із анамнестичними ембріональними втратами з урахуванням ролі поліморфізму rs1801133 (677 C>T) гена MTHFR за результатами динаміки сироваткового рівня гомоцистеїну, бетаїну та метіоніну.

Матеріали та методи

Обстежені пацієнтки були розподілені на основну групу (поліморфізм rs1801133 (677 C>T)) гена MTHFR та анамнестичні ембріональні втрати (n=40) та групи контролю (практично здорові жінки) (n=20). Формування груп спостереження здійснювали методами суцільного та вибіркового аналізу. Вік пацієнток у середньому становив $39,0 \pm 2,57$ років у жінок основної клінічної групи та $37,75 \pm 2,66$ років у вагітних жінок із контрольної групи.

Для досягнення мети дослідження основна група була розділена на 2 підгрупи: I підгрупа включала 20 жінок, які отримували препарати фолієвої кислоти (400 мкг на добу), II підгрупа - 20 пацієнток, які отримували комплексний препарат, що містив фолієву кислоту, метафолін, вітаміни B1, B2, B6, B12, C, E, біотин, пантотенову кислоту, нікотинамід, йод (1 таблетка на добу). Призначення препаратів починалось на догравідарному етапі за 8-10 тижнів до планування вагітності, закінчувався прийом до 26 тижня вагітності.

Визначення сироваткових показників гомоцистеїну та маркерів метаболізму фолатів - метіоніну й бетаїну ми проводили наприкінці I-го та початку II-го триместру вагітності (активні процеси ангіогенезу у плаценті) та у третьому триместрі (перебудова плаценти, зменшення функціонуючих судин плаценти).

Дослідження рівня гомоцистеїну у сироватці крові проводили імуноферментним аналізом за допомогою Axis® Homocysteine EIA (Axis-ShieldDiagnosticsLtd., Великобританія). Принцип методу заснований на віднов-

ленні гомоцистеїну, пов'язаного з білками, у вільний гомоцистеїн, який ензиматично перетворюється в S-аденозил-L-гомоцистеїн. Подальший імуноферментний аналіз заснований на конкуренції між S-аденозил-L-гомоцистеїну зразка і цим же з'єднанням, імобілізованим на стінках мікропланшетів, зв'язуванням з моноклональними антитілами до S-аденозил-L-гомоцистеїну. Після видалення не пов'язаних антитіл до S-аденозил-L-гомоцистеїну додаються вторинні кролячі антимишачі антитіла, що були помічені пероксидазою хрому. Активність пероксидази вимірюється спектрофотометром після додавання субстрату. Абсорбція знаходилася в зворотній залежності від концентрації гомоцистеїну. Розрахунок концентрації гомоцистеїну проводили за калібрувальним графіком, використовуючи калібрувальні розчини, що входили до складу набору. Вимірювання проводили на стриповому імуноферментному аналізаторі "Humareader single" (Німеччина).

Для дослідження рівнів бетаїну та метіоніну у сироватці крові ми використовували набори "Betaine assay kit" виробництва EMELCA Bioscience, Нідерланди та "Methionine Assay Kit" виробництва Merck KGaA, Німеччина, відповідно. Був використаний варіант імуноферментного аналізу. Бетаїн вступає у реакцію з сіллю Ренея, утворюючи осад. Осад розчиняли в ацетоні з утворенням розчину з характерним піком поглинання при 525 нм. Поглинання при 525 нм вимірювали для розрахунку вмісту бетаїну у зразку сироватки крові обстежених жінок. Набір для аналізу метіоніну також використовував ферментативний механізм, за допомогою якого метаболізм метіоніну поєднувався зі стехіометричним утворенням пероксиду водню. Зонд генерував флуориметричний сигнал у діапазоні 535-587 нм.

