

Прегравідарна підготовка жінок із ранніми втратами вагітності та аденоміозом з урахуванням поліморфізму генів фолатного циклу

О. В. Трохимович, О. Ю. Борисюк, Г. В. Чубей, М. В. Зінченко

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Поліморфізм генів фолатного циклу (метилентетрагідрофолатредуктази – MTHFR, метіонінсинтазиредуктази – MTRR та метіонінсинтази – MTR) і пов'язані з цим гіпергомоцистеїнемія та фолатодефіцит відіграє важливу роль серед численних генетичних причин втрати вагітності у ранні терміни.

Результати досліджень вивчення впливу поліморфних варіантів генів фолатного циклу у жінок з втратами вагітності досить суперечливі. На сьогодні доведено, що призначення препаратів фолієвої кислоти або у комплексі з іншими вітамінами та мікроелементами на етапі підготовки до вагітності та під час її виношування знижує ризик невиношування та втрати вагітності, є важливою профілактикою вад розвитку нервової системи плода та розладів аутистичного спектра у новонароджених і дітей.

Аденоміоз залишається надзвичайно складною та актуальною проблемою акушерства та гінекології, оскільки сьогодні з'явилися переконливі докази негативного впливу аденоміозу як на фертильність, так і на перебіг й результати вагітності.

Мета дослідження: вивчення поширеності поліморфізму генів фолатного циклу та оцінювання ефективності застосування у прегравідарній підготовці вітамінно-мінерального комплексу з урахуванням генетичних особливостей метаболізму фолатів у жінок із ранньою втратою вагітності (РВВ) та аденоміозом.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати обстеження на етапі прегравідарної підготовки 40 жінок із ранніми втратами вагітності – РВВ (5–13 тиж гестації) та аденоміозом, які увійшли до основної групи, та 34 жінок з аденоміозом без випадків РВВ в анамнезі (контрольна група).

Результати. У 73,5% жінок контрольної групи превалював генотип C/C гена MTHFR 677 C>T, у жінок з РВВ та аденоміозом (основна група) виявлено достовірне підвищення частоти (50%) гетерозиготного поліморфізму за алелем C/T гена MTHFR 677 – зниження частоти виявлення нейтрального алеля A/A і підвищення частоти (80%) поліморфізму алелів гена MTHFR 1298 (A/C та C/C). У жінок з РВВ та аденоміозом виявили суттєве збільшення вмісту гомоцистеїну ($12,8 \pm 2,3$ мкмоль/л) та дефіцит фолієвої кислоти ($5,0 \pm 0,9$ нг/мл) у сироватці крові порівняно з референтними значеннями.

Висновки. Застосування вітамінно-мінерального комплексу, що містить бетаїн (200 мг), цистин (200 мг), цинк (10 мг), ніацин (16 мг), фолієву кислоту (у формі 5-MTHF-глюкозаміну – 400 мкг), вітамін B₁₂ (у формі метилкобаламіну – 2,5 мкг), вітамін B₆ (1,4 мг) і рибофлавін (1,4 мг), по 1 таблетці 1–2 рази на день протягом 3 міс з метою прегравідарної підготовки жінок сприяло достовірному зниженню концентрації гомоцистеїну, нормалізації концентрації фолієвої кислоти. Це створювало сприятливі умови для виношування вагітності та зниження ризику можливих акушерських ускладнень.

Ключові слова: прегравідарна підготовка, рання втрата вагітності, гени фолатного циклу, гомоцистеїн, аденоміоз, вітамінно-мінеральний комплекс.

Pre-pregnancy training of women with early pregnancy loss and adenomyosis, taking into account folate cycle gene polymorphisms

O. V. Trokhymovych, O. Yu. Borysyuk, G. V. Chubei, M. V. Zinchenko

Polymorphisms in folate cycle genes (methylene tetrahydrofolate reductase – MTHFR, methionine synthase reductase – MTRR and methionine synthase – MTR) and associated hyperhomocysteinemia and folate deficiency play an important role among multiple genetic causes early pregnancy loss.

