

УДК 616-008.9:577.164.14]-056.7-074/-078

МІЩЕНКО В. П., РУДЕНКО І.В.  
Одеський національний медичний університет,  
кафедра акушерства і гінекології № 1, м. Одеса

## ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЛАБОРАТОРНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СПАДКОВОЇ СХИЛЬНОСТІ ДО ПОРУШЕНЬ ФОЛАТНОГО ЦИКЛУ

Спадкова схильність є фактором ризику виникнення захворювань людини в різному віці, у тому числі в ембріональному, фетальному періодах. Одним із показників спадкової схильності може бути наявність поліморфних алелів генів ферментів фолатного циклу. **Мета:** розробити алгоритм запобігання гестаційним ускладненням, захворюванням новонароджених шляхом визначення алелів генів ферментів фолатного циклу організмів біологічних батьків, новонародженого та застосування персоналізованих профілактичних заходів. **Матеріали і методи.** Обстежено 100 жінок і 50 чоловіків репродуктивного віку. Обстежувані групи I та групи Ia пройшли запропоновану прекоцепційну підготовку. Також обстежено 100 новонароджених дітей від жінок обох груп. Вивчені алелі генів ферментів фолатного циклу членів 20 сімей, у жінок яких вагітність перебігала на фоні дисфункції плаценти, передчасного відшарування плаценти, синдрому затримки росту плода, вроджених вад розвитку плода. **Результати та їх обговорення.** У жінок обох груп поліморфізм метилентетрагідрофалатредуктази за алелем T був виявлений у 63 (63,0%) спостереженнях: гомозиготний – у 18 (18,0%), гетерозиготний – у 45 (45,0%); серед чоловіків відповідно – у 31 (62,0%), 11 (22,0%), 21 (42,0%) випадках. Поліморфізм метилентетрагідрофалатредуктази за алелем T у новонароджених було визначено у 65 (65,0%) спостереженнях: гомозиготний – у 20 (20,0%), гетерозиготний – у 45 (45,0%). У жінок, які проходили запропоновану прекоцепційну підготовку, достовірно знижена частота синдрому загрози викидня у 5,2 разу, ретрохоріальної гематоми – у 7 разів. Анембріонія, гестаційний пієлонефрит, вроджені вади розвитку у плода, анемія вагітних, передчасні пологи, дисфункція плаценти за триместрами гестації в основній групі не спостерігалися, що підтверджує ефективність проведеної підготовки. **Висновки.** Наявність поліморфних алелів генів ферментів фолатного циклу є фактором ризику виникнення захворювань серцево-судинної, гепатобілярної, сечовивідної, генеративної систем, порушень репродуктивної функції та підтверджує доцільність визначення персоналізованого алгоритму прекоцепційної підготовки до вагітності, проведення персоналізованої профілактики гестаційних ускладнень, захворювань у дітей.

**Ключові слова:** гестаційні ускладнення, алелі генів ферментів фолатного циклу, прекоцепційна підготовка.

Спадкова схильність є фактором ризику виникнення захворювань людини в різному віці, у тому числі в ембріональному, фетальному періодах. Одним із показників спадкової схильності може бути наявність поліморфних алелів генів ферментів фолатного циклу (фолієвих кислот, перетворення амінокислоти гомоцистеїну в метіонін), які лабораторно визначаються полімеразно-ланцюговою реакцією (ПЛР) у біологічному матеріалі. Фолатний цикл перебігає за участі вітамінів, вітаміноподібних сполук групи «В» і бере участь у регуляції окремих біохімічних і фізіологічних процесів у організмі, а саме: енергетичному (тіамін, рибофлавін), біосинтезі амінокислот (піридоксин, ціанокобаламін), жирних кислот (пантотенова кислота), пуринових і піраїдинових основ (фолієві кислоти) тощо [1, 2]. Порушення перетворення вітамінів у активні форми (коферменти, простетичні групи) може бути при

вродженому або набутому дефекті біосинтезу одного зі специфічних білків, що веде до повної або часткової вітамінної недостатності [3, 4]. Науково доведено, що при вродженому дефекті дигідрофалатредуктази, що перетворює фолієву кислоту в її коферментну форму – тетрагідрофолієву кислоту, фолієва кислота не виконує свою роль, що клінічно може проявлятися різною патологією, у тому числі вродженими вадами розвитку (ВВР) [1, 5].