Варіаційно-статистична обробка результатів дослідження була виконана за допомогою програми "STATISTICA 10" EnterprisePortable [2011, ENG] з визначенням середньоквадратичного відхилення (p). Статистична обробка кількісних даних включала розрахунок середнього значення та стандартної похибки середнього ($\pm m$). Для якісних ознак розраховували показник частоти виникнення, який виражався в абсолютному значенні та у % і стандартну похибку частоти ($\pm m\%$). При порівнянні частоти для якісних ознак у двох групах використовували точний критерій Фішера.

Результати. Обговорення

У терміні вагітності 12-15 тижнів вагітності нами була відзначена достовірно ($p < 0,05$) більша концентрація гомоцистеїну (ГЦ) у сироватці крові у пацієнток першої клінічної групи дослідження ($7,195 \pm 0,75$ мкмоль/л) порівняно із аналогічним показником у вагітних жінок з контрольної групи ($4,82 \pm 0,43$ мкмоль/л) дослідження (табл. 1). Притому, показники дослідженої субстанції у жінок пізнього репродуктивного віку із анамнестичною втратою вагітності у ранньому терміні та поліморфізмом rs1801133 (677 C>T) гена MTHFR у другій клінічній

групі порівняно з I мали менше значення ($6,33 \pm 0,78$ мкмоль/л), хоча й достовірної відмінності нами не відзначалось.

Також нам хотілося наголосити, що у зазначений термін гестації не були виявлені достовірні відмінності ($p > 0,05$) між вагітними, які використовували у якості профілактичної терапії комбінований препарат, що містив фолієву кислоту та L-метилфолат та пацієнтками з контрольної групи за результатами дослідження бетаїну ($17,455 \pm 1,70$ мкмоль/л та $15,175 \pm 0,84$ мкмоль/л, відповідно).

Проте була встановлена достовірна відмінність ($p < 0,05$) за компенсаторним зростанням сироваткового показника бетаїну у вагітних із поліморфізмом *rs1801133* (677 C>T) гена *MTHFR* з II клінічної групи порівняно із вагітними пацієнтками, які отримували монопрофілактику фолієвою кислотою (I клінічна група) - $11,845 \pm 1,49$ мкмоль/л.

Відомо, що розвиток гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) безпосередньо пов'язаний з підвищенням рівня метіоніну у крові завдяки здатності останнього до перетворення на гомотеїн на шляху реметилування. Відзначимо діагностично-значуще зниження концентрації метіоніну у вагітних пацієнток I клінічної групи до $18,585 \pm 1,89$ мкмоль/л, причому вказаний показник мав статистичну вірогідність ($p < 0,05$) не лише до аналогічного показника у контрольній групі ($24,305 \pm 2,38$ мкмоль/л), але й до результату у вагітних з другої клінічної групи - $26,19 \pm 1,80$ мкмоль/л.

Парадоксальність наведеного вище результату полягає у тому, що зменшення метіоніну у першій групі дослідження збігалось із зростанням сироваткового рівня гомотеїну. Напроти, збільшення концентрації метіоніну у пацієнток II клінічної групи відбувалось паралельно зі зниженням концентрації гомотеїну.

Пояснення виявленого парадоксу можливо було пов'язано з тим, що бетаїн є донором метильної групи. Володіючи трьома метильними групами, бетаїн ділиться ними з іншими біоактивними субстанціями. Іншими дослідниками було встановлено, що саме таким чином бетаїн може нейтралізувати гомотеїн шляхом перетворення його в іншу амінокислоту - метіонін.

У третьому триместрі вагітності (28-32 тижнів) сироваткова концентрація гомотеїну мала аналогічну динаміку дослідження, що було проведено у першому триместрі вагітності, проте статистично достовірна ($p < 0,05$) гіпергомоцистеїнемія у вагітних жінок I клінічної групи ($7,61 \pm 0,68$ мкмоль/л) була виразніша не лише щодо контрольної групи ($3,945 \pm 0,53$ мкмоль/л), але й щодо пацієнток II клінічної групи ($4,24 \pm 0,51$ мкмоль/л), які отримували комбінований препарат, що містив фолієву кислоту та L-метилфолат (табл. 2).