The results of studies examining the influence of polymorphic variants of the folate cycle genes in women with pregnancy losses are quite contradictory. It has been proven that prescribing folic acid preparations or in combination with other vitamins and trace elements at the stage of preparation for pregnancy and during pregnancy significantly reduces the risk of miscarriage and pregnancy loss, is an important prevention of defects in the development of the nervous system of the fetus and disorders of the autistic spectrum in newborns and children.

Adenomyosis remains a complex and urgent problem in obstetrics and gynecology, as today there is convincing evidence of the negative impact of adenomyosis both on fertility and on the course and outcomes of pregnancy.

The objective: to study the prevalence of folate cycle gene polymorphisms and to assess the effectiveness of vitamin-mineral complex use in the pre-gravid preparation taking into account the genetic peculiarities of folate metabolism in women with early pregnancy loss (EPL) and adenomyosis.

Materials and methods. Data from the examination at the stage of pre-gravid preparation of 40 women with early pregnancy loss – EPL (5–13 weeks of gestation) and adenomyosis, which were included in the main group, and 34 women with adenomyosis without a history of EPL (control group) were analyzed.

Results. In 73,5% of women of the control group, the C/C genotype of the MTHFR 677 C>T gene prevailed, in women with EPL and adenomyosis, a significant increase in the frequency (50%) of the heterozygous polymorphism for this C/T allele of the MTHFR 677 gene and a decrease in the frequency of detection of neutral A/A allele and increased frequency (80%) of MTHFR 1298 gene allele polymorphism (A/C and C/C). In women with EPL and adenomyosis, a significant increase in homocysteine ($12,8 \pm 2,3 \mu\text{mol/l}$) and a deficiency of folic acid ($5,0 \pm 0,9 \text{ ng/ml}$) in blood serum compared to reference values were found.

Conclusions. The use of vitamin-mineral complex, which includes betaine (200 mg), cystine (200 mg), zinc (10 mg), niacin (16 mg), folic acid (in the form of 5-MTHF-glucosamin – 400 mcg), vitamin B₁₂ (in the form of methylcobalamin – 2.5 mcg), vitamin B₆ (1.4 mg) and riboflavin (1.4 mg), 1 tablet 1-2 times a day for 3 months for the pre-gravid preparation led to significant decrease of homocysteine concentration, normalization of folic acid concentration. This formed favorable conditions for pregnancy course and for risk reduction of possible obstetrical complications.

Keywords: pre-gravid preparation, early pregnancy loss, folate cycle gene polymorphisms, homocysteine, adenomyosis, vitamin-mineral complex.

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, проблема ранньої втрати вагітності (РВВ) залишається дуже актуальною [1–5]. Провідною причиною РВВ є різні генетичні фактори: у терміні до 7 тиж гестації 65–70% загиблих ембріонів мають хромосомні аберації, 12–17 тиж – 15–20% [6].

Відповідно до літературних даних, поліморфізм генів фолатного циклу (метилентетрагідрофолатредуктази – MTHFR, метіонінсинтазиредуктази – MTRR та метіонінсинтази – MTR) справляє багатогранний вплив на перебіг гестації, внутрішньоутробний розвиток плода, результати вагітності [7, 8]. Генетично детерміноване порушення фолатного обміну асоціюється з розвитком гіпергомоцистеїнемії, яка відіграє важливу роль серед численних генетичних причин втрати вагітності у різні терміни гестації [9, 10].

Гіпергомоцистеїнемія, що триває протягом всієї вагітності, справляє безумовний токсичний вплив на судинну стінку, що супроводжується підвищеним ризиком тромбоемболії та розвитку відповідних гестаційних ускладнень [11–13]. Крім того, низка досліджень засвідчила наявність асоціації між поліморфізмом генів фолатного циклу та підвищенням ризику виникнення таких хромосомних аномалій, як синдроми Дауна й Едвардса [14].