Отже, практичне значення лабораторного визначення алелів генів ферментів фолатного циклу в біологічних рідинах майбутніх батьків полягає у тому, що на етапі прекоцепційної підготовки до вагітності може сприяти запобігання гестаційним ускладненням, ВВР шляхом застосування персоналізованих профілактичних заходів, а у новонароджених – виявленню факторів ризику різної патології та обґрунтуванню показання до застосування

персоніфікованих профілактичних заходів протягом життя.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Розробити алгоритм запобігання гестаційним ускладненням, захворюванням новонароджених шляхом визначення алелів генів ферментів фолатного циклу організмів біологічних батьків, новонародженого та застосування персоніфікованих профілактичних заходів.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 100 жінок і 50 чоловіків репродуктивного віку – мешканців міста Одеси. Основна (I) група об'єднала 50 шлюбних пар (50 жінок (група I) та 50 їхніх чоловіків (група Ia)), які пройшли запропоновану прекоцепційну підготовку (обстеження, вживання продуктів, що містять природні фолати, та вітамінний-мікроелементний-амінокислотний комплекс, який містить фолати 400 мкг, а саме: фолієву кислоту 200 мкг, кальцій – L-Метилфолат (Metafolin) – еквівалентно 200 мкг фолієвої кислоти, докозагексанову кислоту 200 мг) в дозі 1 таблетка і 1 капсула 1 раз на день протягом 4 міс. Група порівняння (II) представлена 50 вагітними, що перебували на диспансерному обліку з приводу вагітності в жіночій консультації за традиційними алгоритмами. Обстежено 100 новонароджених дітей від жінок обох груп.

Вивчені алелі генів ферментів фолатного циклу у членів 20 сімей (батько, мати, новонароджені на 3-тю добу життя, старші діти), у жінок яких вагітність перебігала на фоні дисфункції плаценти, передчасного відшарування плаценти, синдрому затримки росту плода (СЗРП), ВВР плода (гідроцефалія, *spina bifida*).

Усім пацієнтам було проведено обстеження відповідно до чинних клінічних протоколів, затверджених наказами МОЗ України. Вивчали: 1) сімейний, соматичний, акушерсько-гінекологічний, андрологічний анамнез; 2) характеристику якості харчування, способу життя, наявності шкідливих звичок; 3) особливості перебігу вагітності, пологів, клінічний стан жінок до та під час вагітності, гестаційні ускладнення, оцінку стану ембріона/плода, новонародженого; 4) алелі генів ферментів фолатного циклу методом ПЛР.

Лабораторне обстеження жінок і чоловіків основної групи проводили за три-чотири місяці

до запліднення, жінок обох груп – за триместрами гестації.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась методом дисперсійного та кореляційного аналізу. Результати дослідження представлені як середньостатистичні.

Нами запропоновано алгоритм прогнозування здоров'я новонародженого, дитини в подальшому на основі інтегрованого аналізу проведених досліджень у бальній системі та запобігання захворюванням. Результати досліджень входять до складу «Паспорта здоров'я новонародженої дитини», який містить таке:

1. Група крові; резус.
2. Анамнестичні дані: 2.1 – дитина народжена від I, II і більше вагітностей; 2.2 – дитина народжена через природні пологові шляхи, у тому числі з застосуванням вакуум-екстракції, акушерських щипців, або кесаревим розтином.
3. Відомості про батьків I, II поколінь по материнській, батьківській лінії.
4. Характеристика антенатального періоду розвитку ембріона, плода.
5. Характеристика інтранатального періоду (I–II період пологів).
6. Оцінка стану новонародженого.
7. Макроскопічна, гістологічна характеристика плаценти, пупкового канатика, оболонки.
8. Показники специфічного імунітету (IgG, IgM, IgA до перинатальних інфекцій).
9. Генетична схильність в залежності від анамнестичних даних батьків (I–II поколінь): фолатний цикл; система згортання крові та фібринолізу; серцево-судинні захворювання; дисплазія сполучної тканини; різні онкологічні захворювання; детоксикація (метаболізм); порушення імунітету; хвороба Вільсона – Коновалова; муковісцидоз; фенілкетонурія тощо.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати обстеження 150 пацієнтів довели індивідуальні особливості гомеостазу їхніх організмів. Середній вік жінок становив (20±2) роки, чоловіків – (25±4) роки. Порівняння результатів обстеження жінок груп I, II показало, що серед соматичної патології серцево-судинні захворювання відповідно становили 33 (66,0 %), 35 (70,0 %) випадків, гепатобіліарної системи – 29 (58,0 %), 28 (56,0 %), шлунково-кишкового тракту – 34 (68,0