Хотілося б зазначити, що показники гомотеїну у вагітних жінок із анамнестичними ембріональними втратами та поліморфізмом *rs1801133* (677 C>T) гена *MTHFR*, які попередньо отримували монопрофілактику фолієвою кислотою, були вищими за аналогічний показник у ва-

Таблиця 1. Динаміка сироваткового рівня гомотеїну, метіоніну та бетаїну у вагітних жінок із анамнестичними ембріональними втратами та поліморфізмом *rs1801133* (677 C>T) гена *MTHFR* на фоні проведення профілактичної терапії (12-15 тижнів вагітності), $n=60$ ($M \pm \delta$)

Групи дослідження	I клінічна група ($n=20$)	II клінічна група ($n=20$)	Контрольна група ($n=20$)
Сироваткові показники			
Гомотеїн, мкмоль/л	$7,195 \pm 0,75^*$	$6,33 \pm 0,78$	$4,82 \pm 0,43$
Бетаїн, мкмоль/л	$11,845 \pm 1,49^{**}$	$17,455 \pm 1,70$	$15,175 \pm 0,84$
Метіонін, мкмоль/л	$18,585 \pm 1,89^{**}$	$26,19 \pm 1,80$	$24,305 \pm 2,38$

Примітки: * - достовірні відмінності щодо контрольної групи проспективного дослідження за допомогою точного тесту Фішера (двосторонній критерій); ** - достовірні відмінності між групами проспективного дослідження за допомогою точного тесту Фішера (двосторонній критерій).

Таблиця 2. Динаміка рівня гомотеїну, метіоніну та бетаїну у сироватці крові вагітних жінок із попередніми ембріональними втратами та поліморфізмом *rs1801133* (677 C>T) гена *MTHFR* на фоні проведення профілактичної терапії (28-32 тижнів вагітності), $n=60$ ($M \pm \delta$).

Групи дослідження	I клінічна група ($n=20$)	II клінічна група ($n=20$)	Контрольна група ($n=20$)
Сироваткові показники			
Гомотеїн, мкмоль/л	$7,61 \pm 0,68^{**}$	$4,24 \pm 0,51$	$3,945 \pm 0,53$
Бетаїн, мкмоль/л	$10,97 \pm 1,24^{**}$	$16,125 \pm 1,39$	$13,42 \pm 0,99$
Метіонін, мкмоль/л	$17,54 \pm 1,83^{**}$	$25,195 \pm 1,99$	$23,11 \pm 2,06$

Примітки: * - достовірні відмінності щодо контрольної групи проспективного дослідження за допомогою точного тесту Фішера (двосторонній критерій); ** - достовірні відмінності між групами проспективного дослідження за допомогою точного тесту Фішера (двосторонній критерій).

заній групі наприкінці першого триместру.

Подібне припущення також знаходило підтримку при оцінці інтегральних показників метаболізму фолатів у третьому триместрі на фоні призначення профілактичного лікування, яке було розпочато напередодні вагітності та тривало протягом першого триместру.

Статистично-вірогідно вищий ($p < 0,05$) результат у пацієнток пізнього репродуктивного віку із порушенням метаболізму фолатів з II групи проспективного дослідження за сироватковою концентрацією бетаїну ($16,125 \pm 1,39$ мкмоль/л) щодо показників вагітних жінок з першої клінічної групи ($10,97 \pm 1,24$ мкмоль/л), безпосередньо підтверджує нашу гіпотезу щодо механізму нейтралізації гомотеїну бетаїном. Показник бетаїну у вагітних жінок із фізіологічним перебігом гестації становив у середньому $13,42 \pm 0,99$ мкмоль/л.