Слід зазначити, що результати досліджень щодо вивчення впливу поліморфних варіантів фолатного циклу у жінок з РВВ неуточненого генезу є досить суперечливими, але доведено, що призначення фолатів у формі монотерапії або у комплексі з іншими вітамінами та мікроелементами на етапі підготовки до вагітності та під час виношування значно знижує ризик невиношування та втрати вагітності, а отже, є важливою профілактикою вад розвитку нервової системи плода та розладів аутистичного спектра у новонароджених і дітей [15–18].

Поряд із цим, аденоміоз також залишається надзвичайно складною та актуальною проблемою акушерства та гінекології, оскільки сьогодні з'явилися переконливі докази негативного впливу аденоміозу як на фертильність, так і на перебіг і результати вагітності [19–23].

Мета-аналіз P. Vercellini систематичних оглядів, що були опубліковані за останні 5 років, щодо наявності причинно-наслідкового зв'язку аденоміозу з репродуктивними та акушерськими результатами засвідчив, що у жінок з аденоміозом спостерігалось зниження частоти настання вагітності та живонародження, підвищення частоти викиднів незалежно від шляху настання вагітності (спонтанна або з використанням допоміжних репродуктивних технологій – ДРТ) [24]. Як встановлено дослідженнями, частота викиднів у жінок

з аденоміозом після застосування ДРТ становила 31%, у здорових жінок – 14,1% (відносний ризик (ВР) – 2,12, 95% довірчий інтервал (ДІ): 1,20–3,75) [25].

Літературні джерела також містять інформацію про те, що у жінок з ендометріозом та репродуктивною дисфункцією спостерігається поліморфізм генів фолатного обміну та порушення метаболізму фолатів [11].

Усе це свідчить про необхідність прегравідарної підготовки цієї категорії жінок щодо створення сприятливих умов для виношування вагітності та запобігання репродуктивним втратам.

На сьогодні у розвитку гіпергомоцистеїнемії значущу роль відводять харчовим факторам. З огляду на це нашу увагу привернув вітамінно-мінеральний комплекс Імпріл, який тривалий час застосовується в Україні у різних галузях медицини. Імпріл є дієтичною добавкою, 1 таблетка якої містить бетаїн (200 мг), цистин (200 мг), цинк (10 мг), ніацин (16 мг), фолієву кислоту (у формі 5-MTHF-глюкозаміну – 400 мкг), вітамін B₁₂ (у формі метилкобаламіну – 2,5 мкг), вітамін B₆ (1,4 мг) і рибофлавін (1,4 мг).

Відповідно до даних літератури, досить частими причинами гіпергомоцистеїнемії є авітамінозні стани, оскільки нестача вітамінів групи В може призводити до порушення метаболізму гомоцистеїну. Фолієва кислота (фолат) є безпосереднім донором метильних груп, необхідних для перетворення гомоцистеїну у метіонін, при цьому вітаміни B₆ та B₁₂ функціонують як кофактори. Як засвідчили дослідження, призначення фолатів, вітамінів B₆ та B₁₂ може сприяти значному покращенню метаболізму гомоцистеїну, зниженню концентрацій гомоцистеїну у сироватці крові [26].

Мета-аналіз рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень засвідчив, що щоденне вживання бетаїну є ефективним засобом для боротьби з гіпергомоцистеїнемією, оскільки він здатний сприяти зниженню концентрації гомоцистеїну у плазмі на 5–20% [27]. Поряд із цим, існують переконливі докази того, що додавання у їжу дієтичних добавок, які містять цистин та цистеїн, також справляє гіпогомоцистеїнемічний ефект [28–30].

Ніацин, який входить до складу Імприлу, здатний позитивно впливати на ліпідний спектр крові за рахунок зниження рівнів холестерину, ЛПНЩ, а відтак – покращувати її реологічні властивості, що є важливим за наявності гіпергомоцистеїнемії [31]. Вітамін B₂ та цинк чинять антиоксидантну дію, захищають структури клітин від оксидного пошкодження, що є необхідним для нормальної фертильності та репродукції [32, 33].