%), 38 (76,0 %), сечовивідної системи – 22 (44,0 %), 24 (48,0 %), хронічні запори – 19 (38,0 %), 20 (40,0 %), анемії – 17 (34,0 %), 18 (36,0 %), ендокринопатії – 11 (22,0 %), 14 (28,0 %), захворювання щитоподібної залози – 26 (52,0 %), 27 (54,0 %). Гінекологічні захворювання за групами I, II мали жінки обох груп. Лейоміома матки була у 12 (16,0 %) і 7 (14,0 %) обстежуваних жінок, ендометріоз – у 6 (12,0 %) і 7 (14,0 %), хронічний ендометрит – у 3 (6,0 %) і 5 (10,0 %), хронічний сальпінгофорит – у 3 (6,0 %) і 5 (10,0 %), запальні процеси шийки матки (ендоцервіцит, цервіцит) – у 26 (52,0 %) і 41 (56,0 %). Серед чоловіків соматична патологія була представлена захворюваннями шлунково-кишкового тракту – у 24 (48,0 %) випадках, сечовивідної системи – в 11 (22,0 %): хламідійний уретрит – у

16,0 %, сечостатевої трихоманоз – у 14,0 % поєднаної етіології. Патологія уrogenітального тракту виявлена у 17 (34,0 %) чоловіків.

Визначення алелів гена ферменту фолатного циклу метилентетрагідрофолатредуктази (*MTHFR*) у сироватці обстежуваних жінок і чоловіків та новонароджених представлено в табл. 1.

Результат визначення алелів гена ферменту *MTHFR* фолатного циклу не мав достовірної різниці між групами жінок і чоловіків. У жінок поліморфізм *MTHFR* за алелем T був виявлений у 63 (63,0 %) спостереженнях: гомозиготний – у 18 (18,0 %), гетерозиготний – у 45 (45,0 %); серед чоловіків відповідно – у 31 (62,0 %), 11 (22,0 %), 21 (42,0 %) випадках.

Таблиця 1

**Визначення алелів гена метилентетрагідрофолатредуктази у крові обстежуваних**

Алель	Групи обстежуваних									
	I, n=50		Ia, n=50		II, n=50		Діти – I, n=50		Діти – II, n=50	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
T677T	10	20,0	11	22,0	8	16,0	11	22,0	9	18,0
C677T	22	44,0	21	42,0	23	46,0	21	42,0	24	48,4
C677C	18	36,0	18	36,0	19	38,0	18	36,0	20	40,0

У новонароджених поліморфізм *MTHFR* за алелем T був виявлений у 65 (65,0 %) спостереженнях: гомозиготний – у 20 (20,0 %), гетерозиготний – у 45 (45,0 %).

Вченими доведено, що метаболічну активність має похідне фолієвої кислоти – тетрагідрофолат (ТНФ), а не вона сама [1]. У нормі метилтетрагідрофолат (5-МТНФ) знаходиться в системному кровотоку організму людини, природних продуктах харчування. Специфічний фермент 5,10-метилентетрагідрофолатредуктаза (МТНФР) каталізує відновлення 5,10-метилентетрагідрофолату (МТНФ)

до 5-МТНФ. Поданий процес за умови приєднання вуглеводного залишку реалізується перетворенням амінокислоти гомоцистеїну в метіонін [2, 3]. За даними дослідників, призначення 5-МТНФ більшою мірою, ніж фолієва кислота, сприяє підвищенню фолатів у плазмі крові, незалежно від генотипу мутації 677C – T гена *MTHFR* [4, 5].