У той час подібна відмінність між двома клінічними групами вагітних жінок із анамнестичними ембріональними втратами та поліморфізмом *rs1801133* (677 C>T) гена *MTHFR* зберігалася й щодо показника метіоніну в сироватці крові. Була наведена позитивна динаміка ($p < 0,05$) рівня метіоніну у вагітних пацієнток II клінічної

групи ($25,195 \pm 1,99$ мкмоль/л) порівняно із сироватковими показниками у обстежених жінок з першої групи ($17,54 \pm 1,83$ мкмоль/л) проспективного порівняльного дослідження. До того ж, зниження показника метіоніну у жінок із поліморфізмом *rs1801133 (677 C>T)* гена *MTHFR* з першої групи дослідження зберігало достовірність ($p < 0,05$) й щодо аналогічних показників у обстежених жінок із фізіологічним перебігом вагітності - $23,11 \pm 2,06$ мкмоль/л. Метіонін потім може бути трансформований в S-денозилметіонін, який в організмі людини виступає в якості донора метильних груп для більш, ніж 200 різних метаболічних реакцій.

Результати нашого проспективного дослідження збігаються із даними, які були отримані вітчизняними та іноземними авторами. Наведемо результати ретроспективного аналізу 114 пацієток із поліморфізмом ензимів генів фолатного циклу та невиношуванням в анамнезі. У I групі 54 жінкам на етапі від прекоцепції до 28-го тижня вагітності призначали ФК у вигляді комбінації монопрепарату або комплексу вітамінів групи В та інших вітамінно-мінеральних комплексів. У II-й групі 60 пацієток до зачаття й протягом всієї вагітності отримували вітамінно-мінеральний комплекс, що містить 208 мкг метафоліну і 200 мкг ФК, а також інші вітаміни групи В. У пацієток II групи в порівнянні з I були статистично значуще нижчими рівні гомоцистеїну, фібриногену, маркерів тромбемії, а також частота низки акушерських і перинатальних ускладнень (в 1,5-3,9 рази, $p < 0,05$) [2].

Досить цікавими є результати дослідження L. Dodds et al. (2008), пацієнти з підвищеною концентрацією гомоцистеїну мали підвищений ризик втрати вагітності (ВР 2,1, 95% ДІ 1,2-3,6] або ПЕ (ВР 2,7, 95% ДІ 1,4-5,0), ніж пацієнтки із меншими концентраціями ГЦ, але підвищена концентрація ГЦ не була пов'язана з підвищеним ризиком розвитку гестаційної гіпертензії або народження дитини із ЗВУР. Таким чином, виявлення ГГЦ на ранніх термінах вагітності, як фактор ризику втрати вагітності та прееклампсії, є підтвердженням гіпотези, що підвищення ГЦ призводить до аномалій судинної системи плаценти [11].

ГГЦ є одним з факторів ризику звичної втрати плоду та порушення тромбоцитарної ланки гемостазу. Визначення рівня ГЦ має бути включено у прегравідарну підготовку всім жінкам зі звичним невиношуванням вагітності. Для зниження рівня ГЦ до оптимальних значень у жінок з ГГЦ доцільно застосовувати спеціалізовані вітамінно-мінеральні комплекси, що містять оптимальні дози фолієвої кислоти за 3 міс. до планованої вагітності й у подальшому протягом її I триместру. Контроль рівня ГЦ необхідно здійснювати пацієнткам з ГГЦ одноразово в кожному триместрі вагітності [1, 15, 17].

При використанні вітамінно-мінерального комплексу

(ВМК), що містить метафолін, з II триместру у жінок з низькими показниками ЕФР (епідермальний фактор росту) і ТФР-β2 (трансформуючий фактор росту β2) виявлено, що у пацієток, які приймали метафолін, рідше розвивалася прееклампсія (реєструвалися в основному легкі форми), плацентарна дисфункція, рідше реєструвалися ускладнення під час пологів, а також порушення адаптації та захворювання у новонароджених [3]. Застосування метафоліну ефективно знижувало рівень гомоцистеїну та нормалізувало показники коагулограми, знижуючи ризик розвитку акушерських й перинатальних ускладнень [3, 4, 7].