Мета дослідження: вивчення поширеності поліморфізму генів фолатного циклу та оцінювання ефективності застосування у прегравідарній підготовці ві-

тамінно-мінерального комплексу Імпріл з урахуванням генетичних особливостей метаболізму фолатів у жінок із РВВ та аденomioзом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано дані обстеження на етапі прегравідарної підготовки 40 жінок із РВВ (5–13 тиж гестації) та аденomioзом, що увійшли до основної групи, а також 34 жінок з аденomioзом без випадків РВВ в анамнезі (контрольна група). Дослідження проведено у відділенні медичних проблем планування сім'ї ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України».

Усім обстеженим жінкам виконано дослідження поліморфізмів генів фолатного циклу (*MTHFR 677 C>T*, *MTHFR 1298 A>C*; *MTRR 66 A>G*), а також вмісту фолієвої кислоти та гомоцистеїну у сироватці крові. Дослідження поліморфізмів генів фолатного циклу проводили до початку прегравідарної підготовки. Визначення концентрації гомоцистеїну та фолієвої кислоти виконували двічі з інтервалом у 3 міс (до початку дослідження та у динаміці прегравідарної підготовки).

Матеріалом для аналізу слугували зразки венозної крові, отримані шляхом пункції ліктьової вени, вміщені в одноразові пластикові пробірки із консервантом. У якості консерванту використовували 2,5% розчин ЕДТА (співвідношення 1 : 10).

Поліморфні варіанти генів *MTHFR (C677T)*, *MTHFR (A1298C)*, *MTRR (A66G)* аналізували, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) з подальшою візуалізацією у 2% агарозному гелі.

Концентрацію гомоцистеїну та фолієвої кислоти у сироватці крові визначали методом хемілюмінесцентного імуноаналізу.

Референтні значення гомоцистеїну для жінок до вагітності становили 3,7–11,0 мкмоль/л у венозній крові. Рівень гомоцистеїну 11–14 мкмоль/л оцінювали як помірний ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ), 15–29 мкмоль/л – як високий ризик, >29 – як дуже високий ризик. Референтні значення гомоцистеїну для вагітних: I триместр – < 5,6 мкмоль/л, II триместр – <4,3 мкмоль/л, III триместр – <3,3 мкмоль/л.

Референтні значення фолієвої кислоти становили > 5,38 нг/мл у венозній крові. Рівень фолієвої кислоти 3,38–5,38 нг/мл оцінювали як помірний дефіцит, а 0,38–3,37 нг/мл – як виражений дефіцит.

На прегравідарному етапі жінкам призначали дидрогестерон у дозі 20 мг на день з 16-го по 25-й день менструального циклу та вітамінно-мінеральний комплекс Імпріл по 1 таблетці 1–2 рази на день протягом 3 міс.

Отримані результати статистично обробляли за допомогою програм «Excel» v.6.0. та «STATISTICA v.5.5a» (StatSoft Inc., США). За достовірність різниці брали рівень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок основної групи становив $35,2 \pm 0,5$ року, а контрольної групи – $32,5 \pm 0,4$ року, тобто за віком групи були зіставні ($p > 0,05$). У 25 (32,9%)

жінок основної групи в анамнезі зареєстровано дві та більше спонтанні втрати вагітності.

Гестаційний вік загибелі ембріонів/плодів в основній групі – 5–11 тиж, що у середньому становило $8,5 \pm 1,3$ тижня. У контрольній групі у 9 (28,1%) жінок відзначали первинну безплідність, а у 5 (15,6%) жінок – вторинну безплідність після артифіційного переривання вагітності, з приводу чого проводили відповідне обстеження та лікування.

Результати аналізу частоти розподілу алелів генів за дослідженими поліморфними варіантами генів *MTHFR 677 C>T*, *MTHFR 1298 A>C* та *MTRR 66 A>G* у жінок представлені у табл. 1.

