

# Фолатный цикл и полиморфизм C677T MTHFR – ключ к пониманию причин возникновения анэмбрионии

Н.П. Веропотвелян, Л.О. Кодунов, Ю.С. Погуляй

ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

В статье представлен обзор информации относительно причин возникновения и методов выявления анэмбрионии. Также изложены результаты собственных исследований по изучению распределения полиморфизма C677T MTHFR у женщин (n=292) и продуктов концепции замерших беременностей (n=283) в привязке к отсутствию/наличию эмбриона и хромосомной патологии. При подсчете достоверности отличий выборок было выявлено, что генотип T/T встречается достоверно чаще – (p=0,005) в 10 раз (23% и 2,3% соответственно) в группе анэмбриональных беременностей с нормальным кариотипом.

**Ключевые слова:** замершая беременность, анэмбриония, хромосомная патология, фолатный обмен, 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR).

Анэмбриония – разновидность замершей беременности, когда оплодотворенная яйцеклетка не развивается в эмбрион. Наблюдается примерно в 50% всех самопроизвольных абортс I триместра [1].

Бластопатия – патология бластоцисты, возникающая в период nidации и дробления в первые 15 дней от момента оплодотворения до выделения эмбрио- и трофобласта.

Преэмбриональная смерть (по сути анэмбриония) наступает до 5 нед гестации, однако нередко беременность, т.е. пустое плодное яйцо, продолжает некоторое время «развиваться», иными словами персистировать, благодаря «шлейфовому» гормональному эффекту, некоторое время продуцируемому трофобластом.

На практике анэмбрионии довольно часто устанавливают в сроках 6–8 нед и более (при этом срок гестации при проведении УЗИ часто не отражает истинный срок гибели, так как гибель эмбриона наступила до 5 нед, т.е. до срока его первичной визуализации).

Считается, что чаще всего анэмбриония развивается из-за генетических нарушений плода, когда изначально был заложен неправильный хромосомный набор (около 57% случаев [2]). Другими причинами развития анэмбрионии предположительно могут быть:

- Острые вирусные или бактериальные инфекции на ранней стадии беременности, которые либо поражают эмбрион, либо приводят к существенному повышению температуры тела, из-за чего процесс развития зародыша подвергается разрушительному воздействию.

- Влияние радиации или токсических веществ на этапе закладки плода.

- Гормональные сбои в женском организме.

- Наличие вредных привычек: курение, зависимость от алкоголя или употребление наркотиков.

Однако до конца причины анэмбрионии все еще не изучены, и ситуации патологической беременности возникают даже у совершенно здоровых женщин [3].

## Стандарты диагностики анэмбриональной беременности

По состоянию на сегодняшний день наиболее точное определение замершей беременности – ЗБ (в том числе анэмбрионии) возможно осуществить только с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). УЗИ является методом выбора для диагностики ранней гибели эмбриона. Примерно у одной из трех женщин в течение репродуктивного возраста происходит гибель эмбриона и регресс беременности, поэтому частота ранней гибели эмбриона достаточно высока по сравнению с другими осложнениями течения беременности.

Трансабдоминальное УЗИ позволяет определить наличие плодного яйца уже с 31–35-го дня гестации. К 40 дням гестации диаметр плодного яйца достигает 10 мм и в норме увеличивается на 1,13 мм в сутки. Аномальным считается снижение роста до 0,7 мм/сут и индикатором замершей беременности является показатель менее 0,6 мм/сут [4].

Однако, как показали результаты исследования, P. Abdallah и соавторов, 0,6 мм/сут как критерий неразвивающейся беременности обладает специфичностью 90,1%, чувствительностью 61,7%, при частоте ложноположительного результата 9,9%. В то же время при использовании порогового значения 0,2 мм/сут специфичность составляет 99%, чувствительность – 28,7%, при ложноположительном результате – 1,0% [5].