Таким чином, при аналізі динаміки сироваткового рівня гомоцистеїну, бетаїну та метіоніну у пацієток пізнього репродуктивного віку із анамністичною втратою вагітності у ранньому терміні та поліморфізмом *rs1801133 (677 C>T)* гена *MTHFR*, на фоні призначеної профілактичної терапії було встановлено більш позитивний ефект призначення комбінованого препарату, що містив фолієву кислоту 200 мкг та L-метилфолат 208 мкг (еквівалентно 200 мкг фолієвої кислоти) на добу проти монопризначення фолієвої кислоти 400 мкг на добу. Кращий результат, за динамікою маркерів функціональності фолатного метаболізму, був відзначений у жінок II клінічної групи, які використовували комбінований препарат, що містив фолієву кислоту та L-метилфолат. Наприкінці першого - початку другого триместру відзначалась достовірна різниця ($p < 0,05$) між аналогічним результатом за показниками бетаїну та метіоніну, тоді як у III триместрі зафіксована позитивна статистично-значуща відмінність ($p < 0,05$) за підвищенням показників метіоніну, бетаїну та відповідного зниження гомоцистеїну.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Використання жінками із поліморфізмом *rs1801133 (677 C>T)* гена *MTHFR* на догравідарному етапі та протягом I триместру комбінованого препарату, що містив 5-метилтетрагідрофолат, призвело до зростання рівня бетаїну та метіоніну ($p < 0,05$) у сироватці крові наприкінці I триместру та на початку III триместру гестації.

2. При застосуванні полівітамінного комплексу, що містив 5-метилтетрагідрофолат у жінок із поліморфізмом *rs1801133 (677 C>T)* гена *MTHFR* спостерігалось динамічне достовірне зниження сироваткового рівня гомоцистеїну ($p < 0,05$) протягом вагітності.

У перспективі планується подальше вивчення інтегральних показників метаболізму фолатів (гомоцистеїну, бетаїну та метіоніну) у плацентарній тканині жінок із поліморфізмом *rs1801133 (677 C>T)* гена *MTHFR* та маніфестованою перинатальною патологією.

Список посилань

- Архипкина, Т. Л., & Любимова, Л. П. (2016). Гипергомоцистеинемия, дисфункция эндотелия и их связи с половыми стероидами при синдроме поликистозных яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция*, 10 (3), 24-28. doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.024-028
- Бицадзе, В. О., Самбулова, Н. В., Макацария, Н. А., & Мищенко, А. Л. (2016). Фолатдефицитные состояния в акушерской практике и проблема их коррекции. *Акушерство*,