Як видно з табл. 1, у жінок контрольної групи перевалював генотип *C/C* гена *MTHFR 677 C>T*, на противагу цьому у жінок основної групи виявлено достовірне підвищення частоти гетерозиготного поліморфізму за алелем *C/T* гена *MTHFR 677* порівняно з контрольною групою жінок. Також у жінок основної групи було виявлено зниження частоти виявлення нейтрального алеля *A/A* і підвищення частоти поліморфізму алелів гена *MTHFR 1298 (A/C та C/C)*.

Статистично достовірних відмінностей за частотою варіантів алелів гена *MTRR 66 A>G* у жінок основної та контрольної груп отримати не вдалося, але у майже половини обстежених спостерігалась нейтральність цього гена.

Біохімічні дослідження крові жінок основної групи виявили суттєве (порівняно з референтними значеннями) підвищення концентрації гомоцистеїну та дефіцит фолієвої кислоти у сироватці крові (табл. 2). У жінок контрольної групи аналогічні показники знаходились у межах норми. Відтак, середній показник концентрації гомоцистеїну у сироватці крові жінок основної групи становив $12,8 \pm 2,3$ мкмоль/л, що достовірно перевищило показник контрольної групи – $8,6 \pm 1,3$ мкмоль/л (референтне значення лабораторії < 11,0 мкмоль/л).

Середній показник фолієвої кислоти у сироватці крові у жінок основної групи становив $5,0 \pm 0,9$ нг/мл, контрольної групи – $5,60 \pm 1,1$ нг/мл (референтне значення лабораторії > 5,38 нг/мл).

Отже, хоча ферментативна активність *MTHFR* не була виявлена, генні тести алелів та біохімічні дослідження

Таблиця 1

Частота алелів та генотипів поліморфізмів генів фолатного циклу в обстежених жінок, n (%)

Ген (поліморфізм)	Генотип (алель)	Основна група, n=40	Контрольна група, n=34
<i>MTHFR 677 C>T</i>	C/C	18 (45,0) *	25 (73,5)
	C/T	20 (50,0) *	8 (23,5)
	T/T	2 (5,0)	1 (3,0)
<i>MTHFR 1298 A>C</i>	A/A	8 (20,0) *	17 (50,0)
	A/C	28 (70,0) *	16 (47,1)
<i>MTRR 66 A>G</i>	C/C	4 (10,0)	1 (2,9)
	A/A	22 (55,0)	20 (58,8)
	A/G	12 (30,0)	9 (26,5)
	G/G	6 (15,0)	5 (14,7)

Примітка. * – Різниця достовірна порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$.

Таблиця 2

Концентрації гомоцистеїну та фолієвої кислоти у сироватці крові обстежених жінок до проведення та через 3 міс після прегравідарної підготовки

Показник	Основна група, n=40		Контрольна група, n=34	
	До	Після	До	Після
Гомоцистеїн, мкмоль/л	12,8±2,3*	6,9±1,8**	8,6±1,3	6,7±0,8
Фолієва кислота, нг/мл	5,0±0,9	6,3±1,3	5,60±1,1	6,8±1,5

Примітки: * – різниця достовірна порівняно з показником контрольної групи, $p < 0,05$; ** – різниця достовірна щодо показника до проведення прегравідарної підготовки, $p < 0,05$.

дження у пацієнок переконливо свідчили про порушення метаболізму фолієвої кислоти та гомоцистеїну, що могло бути пов'язане з мутаціями у гені *MTHFR*.

Кореляційний аналіз взаємозв'язку поліморфізму гена *MTHFR* з концентрацією гомоцистеїну та фолієвої кислоти у крові виявив тенденцію до асоціації алеля *MTHFR 677 T/T* з підвищенням вмісту гомоцистеїну у сироватці крові жінок основної групи. Однак суттєвих відмінностей між групами не виявлено. Можливо, це пов'язано з нечисленністю виконаних досліджень та потребує їхнього подальшого продовження.