Совместный консенсус Королевского колледжа акушеров-гинекологов и Королевского колледжа радиологов (1995, 2000, 2006) Великобритании рекомендовал следующие критерии анэмбрионии: отсутствие эмбриона или желточного мешка в плодном яйце диаметром более 20 мм или менее 20 мм без его увеличения при контрольном УЗИ [6, 7].

Рекомендации Общества гинекологов Канады (2005) позволяют диагностировать гибель беременности при наличии плодного яйца со средним диаметром более 8 мм без желточного мешка или при наличии плодного яйца диаметром более 16 мм без эмбриона [8].

Однако среди всех опубликованных критериев ранней гибели беременности наибольшей точностью и специфичностью 1,00 обладают следующие критерии: пустое плодное яйцо, средний диаметр которого более 25 мм, и отсутствие видимого желточного мешка в плодном яйце со средним диаметром более 20 мм (0,04% ложноположительных результатов).

Таким образом, с конца 2011 года определены следующие стандарты диагностики ЗБ (в том числе анэмбрионии): размер плодного яйца >25 мм при отсутствии визуализации эмбриона. При наличии сомнительных данных рекомендуется контрольное УЗИ минимум через 1 нед от первичного УЗИ (100% специфичность при показателях скорости роста плодного яйца менее 0,2 мм/сут) [5, 9].

Также проводятся попытки поиска надежных биохимических маркеров анэмбриональной беременности. Так, в качестве наиболее вероятных маркеров выбирали 17β-

Estradiol, Progesterone и  $\beta$ -Human Chorionic Gonadotropin ( $\beta$ -ХГЧ). Однако значимых достоверных результатов в этом направлении пока не получено.

Так, было определено, что в случае наличия анэмбриональной беременности с аномальным кариотипом отмечают повышение до 4 раз уровня  $\beta$ -ХГЧ в сыворотке крови беременной [10]. Однако такая корреляция может быть обусловлена в принципе наличием хромосомных аномалий (ХА) у плода, а не анэмбрионией.

В других исследованиях отмечено повышение уровня АФП в сыворотке крови беременной в случае анэмбрионии [11].

### Генетико-средовые причины возникновения анэмбрионии

При употреблении словосочетания «генетические причины» анэмбрионии чаще всего подразумевают нарушения хромосомного набора. Однако половина таких беременностей не имеют грубых хромосомных поломок. Тогда можно говорить о возможности поиска более мелких изменений в структуре хромосом, которые можно выявить с помощью новейших молекулярно-цитогенетических методик (например, FISH, CGH и т.д.). Так, согласно немногочисленным исследованиям использование метода сравнительной геномной гибридизации (CGH) позволяет дополнительно обнаружить еще до 10% хромосомных aberrаций (Schaeffer et al., 2007) [12].

При этом в случае обнаружения ХА анэмбриональной беременности большинство специалистов склоняются к интерпретации данного события, как случайности (если супруги сами не являются носителями хромосомных aberrаций), с низкими шансами повторения.

Однако возникает вопрос, а какой прогноз в случае отсутствия ХА эмбриона и существуют ли механизмы предотвращения таких случаев в дальнейшем?

Так, на сегодняшний день уже открыты и другие факторы, которые имеют место в случаях возникновения анэмбрионии.

Одним из таких факторов считают наличие антигена HLA DQA1 0201 и HLA DQB1 0201 у супруга [13]. Однако объяснения этому факту пока нет. Возможно, данные аллели являются сцепленными с определенным вариантом неизвестного гена, отвечающего за развитие эмбриона.

В других проведенных исследованиях установлено, что риск развития анэмбрионии не зависит от возраста женщины и ее партнера, уровня образования, курения, потребления алкоголя и пищевых предпочтений.

Однако в группе женщин с анэмбриональной беременностью наблюдалось повышения частоты спонтанных аборт, преждевременных родов.

При этом открытием стал тот факт, что у женщин с анэмбриональными беременностями был снижен уровень фолатов, витаминов группы В и некоторых микроэлементов (V, Ti, Li, Cd, Sr, Rb, P, Na, K), отмечено достоверное повышение уровня гомоцистеина [14].