Характеристику алелів генів ферментів фолатного циклу у матері, вагітність у якій перебігала на фоні гестаційних ускладнень, членів її сім'ї подано в табл. 2 (приклад 1).

Таблиця 2

**Характеристика алелів генів ферментів фолатного циклу у матері, батька, трьох дітей**

Ген	Полі-морфізм	Батьки		Діти		
		Батько	Мати	1	2	3
MTHFR (ген метилентетрагідрофолатредуктази)	1298A>C	A/A	A/A	A/A	A/A	A/A
MTR (ген метіонінсинтази)	2756A>G	A/A	A/G	A/G	A/A	A/A

MTHFR (ген метилен-тетрагідрофолатредуктази)	677C>T	T/T	C/C	C/T	C/T	C/T
MTRR (ген редуктази метіонінсинтази)	66A>G	G/G	A/G	G/G	G/G	A/G

Лабораторно виявлено наявність поліморфних алелів генів ферментів фолатного циклу у батька (2 – гомозиготних), у матері (2 – гетерозиготних). Перебіг першої вагітності завершився спонтанним викиднем у 8 тижнів; другої – ускладнився: синдромом загрози раннього, пізнього викидня, дисфункцією плаценти, СЗРП, передчасними пологам у 32 тижні. У дитини виявлено три поліморфних гени: 1 – гомозиготний, 2 – гетерозиготних. Вагітність трети перебігала на фоні дисфункції плаценти. Пологи у термін. Дитина є носієм двох поліморфних генів: 1 – гомозиготний, 1 – гетерозиготний. Вагітність четверта була ускладнена дисфункцією плаценти. Пологи у термін. Дитина – носій двох гетерозиготних поліморфних генів.

Характеристику алелів генів ферментів фолатного циклу у матері, батька, двох дітей сім'ї, в

якій народилась дитина з ВВР (гідроцефалія, *spina bifida*) подано у табл. 3 (приклад 2).

Батько є носієм двох поліморфних генів (1 – гомозиготний, 1 – гетерозиготний), а матір – чотирьох (1 – гомозиготний, 3 – гетерозиготні), вміст фолієвої кислоти у крові – 3,1 нг/мл. Перша вагітність перебігала на фоні анемії I ступеня, передчасного часткового відшарування плаценти в терміні пологів. Дитина народилась масою тіла 4500 г з ВВР (гідроцефалія, *spina bifida*), які було діагностовано в терміні 6 тижнів вагітності. У дитини виявлено чотири поліморфних алелі генів (2 – гомозиготних, 2 – гетерозиготних). Друга вагітність перебігала на фоні анемії I ступеня. Пологи у термін, маса плода 3500 г. Дитина – носій трьох гетерозиготних алелів генів.

Таблиця 3

**Характеристика алелів генів ферментів фолатного циклу у матері, батька, двох дітей сім'ї, в якій народилась дитина з вродженими вадами розвитку (гідроцефалія, *spina bifida*)**

Ген	Поліморфізм	Батьки		Діти	
		Батько	Мати	1	2
<i>MTHFR</i> (ген метилентетрагідрофолатредуктази)	1298A>C	A/A	A/C	A/C	A/C
<i>MTR</i> (ген метіонінсинтази)	2756A>G	A/A	A/G	A/A	A/A
<i>MTHFR</i> (ген метилентетрагідрофолатредуктази)	677C>T	T/T	C/T	C/T	C/T
<i>MTRR</i> (ген редуктази метіонінсинтази)	66A>G	A/G	G/G	G/G	A/G

Характеристика алелів генів ферментів фолатного циклу у матері, батька, плода з ВВР централь-

ної нервової системи (гідроцефалія) подано у табл. 4 (приклад 3).