Як зазначалось вище, з метою проведення прегравідарної підготовки жінкам призначали дидрогестерон у дозі 20 мг на день з 16-го по 25-й день менструального циклу та вітамінно-мінеральний комплекс Імприл по 1 таблетці 1–2 рази на день протягом 3 міс. Дози Імприлу залежали від вираженості гіпергомоцистеїнемії та фолатодфіциту. Усі жінки вживали Імприл протягом 3 міс прегравідарної підготовки, а у випадку настання вагітності – вживання продовжували далі. Переносимість Імприлу у всіх жінок була задовільною. Випадків відмови від його використання або перерв у зв'язку з погіршенням самопочуття не було.

Після проведення прегравідарної підготовки протягом 3 міс, як свідчать результати табл. 2, відзначено достовірне зниження концентрації гомоцистеїну у жінок основної групи та групи контролю, що становило $6,9 \pm 1,8$ мкмоль/л та $6,7 \pm 0,8$ мкмоль/л відповідно.

Відомості про авторів

Трохимович Ольга Віталіївна – д-р мед. наук, завідувачка, відділення медичних проблем планування сім'ї, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (099) 411-22-00. E-mail: o.trokhymovych@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7423-5281

Борисюк Олег Юрійович – канд. мед. наук, ст. наук. співроб., відділення медичних та психосоціальних проблем здоров'я сім'ї, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 351-19-74. E-mail: olbory63@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0324-4866

Чубей Галина Валеріївна – канд. мед. наук, ст. наук. співроб., відділення медичних проблем планування сім'ї, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (097) 499-06-86. E-mail: chubey.galina@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5425-6739

Зінченко Максим Вікторович – акушер-гінеколог, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (095) 692-08-22. E-mail: m.v.zinchenko@hotmail.com

ORCID: 0009-0000-4542-7372

Також відзначено підвищення рівня фолієвої кислоти в крові жінок обох груп, але в межах статистичної похибки. Середній показник фолієвої кислоти після лікування у сироватці крові жінок основної групи становив $6,3 \pm 1,3$ нг/мл, контрольної групи – $6,8 \pm 1,5$ нг/мл.

Отже, отримані результати обстеження жінок у динаміці лікування засвідчили ефективність застосування вітамінно-мінерального комплексу Імприл для зниження концентрацій гомоцистеїну та покращення фолатного статусу, що узгоджується з літературними даними [26–33].

За даними проспективного дослідження було встановлено, що у 34 (85%) жінок основної групи та у 30 (88,0%) жінок контрольної групи настала очікувана вагітність, яка завершилась пологами у 31 (77,5%) жінки основної та у 28 (82,3%) жінок контрольної групи, ранньою втратою завершилась вагітність у 3 (7,5%) жінок основної групи та у 2 (5,9%) жінок контрольної групи.

Отже, запропонована прегравідарна підготовка з урахуванням особливостей поліморфізму генів фолатного циклу та його обміну у жінок з РВВ та аденоміозом є ефективною, оскільки створює сприятливі умови для виношування вагітності та знижує частоту втрат вагітності.

ВИСНОВКИ

1. У жінок з ранньою втратою вагітності та аденоміозом на тлі поліморфізму генів фолатного циклу спостерігається підвищення концентрацій гомоцистеїну та дефіцит фолатів, що може несприятливо впливати на репродуктивне здоров'я та перебіг вагітності.

2. На етапі прегравідарної підготовки жінкам з ранньою втратою вагітності слід рекомендувати дослідження концентрацій гомоцистеїну та фолієвої кислоти.

3. Призначення вітамінно-мінерального комплексу Імприл протягом 3 міс дає змогу достовірно знизити концентрацію гомоцистеїну, нормалізувати рівень фолієвої кислоти, а відтак – знизити ризик можливих акушерських ускладнень.

4. З метою запобігання ускладненню перебігу вагітності та репродуктивним втратам лікування вітамінно-мінеральним комплексом Імприл має бути продовжено протягом усієї вагітності.