При этом настораживает один важный момент: почему отличий в диете у пациенток не было, а уровень питательных веществ был снижен? Какие факторы могли спровоцировать снижение уровня фолатов и повышение уровня гомоцистеина?

Биодоступность производных фолиевой кислоты для различных клеточных процессов обусловлена работой ферментов фолатного цикла. Поэтому особый интерес представляет вопрос о роли низкофункциональных аллелей генов фолатного обмена.

Фолаты, которые поступают с пищей, с помощью ряда процессов биотрансформации проникают в клетку в виде 5-метилтетрагидрофолата (5-CH<sub>3</sub>-ТНФ). Внутри клетки 5-метилтетрагидрофолат служит донором метильных групп и основным источником тетрагидрофолата. Последний выступает в качестве акцептора большого числа моноуглеродных фраг-

ментов, превращаясь в разные виды фолатов (5,10-метилентетрагидрофолат – 5,10-CH<sub>2</sub>-ТНФ; 5,10-метенилтетрагидрофолат – 5,10-CH-ТНФ; 10-формилтетрагидрофолат – 10-СНО-ТНФ), служащих в свою очередь специфическими коферментами в целом ряде внутриклеточных реакций, в частности, при синтезе пуринов и пиримидинового основания тимина.

Одной из реакций, требующих наличия 5,10-метилентетрагидрофолата и 5-метилтетрагидрофолата, является синтез метионина из гомоцистеина (путь реметилирования в обмене гомоцистеина). Реметилирование гомоцистеина в метионин катализирует цитоплазматический фермент метионин-синтаза (MTR). Для работы фермента необходим метилкобаламин, производное витамина В<sub>12</sub>. Метионин-синтаза катализирует реметилирование гомоцистеина в метионин посредством реакции, в которой метилкобаламин выступает в роли промежуточного переносчика метильной группы. При этом происходит окисление кобаламина, и фермент MTR переходит в неактивное состояние. Восстановление функции фермента возможно в ходе реакции метилирования при участии фермента метионин-синтазы-редуктазы (MTRR). Донором метильной группы в данном случае является активированная форма метионина – S-аденозилметионин, которую используют также для метилирования других соединений: ДНК, РНК, белков и фосфолипидов. Ключевую роль в синтезе метионина из гомоцистеина играет фермент 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), который восстанавливает 5,10-метилентетрагидрофолат до 5-метилтетрагидрофолата, несущего на себе метильную группу, необходимую для реметилирования гомоцистеина.

Поэтому ключевым ферментом фолатного цикла считается фермент MTHFR.

Данный фермент кодируется одноименным геном, расположенным на 1-й хромосоме. На сегодняшний день известно более 25 полиморфных вариантов данного гена (SNP) [15, 16].

Однако считается, что на активность фермента влияют только два из них: C677T SNP (Ala222Val) и A1298C SNP (Glu429Ala) [17].

Активность фермента MTHFR у индивидуумов с генотипом 677TT составляет 18–22%, у гетерозигот по полиморфизму – 56% [18].

При исследовании рекомбинатного человеческого белка MTHFR, было установлено, что протеин, кодируемый 1298C вариантом, не отличается от варианта 1298A ни активностью, ни термостабильностью, что не позволяет сделать его значимым маркером с возможным эффектом повышения уровня гомоцистеина, как в случае варианта 677T [19].

Предположения о возможной роли дефицита фолатов и/или дефекта фолатного обмена в возникновении хромосомной патологии проверяли ученые разных стран с двух позиций: оценка непосредственной роли дефицита фолатов и низкофункциональных аллелей гена MTHFR на клетку *in vitro*, а также оценка роли генетически обусловленных дефектов обмена фолатов в случаях анеуплоидий, как состоявшегося факта.

Так, согласно данным Xu Wanga и соавторов (2004) [20] фолат играет критическую роль в компактизации и метилировании ДНК. Дефицит этого витамина может предшествовать механизмам деметилирования гетерохроматина, что обуславливает структурные дефекты в центромерных участках и может провоцировать аномальное расхождение хромосом во время клеточного деления. При этом в ходе эксперимента на лимфоцитах *in vitro* ими было показано, что дефицит фолата в течение 9 дней повышает частоту возникновения анеуплоидий по 17-й и 21-й хромосомам на 26–35%.