Таблиця 4

**Характеристика алелів генів ферментів фолатного циклу у матері, батька, плода з вродженою вадою розвитку центральної нервової системи (гідроцефалія)**

Ген	Поліморфізм	Батько	Мати
<i>MTHFR</i> (ген метилен-тетрагідрофолатредуктази)	1298A>C	A/C	C/C
<i>MTR</i> (ген метіонінсинтази)	2756A>G	G/G	A/A
<i>MTHFR</i> (ген метилен-тетрагідрофолатредуктази)	677C>T	C/T	C/T
<i>MTRR</i> (ген редуктази метіонінсинтази)	66A>G	A/A	G/G

Перша вагітність завершилась абортom за медичними показаннями з приводу вад розвитку центральної нервової системи у плода. Батько плода – носій трьох поліморфних алелів генів (1 – гомозиготний, 2 – гетерозиготні); мати – двох гомозиготних.

Клінічний перебіг вагітності мав достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) між групами в залежності від алгоритму ведення – запропонованого або стандартного (табл. 5).

Порівняльний аналіз клінічного перебігу вагіт-

ності за триместрами гестації між групами спостереження довів статистично достовірні відмінності. У жінок, які проходили запропоновану прекоцепційну підготовку, достовірно знижена частота синдрому загрози викидня у 5,2 разу, ретрохоріальної гематоми – у 7 разів. Анембріонія, гестаційний пієлонефрит, ВВР у плода, анемія вагітних, передчасні пологи, дисфункція плаценти за триместрами гестації в основній групі не спостерігались, що підтверджує ефективність проведеної підготовки.

Таблиця 5

**Клінічний перебіг вагітності у обстежуваних жінок, n=100**

Форма ускладнень	Група I, n=50		Група II, n=50	
	Абс.	%	Абс.	%
<b>Перший триместр</b>				
Синдром загрози викидня:	6	12,0	31	62,0*
раннього	6	12,0	24	48,0*
пізнього	-	-	7	14,0*
Ретрохоріальна гематома	2	4,0	14	28,0*
Аборт, що не відбувся	-	-	2	4,0*
Анембріонія	-	-	1	2,0*
Ранній токсикоз	5	10,0	30	60,0*
Гестаційний пієлонефрит	-	-	2	4,0*
Анемія вагітних	-	-	29	58,0*
<b>Другий триместр</b>				
Синдром загрози викидня	3	6,0	26	52,0*
Передчасні прологи	-	-	2	4,0*
Дисфункція плаценти	-	-	27	54,0*
Плацентарна недостатність і синдром затримки росту плода	-	-	2	4,0*
Передчасне відшарування плаценти	-	-	14	28,0*
Антенатальна загибель плода	-	-	1	2,0*
Вроджені вади розвитку у плода	-	-	1	2,0*
Анемія	-	-	38	76,0*
Гестаційний пієлонефрит	-	-	6	12,0*
<b>Третій триместр</b>				
Дисфункція плаценти	-	-	29	58,0*
Плацентарна недостатність і синдром затримки росту плода	-	-	2	4,0*
Передчасне відшарування плаценти	-	-	14	28,0*
Передчасні пологи	-	-	1	2,0*
Преeklampsія	-	-	30	60,0*
Гестаційний пієлонефрит	-	-	7	14,0*
Анемія	-	-	38	76,0*
<b>Післяпологовий період</b>				
Анемія	-	-	38	76,0*

Примітка. \* – статистично достовірний результат щодо I групи жінок ( $p < 0,05$ ).

## ВИСНОВКИ

Наявність поліморфних алелів генів ферментів фолатного циклу є фактором ризику виникнення захворювань серцево-судинної, гепатобіліарної, сечовивідної, генеративної систем, порушень репродуктивної функції (гестаційних ускладнень, у тому числі невиношування вагітності (ранній, пізній викидень), затримки росту плода, ВВР) підтверджує доцільність визначення персоналізованого алгоритму прекоцепційної підготовки до вагітності та проведення персоналізованої профілактики гестаційних ускладнень, захворювань у дітей.

Прекоцепційна підготовка до вагітності показана 100 % жінок і чоловіків за 3–4 міс. до запліднення, її алгоритм має бути персоналізованим за результатами спадкової схильності, у тому числі, до порушень фолатного циклу, шляхом визначення алелів генів ферментів фолатного циклу в біологічному матеріалі організмів жінок і чоловіків.