Information about the authors

Trokhymovych Olha V. – MD, PhD, DSc, Head of Department of Medical Problems of Family Planning, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukiyanova NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (099) 411-22-00. *E-mail: o.trokhymovych@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7423-5281

Borysiuk Oleg Yu. – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Medical and Psychosocial Problems of Family Health, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukiyanova NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 351-19-74. *E-mail: olbory63@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0324-4866

Chubei Galyna V. – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Medical Problem of Family Planning, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukiyanova NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (097) 499-06-86. *E-mail: chubey.galina@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5425-6739

Zinchenko Maxim V. – MD, Obstetrician-Gynecologist, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukiyanova NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (095) 692-08-22. *E-mail: m.v.zinchenko@hotmail.com*

ORCID: 0009-0000-4542-7372

ПОСИЛАННЯ

1. Trokhymovych OV, Borysiuk OY, Chubey GV. Early pregnancy loss: current state of the problem. Part 1: Terminology and definitions. *Health Ukr.* 2021;44(3):14-7.
2. Shurpyak SO, Pirogova V. Sporadic and habitual miscarriage - modern world approaches to diagnosis and treatment (systematic review). *Health Woman.* 2017;126(10):122-7.
3. Solovey VM. Prediction of perinatal complications in women with miscarriage in early gestation (literature review). *Clin Experimental Pathol.* 2021;20(3):96-105. doi: 10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021.14.
4. Gychka NM. Peculiarities of pregnancy, childbirth, fetal and neonatal status in women with a history of miscarriage (Retrospective analysis). *Health Woman.* 2019;3:44-8. doi: 10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021.14.
5. Bulavenko OV, Muntyan AA. Clinical and anamnestic features of the course of pregnancy in women with a history of habitual miscarriage. *East Eur Sci J.* 2017;23(7):50-4.
6. Barnhart KT. Early pregnancy failure: beware of the pitfalls of modern management. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1061-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.018.
7. Wu H, Zhu P, Geng X, Liu Z, Cui L, Gao Z, et al. Genetic polymorphism of MTHFR C677T with preterm birth and low birth weight susceptibility: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(5):1105-18. doi: 10.1007/s00404-017-4322-z.
8. Huang LL, Tong JR, Huang Y, Wei YN, Chen HF, Chen Y, et al. Association of MTHFR gene C677T polymorphism with pregnancy outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(1):166-71. doi: 10.26355/eurrev_202301_30868.
9. Jiang C, Yin N, Zhao Z, Wu D, Wang Y, Li H, et al. Lack of Association Between MTHFR, MTR, MTRR, and TCN2 Genes and Nonsyndromic CL±P in a Chinese Population: Case-Control Study and Meta-Analysis. *Cleft Palate Craniofac J.* 2015;52(5):579-87. doi: 10.1597/14.067.
10. Rossokha Z. Correction of folate metabolism disorders in women with reproductive disorders: in search of a golden mean. *Health Ukr.* 2016;22(2):39.
11. Guedes T, Santos AA, Vieira-Neto FH, Bianco B, Barbosa CP, Christofolini DM. Folate metabolism abnormalities in infertile patients with endometriosis. *Biomark Med.* 2022;16(7):549-57. doi: 10.2217/bmm-2021-0076.
12. Steluti J, Carvalho AM, Carioca AAF, Miranda A, Gattás GJF, Fisberg RM, et al. Genetic Variants Involved in One-Carbon Metabolism: Polymorphism Frequencies and Differences in Homocysteine Concentrations in the Folic Acid Fortification Era. *Nutrients.* 2017;9(6):539. doi: 10.3390/nu9060539.
13. Zhabchenko IA. Habitual miscarriage: what to do and what not to do. *Health Ukr.* 2017;27(3):10-1.
14. Liao Y-P, Bao M-S, Liu C-Q, Liu H, Zhang D. Folate gene polymorphism and the risk of Down syndrome pregnancies in young Chinese Women. 2010;32(5):461-6. doi: 10.3724/sp.j.1005.2010.00461.