- гинекология и репродукция, 10 (1), 38-48. doi.org/10.17749/2313-7347.2015.10.1.038-048
3. Громова, О. А., Торшин, И. Ю., Тетруашвили, Н. К., & Лиманова, О. А. (2018). О новых тенденциях в нутрициальной поддержке беременности. *Акушерство и гинекология*, 1, 21-28. doi.org/10.18565/aig.2018.1.21-28
 4. Жабченко, І. А. (2019). Сучасний погляд на роль фолатів у профілактиці перинатальних проблем. *Репродуктивна ендокринологія*, 2 (46), 57-61. doi.org/10.18370/2309-4117.2018.46.57-61
 5. Коньков, Д. Г., Кливак, В. В., Таран, О. А., & Ластовецька, О. Б. (2020). Сучасні клінічні аспекти ефективної профілактики гестаційної та фетальної патології. *Репродуктивна ендокринологія*, 5 (55), 29-37. doi.org/10.18370/2309-4117.2020.55.29-37
 6. Коньков, Д. Г., Булаченко, О. В., Дудник, В. М., & Буран, В. В. (2016). Сучасні аспекти патогенетично обумовленої профілактики преєклампсії. *Перинатологія і педіатрія*, 1, 46-50. doi 10.15574/PP.2016.65.46
 7. Ластовецька, О. Б., Булаченко, О. В., Коньков, Д. Г., & Буран, В. В. (2020). Ефективність профілактичного застосування фолієвої кислоти і комплексу з активними фолатами в жінок із генетичним поліморфізмом MTHFR677T та ембріональними втратами в анамнезі. *Репродуктивна ендокринологія*, 3 (53), 55-60. doi.org/10.18370/2309-4117.2020.53.55-60
 8. American College of Obstetricians and Gynecologists (2018). ACOG Practice Bulletin No. 200: Early pregnancy loss. *Obstet. Gynecol.*, 132, e197-207. doi: 10.1097/AOG.0000000000002899
 9. Berbets, A. M., Barbe, A. M., Andriets, O. A., Andriets, A. V., & Yuzko, O. M. (2020). Melatonin levels decrease in the umbilical cord in case of intrauterine growth restriction. *Journal of medicine and life*, 13 (4), 548-553. https://doi.org/10.25122/jml-2020-0128
 10. Dimitriadis, E., Menkhorst, E., Saito, S., Kutteh, W. H., & Brosens, J. J. (2020). Recurrent pregnancy loss. *Nat. Rev. Dis. Primers.*, 6 (1), 98. doi.org/10.1038/s41572-020-00228-z
 11. Dodds, L., Fell, D. B., Dooley, K. C., Armon, B. A., Allen, A. C., Nassar, B. A., ... & Joseph, K. S. (2008). Effect of homocysteine concentration in early pregnancy on gestational hypertensive disorders and other pregnancy outcomes. *Clinical Chemistry*, 54 (2), 326-334. doi.org/10.1373/clinchem.2007.097469
 12. El Hachem, H., Crepaux, V., May-Panloup, P., Descamps, P., Legendre, G., & Bouet, P. E. (2017). Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int. J. Womens Health*, 9, 331-345. doi: 10.2147/IJWH.S100817
 13. Ignaszak-Kaus, N., Ozegowska, K., Piekarski, P., Pawelczyk, L., & Jedrzejczak, P. (2018). Planning and preparation for pregnancy among women with and without a history of infertility. *Ginekol. Pol.*, 89 (2), 74-79. doi: 10.5603/GP.a2018.0013
 14. Naert, M. N., Khadraoui, H., Muniz Rodriguez, A., Naqvi, M., & Fox, N. S. (2019). Association Between First-Trimester Subchorionic Hematomas and Pregnancy Loss in Singleton Pregnancies. *Obstet Gynecol.*, 134 (2), 276-281. doi: 10.1097/AOG.0000000000003360
 15. Raghavan, R., Dreibeis, C., Kingshipp, B. L., Wong, Y. P., Abrams, B., Gernand, A. D. ... & Stood, E. E. (2019). Dietary patterns before and during pregnancy and birth outcomes: a systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.*, 109 (7), 729S-756S. doi: 10.1093/ajcn/nqy353
 16. Rasmark, R. E., Hellgren, M., Hjertberg, R., Blomqvist, L., Matthiesen, L., Strandell, A. (2018). Treatment efficacy for idiopathic recurrent pregnancy loss - a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 97 (8), 921-941. doi: 10.1111/aogs.13352
 17. Serapinas, D., Boreikaite, E., Bartkeviciute, A., Bandzeviciene, R., Silkunas, M., & Bartkeviciene, D. (2017). The importance of folate, vitamins B6 and B12 for the lowering of homocysteine concentrations for patients with recurrent pregnancy loss and MTHFR mutations. *Reprod. Toxicol.*, 72, 159-163. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.07.001