Визначення алелів генів ферментів фолатного циклу в біологічному матеріалі новонароджених, складання «Паспорта здоров'я новонародженої дитини» сприяє запобіганню виникненню захворювань у подальшому шляхом застосування алгоритму прогнозування здоров'я, персоналізованих профілактичних заходів.

Носіям поліморфних алелів генів ферментів фолатного циклу рекомендовано: активний спосіб життя, у тому числі плавання; психоемоційний спокій, автотренінг; раціональне харчування із переважанням продуктів рослинного походження, морепродуктів; двічі на рік та за показаннями приймати фолатвмісні (метафолін) препарати та незамінні амінокислоти. Категорично забороняється вживати каву, особливо розчинну, жирні продукти, палити. Порушення метаболічних процесів у організмі реалізується високим вмістом амінокислоти гомоцистеїну, яка провокує ендотеліальну дисфункцію, спазм судин, тромбоз, інсульт тощо.

**Перспективами подальших розробок** буде визначення вмісту фолатів у еритроцитах крові матері, новонародженої дитини.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Взаимосвязь показателей гомоцистеина и генетических полиморфизмов, обуславливающих нарушения обмена фолатов, у здорового населения / Е. Р. Кулюцина, И. П. Татарченко, О. А. Левашова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – № 2. – С. 82–87.
2. Керкешко Г. О. Роль активного витамина В12 (холотранскобаламина) в формировании анемии

беременных / Г. О. Керкешко, В. В. Дорофейков, Н. А. Патрухина, Е. В. Мозговая // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – № 5. – С. 96–105.

3. Ковалев В. В. Молекулярно-генетические факторы неразвивающейся беременности с неустановленной этиологией / В. В. Ковалев, Н. Н. Потапов // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 35–39.
4. Медведев Д. В. Молекулярные механизмы токсического действия гомоцистеина / Д. В. Медведев, В. И. Звягина // Кардиологический вестник. – 2017. – № 1. – С. 52–57.
5. Оптимизация прегравидарной подготовки у пациенток с акушерскими потерями в анамнезе / Л. С. Логутова, Т. С. Будыкина, А. П. Мельников [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – № 2. – С. 74–77.

## REFERENSES

1. Kerkeshko G. O., Dorofeykov V. V., Patrukhina N. A., Mozgovaya Ye. V. The role of active vitamin B12 (holotranscobalamin) in the formation of pregnant anemia. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2015. (5): 96–105. Russian.
2. Kovalev V. V., Potapov N. N. Molecular genetic factors of a non-developing pregnancy with an unidentified etiology. *Ural Medical Journal*. 2016. (2): 35–39. Russian.
3. Kulyutsina E. R., Tatarchenko I. P., Levashova O. A. Interconnection of homocysteine indicators and genetic polymorphisms causing folate metabolism disorders in a healthy population. *Clinical laboratory diagnostics*. 2017. (2): 82–87. Russian.
4. Logutova L. S., Budykina T. S., A. P. Melnikov A. P. Optimization of pregravid preparation in patients with obstetric losses in history. *Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2017. (2): 74–77. Russian.
5. Medvedev D.V., Zvyagina V.I. Molecular mechanisms of homocysteine toxic action. *Cardiological Bulletin*. 2017. (1): 52–57. Russian.

Це подання раніше не було опубліковане і не надсилалося до розгляду редакціями інших журналів.

У статті конфлікт інтересів відсутній.

## РЕЗЮМЕ

### ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К НАРУШЕНИЯМ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА

МИЩЕНКО В. П., РУДЕНКО И.В.

*Наследственная предрасположенность является фактором риска возникновения заболеваний челове-*