В исследованиях, проведенных Sasja Beetstra и соавторами (2005) [21], было показано, что дефицит фолиевой кислоты может повысить чувствительность к радиационно-индуцированным разрывам хромосом. Следует отметить, что при этом все типы дозировки фолиевой кислоты соответствова-

Спектр ХП среди замерших беременностей с анэмбрионией и наличием эмбриона

Группа	С/С	С/Т	Т/Т
Эмб. + без ХА	34/91 (37,4%)	45/91 (49,5%)	12/91 (13,1%)
Эмб. + с ХА	46/132 (34,8%)	74/132 (56,1%)	12/132 (9,1%)
Эмб. «-» без ХА	10/26 (38,5%)	10/26 (38,5%)	6/26(23%)
Эмб. «-» с ХА	18/43 (41,9%)	24/43 (55,8%)	1/43 (2,3%)

Распределение генотипа по полиморфизму С677Т гена МТНFR у женщин с ЗБ в привязке к кариотипу и наличию /отсутствию эмбриона (n=292)

Тип хромосомной патологии	Частота		Процентные соотношения	
	эмбрион (-)	эмбрион (+)	эмбрион (-)	эмбрион (+)
Аутосомные трисомии (включая множественные)	132 (32,5%) NS	315 (34,2%)	55,0%	57,5%
Гonosомные трисомии	3 (0,7%) NS	5 (0,5%)	1,25%	0,9%
Моносомия X	9 (2,2%) P<0,001	77 (8,35%)	3,75%	14,0%
Структурные перестройки	18(4,4%) P=0,34	23 (2,5%)	7,5%	4,2%
Триплоидии	38(9,4%) NS	98 (10,6%)	15,8%	17,9%
Тетраплоидии	40(9,8%) P<0,001	30 (3,25%)	16,7%	5,5%
Всего	240/406 (59,1%)	548/922 (59,4%)	100%	100%

ли физиологическому «нормальному» диапазону, но при этом наблюдался выраженный дозозависимый протективный эффект высоких концентраций фолата.

W. Jimny и соавторы (2001) также подтвердили, что дефицит фолата достоверно коррелировал с наличием всех маркеров повреждения хромосом [22]. При этом они также выявили, что генотип по полиморфизму С677Т МТНFR не влияет на способность клетки противостоять повреждающему действию дефицита фолиевой кислоты.

Недавно стало известно, что процесс метилирования ДНК в эмбриогенезе контролируется двумя ключевыми ферментами Dnmt1 и Dnmt3b, ингибитором которых является S-аденозилгомоцистеин (SAH), уровень которого в свою очередь повышается в случае наличия дефекта в механизме трансформации гомоцистеина в метионин (известно, что этот процесс контролируется двумя путями: ферментами фолатного обмена и с помощью фермента цистатион-β-синтазы \CBS\).

При этом особенно чувствительными стадиями в отношении нарушения метилирования геномной ДНК являются 8-й и 16-й клеточные эмбрионы. Уже доказано, что нарушение метилирования на этих этапах способствует возникновению множественных пороков развития и повышению эмбриональной летальности [23].

Новые изучения человеческих клеточных линий показали, что дефицит фолатов и гипометилирование ДНК предшествуют неправильной экспрессии микроРНК (microRNA, miRNA), которые играют важную роль в регуляции трансляции, дегградации мРНК и РНК-зависимого метилирования ДНК. Мишенями микроРНК является по меньшей мере треть генов генома

В случае наличия дефицита фолатов, дефекта гена МТНFR, вызванного заменой С677Т, и гиперэкспрессии miR-34a наблюдается критическое нарушение процессов необходимых для нормального эмбриогенеза [23].