15. Xu Y, Ban Y, Ran L, Yu Y, Zhai S, Sun Z, et al. Relationship between unexplained recurrent pregnancy loss and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. *Fertil Steril.* 2019;111(3):597-603. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.011.
16. Wang G, Lin Z, Wang X, Sun Q, Xun Z, Xing B, et al. The association between 5, 10 - methylenetetrahydrofolate reductase and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss in China: A Meta-analysis. *Med (Baltimore).* 2021;100(17):e25487. doi: 10.1097/MD.00000000000025487.
17. Gerzanich SO, Mulesa O. Algorithm for predicting miscarriage in conditions of natural iodine deficiency. *Health Woman.* 2018;8:48-51.
18. Hansen SN, Schendel DE, Parner ET. Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA Pediatr.* 2015;169(1):56-62. doi: 10.1001/jama-pediatrics.2014.1893.
19. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril.* 2018;109(3):380-8.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.006.
20. Buggio L, Dridi D, Barbara G. Adenomyosis: Impact on Fertility and Obstetric Outcomes. *Reprod Sci.* 2021;28(11):3081-4. doi: 10.1007/s43032-021-00679-z.
21. Berlanda N, Alio W, Angioni S, Bergamini V, Bonin C, Boracchi P, et al. Impact of endometriosis on obstetric outcome after natural conception: a multicenter Italian study. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;305(1):149-57. doi: 10.1007/s00404-021-06243-z.
22. Huang Y, Zhao X, Chen Y, Wang J, Zheng W, Cao L. Miscarriage on Endometriosis and Adenomyosis in Women by Assisted Reproductive Technology or with Spontaneous Conception: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2020;2020:4381346. doi: 10.1155/2020/4381346.
23. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, Maheshwari A, Li TC, Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(5):592-632. doi: 10.1093/humupd/dmz012.
24. Vercellini P, Viganò P, Bandini V, Buggio L, Berlanda N, Somigliana E. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. *Fertil Steril.* 2023;119(5):727-40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.03.018.
25. Vercellini P, Consonni D, Dridi D. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014;29(5):964-77. doi: 10.1093/humrep/deu041.
26. Turgan N, Eroglu SE, Aydogdu A. The effect of high-dose folic acid supplementation on homocysteine levels and oxidant-antioxidant status in patients with hyperhomocysteinemia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(15):2487-93. doi: 10.1080/14767058.2018.1457079.
27. Marc P. McRae Betaine supplementation decreases plasma homocysteine in healthy adult participants: a meta-analysis. *J Chiropr Med.* 2013;12(1):20-5. doi: 10.1016/j.jcm.2012.11.001.
28. Ramakrishnan S, Sulochana KN, Lakshmi S, Selvi R, Angayarkanni N. Biochemistry of homocysteine in health and diseases. *Indian J Biochem Biophys.* 2006;43(5):275-83.
29. Kawakami Y, Ohuchi S, Morita T, Sugiyama K. Hypohomocysteinemic effect of cysteine is associated with increased plasma cysteine concentration in rats fed diets low in protein and methionine levels. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2009;55(1):66-74. doi: 10.3177/jnsv.55.66.
30. Clemente PN, Reig García-Galbís M, Martínez-Espinosa RM. Effects of the Usage of L-Cysteine (L-Cys) on Human Health. *Molecules.* 2018;23(3):575. doi: 10.3390/molecules23030575.
31. Ginsberg HN, Reyes-Soffer G. Niacin: a long history, but a questionable future. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24(6):475-9. doi: 10.1097/MOL.000000000000017.
32. Olfat N, Ashoori M, Saedisomeolia A. Riboflavin is an antioxidant: a review update. *Br J Nutr.* 2022;128(10):1887-95. doi: 10.1017/S0007114521005031.
33. Kosch M, Schaefer RM, Bahner U. Supplementation with minerals and trace elements. Iron, zinc and selenium. *Intracist (Berl).* 2002;43(10):1299-307. doi: 10.1007/s00108-002-0720-8.

Стаття надійшла до редакції 17.01.2024. – Дата першого рішення 22.01.2024. – Стаття подана до друку 26.02.2024