ка в разном возрасте, в том числе в эмбриональном, фетальном периодах. Одним из показателей наследственной предрасположенности может быть наличие полиморфных аллелей генов ферментов фолатного цикла. **Цель:** разработать алгоритм предупреждения гестационных осложнений, заболеваний новорожденных путем определения аллелей генов ферментов фолатного цикла организмов биологических родителей, новорожденного и применения персонафицированных профилактических мероприятий. **Материалы и методы.** Обследовано 100 женщин и 50 мужчин репродуктивного возраста. Обследуемые группы I и группы Ia прошли предложенную прекоцепционную подготовку. Также обследовано 100 новорожденных детей от женщин обеих групп. Изучены аллели генов ферментов фолатного цикла членов 20 семей, у женщин которых беременность протекала на фоне дисфункции плаценты, преждевременной отслойки плаценты, синдрома задержки роста плода, врожденных пороков развития плода. **Результаты и их обсуждение.** У женщин полиморфизм метилентетрагидрофалатредуктазы по аллелю T был обнаружен в 63 (63,0 %) наблюдений: гомозиготный – в 18 (18,0 %), гетерозиготный – в 45 (45,0 %); среди мужчин соответственно – в 31 (62,0 %), 11 (22,0 %), 21 (42,0 %) случаях. У новорожденных полиморфизм метилентетрагидрофалатредуктазы по аллелю T был обнаружен в 65 (65,0 %) наблюдений: гомозиготный – в 20 (20,0 %), гетерозиготный – в 45 (45,0 %). У женщин, которые проходили предложенную прекоцепционную подготовку, достоверно снижена частота синдрома угрозы выкидыша в 5,2 раза, ретрохориальной гематомы – в 7 раз. Анэмбриония, гестационный пиелонефрит, врожденные пороки развития у плода, анемия беременных, преждевременные роды, дисфункция плаценты по триместрам гестации в основной группе не наблюдались, что подтверждает эффективность проведенной подготовки. **Выводы.** Наличие полиморфных аллелей генов ферментов фолатного цикла является фактором риска возникновения заболеваний сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной, генеративной систем, нарушений репродуктивной функции, подтверждает целесообразность определения персонафицированного алгоритма прекоцепционной подготовки к беременности и проведения персонафицированной профилактики гестационных осложнений, заболеваний у детей.

**Ключевые слова:** гестационные осложнения, аллели генов ферментов фолатного цикла, прекоцепционная подготовка.

## SUMMARY

### THE PRACTICAL IMPORTANCE OF LABORATORY TEST FOR HEREDITARY PREDISPOSITION TO THE FOLATE CYCLE VIOLATIONS

MISHCHENKO V. P., RUDENKO I.V.

*Hereditary predisposition is a risk factor for human diseases at different age, including embryonic and fetal periods. One of the indicators of hereditary predisposition may be the presence of polymorphic alleles of the folate cycle enzymes genes. **Objective:** to develop an algorithm for the prevention of gestational complications, diseases of the newborn by determining the alleles of the folate cycle enzymes genes of biological parents' organisms, the newborn, and the use of personalized preventive measures. **Materials and methods.** 100 women and 50 men of the reproductive age have been examined. Group I and Group Ia underwent the proposed preconception preparation. 100 newborns from women of both groups have been examined. The folate cycle enzymes genes alleles were studied in people of 20 families, the women of which had pregnancy with placental dysfunction, premature detachment of the placenta, the fetal growth retardation syndrome, congenital malformations of the fetus. **Results and its discussion.** Among women, methylenetetrahydrofolatereductase polymorphism on T allele was detected in 63 (63.0 %) cases: homozygous – in 18 (18.0 %), heterozygous – in 45 (45.0 %); among men correspondingly – in 31 (62.0 %), 11 (22.0 %), 21 (42.0 %) cases. Among newborns, methylenetetrahydrofolatereductase polymorphism on T allele was detected in 65 (65.0 %) cases: homozygous – in 20 (20.0 %), heterozygous – in 45 (45.0 %). The women who underwent the proposed preconception preparation had the significantly reduced 5.2 times frequency of miscarriage threat syndrome, subchorionic hematoma – 7 times. Anembryonic gestation, gestational pyelonephritis, congenital malformations of the fetus, anemia of pregnant women, premature labor, placental dysfunction by the gestation trimesters in the main group were not observed, which confirms the effectiveness of the preparation. **Conclusion.** The presence of polymorphic alleles of the folate cycle enzymes genes is a risk factor for diseases of the cardiovascular, digestive, urinary, reproductive systems, reproductive disorders, confirms a necessity in a personalized algorithm for preconception preparation and personalized prevention of gestational complications, diseases in children.*

**Key words:** gestational complications, alleles of folate cycle enzymes genes, preconception preparation.