References

1. Arkhipkina, T. L., & Lyubimova, L. P. (2016). Gipergomotsisteinemiya, disfunktsiya endoteliya i ikh svyazi s polovymi steroidami pri sindrome polikistoznykh yaichnikov [Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction and their relation to sex steroids in polycystic ovary syndrome]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya - Obstetrics, Gynecology and Reproduction*, 10 (3), 24-28. doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.024-028
2. Bitsadze, V. O., Samburova, N. V., Makatsariya, N. A., & Mishchenko, A. L. (2016). Folatdefitsitnye sostoyaniya v akusherskoy praktike i problema ikh korrektsii [Folate deficiency states in obstetric practice and the problem of their correction]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya - Obstetrics, Gynecology and Reproduction*, 10 (1), 38-48. doi.org/10.17749/2313-7347.2015.10.1.038-048.
3. Gromova, O. A., Torshin, I. Yu., Tetruashvili, N. K., & Limanova, O. A. (2018). O novykh tendentsiyakh v nutritsionalnoy podderzhke beremennosti [On new trends in nutritional support for pregnancy]. *Akusherstvo i ginekologiya - Obstetrics and Gynecology*, 1, 21-28. doi.org/10.18565/aig.2018.1.21-28
4. Zhabchenko, I. A. (2019). Suchasnyi pohliad na rol folativ u profilaktytsi perynatalnykh problem [Modern view on the role of folate in the prevention of perinatal problems]. *Reproduktyvna endokrynologiya - Reproductive endocrinology*, 2 (46), 57-61. doi.org/10.18370/2309-4117.2018.46.57-61
5. Konkov, D. H., Klyvak, V. V., Taran, O. A., & Lastovetska, O. B. (2020). Cuchasni klinichni aspekty efektyvnoi profilaktyky hestatsiinoi ta fetalnoi patolohii [Modern clinical aspects of effective prevention of gestational and fetal pathology]. *Reproduktyvna endokrynologiya - Reproductive Endocrinology*, 3 (53), 55-60. doi.org/10.18370/2309-4117.2020.53.55-60
6. Konkov, D. H., Bulavenko, O. V., Dudnyk, V. M., & Buran, V. V. (2016). Suchasni aspekty patohenetychno obumovlenoi profilaktyky preeklampsii [Modern aspects of pathogenetically determined prevention of preeclampsia]. *Perinatologiya i pediatriya - Perinatology and Pediatrics*, 1, 46-50. doi 10.15574/PP.2016.65.46
7. Lastovetska, O. B., Bulavenko, O. V., Konkov, D. H., & Buran, V. V. (2020). Efektyvnist profilaktychnoho zastosuvannya foliyevoi kysloty i kompleksu z aktyvnymy folatamy v zhinok iz henetychnym polimorfizmom MTHFR677T ta embrionalnymy vtratamy v anamnezi [Efficacy of prophylactic use of folic acid and complex with active folate in women with genetic polymorphism MTHFR677T and a history of embryonic loss]. *Reproduktyvna endokrynologiya - Reproductive Endocrinology*, 3 (53), 55-60. doi.org/10.18370/2309-4117.2020.53.55-60
8. American College of Obstetricians and Gynecologists (2018). ACOG Practice Bulletin No. 200: Early pregnancy loss. *Obstet. Gynecol.*, 132, e197-207. doi: 10.1097/AOG.0000000000002899
9. Berbets, A. M., Barbe, A. M., Andriets, O. A., Andriets, A. V., & Yuzko, O. M. (2020). Melatonin levels decrease in the umbilical cord in case of intrauterine growth restriction. *Journal of medicine and life*, 13 (4), 548-553. https://doi.org/10.25122/jml-2020-0128