**Цель исследования:** определить частоту хромосомной патологии (ХП) в группе замерших беременностей в привязке к факту наличия и отсутствия эмбриона, определить роль

полиморфизма С677Т МТНFR в возникновении анэмбриональной беременности у женщин Центрального и Юго-Восточного региона Украины.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 1997 по 2013 г. было отобрано 1545 образцов замерших беременностей у женщин – жительниц Днепропетровской, Запорожской, Кировоградской, Николаевской, Черкасской, Полтавской, Херсонской, Винницкой, Донецкой областей и АР Крым. В 1328 случаях перед проведением инструментальной ревизии полости матки с помощью УЗИ удалось определить наличие/отсутствие эмбриона (в 217 случаях элементы плодного яйца были доставлены для проведения кариотипирования из других лечебных учреждений указанных областей), а затем проведено кариотипирование продукта концепции.

Всем пациенткам с неразвивающейся беременностью предварительно проводили комбинированное трансабдоминальное/трансвагинальное УЗИ для определения сроков гибели эмбриона (УЗИ проводили на УЗ-системах высокого и экспертного класса: Voluson -730-Pro «GE»/США, Австрия/, HD-11XE та HDI – 3000 «Philips» /США/, X-8 «Medison»/Корея/). УЗ-оценку и верификацию факта неразвивающейся беременности проводили в соответствии с вышеизложенными критериями, рекомендациями и стандартами [4–9].

Для исследования на предмет полиморфных вариантов С677Т МТНFR было отобрано 4 группы женщин с ЗБ в период с 2010 г. по I квартал 2014 г. (общее количество составило 292 образца крови женщин): 1) 91 женщина с наличием эмбриона без ХА; 2)132 женщины с наличием эмбриона с ХА; 3) 26 женщин с анэмбрионией без ХА; 4) 43 женщины с анэмбрионией с ХА.

Средний возраст женщин составил 27±2 года, средний срок 7±2 нед. А также отдельно исследовано 283 образца продуктов концепции неразвивающихся беременностей у этих женщин.

Определение кариотипа ЗБ проводили методом прямого кариотипирования ворсин трофобласта. Использовали

Распределение генотипа по полиморфизму С677Т гена МТНFR среди продуктов концепции в привязке к кариотипу и наличию / отсутствию эмбриона (n=283)

Группа	С/С	С/Т	Т/Т
Эмб. + без ХА	20/101 (19,8%)	72/101 (71,3%)	9/101 (8,9%)
Эмб. + с ХА	28/120 (23,3%)	83/120 (69,1%)	9/120 (7,6%)
Эмб. «-» без ХА	10/27 (37%)	14/27 (51,9%)	3/27 (11,1%)
Эмб. «-» с ХА	10/35 (28,6%)	23/35 (65,7%)	2/35 (5,7%)

дифференциальную GTG-окраску хромосом. Хромосомные препараты анализировали при помощи исследовательских микроскопов Axioimager A1 «Zeiss», «Olimpus» BX41, Aristoplan «Leitz» и компьютерной программы «Видео-тест Карио 3.1» [2].

В каждой из групп проводили определение полиморфизма С677Т МТНFR с использованием метода аллель-специфической ПЦР с детекцией продукта в 2% агарозном геле. Выделение ДНК осуществляли из цельной венозной крови женщин.

Определение достоверности отличий выборок проводили с использованием метода углового превращения Фишера.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно проведенным 1328 УЗИ – 406 (30,6%) ЗБ оказались анэмбриониями. Из 714 ЗБ с хромосомной патологией (ХП) 210 (29,4%) оказались анэмбриониями, а среди ЗБ с нормальным кариотипом анэмбрионий было 196 (31,9%). Соответственно, среди всех ЗБ ХП составила 54,0%, среди анэмбрионий – 51,7%, а при наличии эмбриона – 54,7% (различия достоверно  $p=0,341$ ).