10. Dimitriadis, E., Menkhorst, E., Saito, S., Kutteh, W. H., & Brosens, J. J. (2020). Recurrent pregnancy loss. *Nat. Rev. Dis. Primers.*, 6 (1), 98. doi.org/10.1038/s41572-020-00228-z
11. Dodds, L., Fell, D. B., Dooley, K. C., Armson, B. A., Allen, A. C., Nassar, B. A., ... & Joseph, K. S. (2008). Effect of homocysteine concentration in early pregnancy on gestational hypertensive disorders and other pregnancy outcomes. *Clinical Chemistry*, 54 (2), 326-334. doi.org/10.1373/clinchem.2007.097469
12. El Hachem, H., Crepaux, V., May-Panloup, P., Descamps, P., Legendre, G., & Bouet, P. E. (2017). Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int. J. Womens Health*, 9, 331-345. doi: 10.2147/IJWH.S100817
13. Ignaszak-Kaus, N., Ozegowska, K., Piekarski, P., Pawelczyk, L., & Jedrzejczak, P. (2018). Planning and preparation for pregnancy among women with and without a history of infertility. *Ginek. Pol.*, 89 (2), 74-79. doi: 10.5603/GP.a2018.0013
14. Naert, M. N., Khadraoui, H., Muniz Rodriguez, A., Naqvi, M., & Fox, N. S. (2019). Association Between First-Trimester Subchorionic Hematomas and Pregnancy Loss in Singleton Pregnancies. *Obstet Gynecol.*, 134 (2), 276-281. doi: 10.1097/AOG.0000000000003360
15. Raghavan, R., Dreibelbis, C., Kingshipp, B. L., Wong, Y. P., Abrams, B., Gernand, A. D. ... & Stoody, E. E. (2019). Dietary patterns before and during pregnancy and birth outcomes: a systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.*, 109 (7), 729S-756S. doi: 10.1093/ajcn/nqy353
16. Rasmark, R. E., Hellgren, M., Hjertberg, R., Blomqvist, L., Matthiesen, L., Strandell, A. (2018). Treatment efficacy for idiopathic recurrent pregnancy loss - a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 97 (8), 921-941. doi: 10.1111/aogs.13352
17. Serapinas, D., Boreikaite, E., Bartkeviciute, A., Bandzeviciene, R., Silkunas, M., & Bartkeviciene, D. (2017). The importance of folate, vitamins B6 and B12 for the lowering of homocysteine concentrations for patients with recurrent pregnancy loss and MTHFR mutations. *Reprod. Toxicol.*, 72, 159-163. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.07.001

THE ASSESSMENT OF THE EFFICIENCY OF 5-METHYLTETRAHYDROFOLATE ACCORDING TO LEVEL BY HOMOCYSTEINE, METHIONINE AND BETAINE IN PREGNANT WOMEN WITH POLYMORPHISM RS 1801133 (677 C>T) OF THE MTHFR GENE
Lastovetska O. B., Bulavenko O. V.

Annotation. The prevention of early pregnancy loss, taking into account the polymorphism of the genes of enzymes that controlling folate metabolism, have become the goal of clinical studies in recent years, and the determination of risk factors for patients of late reproductive age and embryonic losses in history becomes critical for the development of effective measures to prevent miscarriage. The use of medical prevention of perinatal pathology using a biologically active form of folate in the form of 5-methyltetrahydrofolate in women with anamnestic loss of pregnancy looks promising. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of drug prevention in patients with anamnestic embryonic losses, taking into account the role of the rs1801133 (677 C>T) polymorphism of the MTHFR gene based on the results of the dynamics of serum levels of homocysteine, betaine, and methionine. The patients were divided into the main group (polymorphism rs1801133 (677 C>T) of the MTHFR gene and anamnestic embryonic loss), which was divided into 2 subgroups: I subgroup included 20 women who received folic acid preparations (400 µg per day), II subgroup - 20 patients who received a complex preparation containing 5-methyltetrahydrofolate and control groups (practically healthy women) (n=20). Prescribing drugs began at the pre-gravid stage 8-10 weeks before pregnancy planning, and the administration ended up to 26 weeks of pregnancy. Determination of serum homocysteine levels and markers of folate metabolism - methionine and betaine - were performed at the end of the 1st - beginning of the 2nd trimester of pregnancy and in the third trimester. In the study of the effectiveness of preventive therapy on the dynamics of markers of folate metabolism functionality in pregnant women of late reproductive age with anamnestic embryonic losses and polymorphism rs1801133 (677 C>T) of the MTHFR gene when using a combined drug containing folic acid and 5-methyltetrahydrofolate, at the first end - at the beginning In the second trimester, there was a significant increase in betaine and methionine ($p<0.05$), while in the third trimester, a positive statistically significant difference ($p<0.05$) was diagnosed in an increase in methionine, betaine and a decrease in serum homocysteine levels.

Keywords: rs1801133 (677 C>T) polymorphism of the MTHFR gene, women of late reproductive age, embryonic losses, 5-methyltetrahydrofolate, betaine, homocysteine, methionine.