С учетом множественных трисомий (двойных, тройных, четверных) частота ХП среди анэмбрионий и наличия эмбриона составляет 59,1% и 59,4%. Частота и спектр основных нозологических единиц ХП представлена в табл. 1. Среди анэмбрионий наблюдается почти четырехкратное ( $P<0,001$ ) снижение частоты моносомий X и четырехкратное ( $P<0,001$ ) превышение встречаемости тетраплоидий по сравнению с развивающимися беременностями при наличии эмбриона.

Результаты генотипирования по гену МТНFR представлены в табл. 2. Так, распределение генотипа в группе «Эмб. + без ХА» было следующим – С/С – 37,4%, С/Т – 49,5%; Т/Т – 13,1%; в группе «Эмб. + с ХА» – 34,8%, 56,1%, 9,1% соответственно; в группе «Эмб. «-» без ХА» С/С – 38,5%; С/Т – 38,5%; Т/Т – 23%; в группе «Эмб. «-» с ХА» 41,9%, 55,8%, 2,3% соответственно.

При подсчете достоверности отличий выборок было выявлено, что генотип Т/Т встречается достоверно чаще ( $p=0,005$ ) – в 10 раз (23% и 2,3% соответственно) в группе анэмбриональных беременностей с нормальным кариотипом. По остальным группам достоверных отличий найти не удалось.

Кроме того, в группе анэмбрионий с тетраплоидным набором хромосом у матерей генотип Т/Т по С677Т МТНFR не выявлен ни в одном случае.

Что касается избирательной ассоциации генетических дефектов фолатного обмена с определенными ХА, в частности с трисомиями, например 17-й и 21-й хромосом (упомянутых выше [20]), в исследуемой нами выборке не было отмечено накопления указанных мутаций при этих аномалиях.

При анализе выборок продуктов концепции (табл. 3) было отмечено двукратное повышение частоты встречаемости генотипа Т/Т среди анэмбрионий с нормальным кариотипом против группы анэмбрионий с ХА (11,1% и 5,7% соответственно). Однако эти различия оказались недостоверными ( $p=0,44$ ).

Высокая частота «мужских» тетраплоидий (92,XXYY) и низкая частота моносомий X (45,X) среди анэмбрионий может объясняться явлением геномного импринтинга хромосомы X (так, в случае тетраплоидий геном содержит две от-

цовские X-хромосомы (изодисомия), ответственные за развитие экстраэмбриональных структур, но не эмбриона; в случае моносомии X (материнского происхождения) наблюдается противоположная картина – развивается эмбрион, но отстают экстраэмбриональные ткани, поэтому жизнеспособность эмбриональных структур повышается).

На наш взгляд, гибель моносомий X происходит вследствие отека эндотелия с дальнейшим гидатидным перерождением хориальных ворсин.

В случае нарушения процессов метилирования ДНК (как следствие генетических поломок в обмене фолиевой кислоты, в частности замены С677Т МТНFR) происходят подобные процессы, поскольку метилирование ДНК является одним из самых главных составляющих функционирования механизма геномного импринтинга.

То есть при дефекте фолатного обмена анэмбриония с эуплоидным кариотипом, возможно, является следствием импринтирования женской X-хромосомы.

А поскольку «импринтинговый след» формируется уже на стадии гамет, то генетический дефект обмена фолатов необходимо корректировать у матери уже на стадии подготовки к беременности.

### ВЫВОДЫ

1. Отсутствие различия общей частоты ХП среди беременностей с гибелью на преембриональной и эмбриональной стадиях в зависимости от генотипа по полиморфизму С677Т МТНFR как у женщин, так и у исследованных продуктов концепции, может свидетельствовать об отсутствии влияния аномалий генов обмена фолатов на мейотическое деление яйцеклетки.

2. Повышенная частота Т/Т-генотипа по С677Т МТНFR среди беременных, имевших анэмбрионию, свидетельствует о тормозящем влиянии дефицита фолатов на митотическое деление эмбриональных клеток.

3. Нельзя расценивать даже первую замершую беременность как случайное событие, не требующее никаких последующих специализированных медико-генетических вспомогательных мероприятий (согласно пункту о реабилитации репродуктивной функции человека после самопроизвольного аборта «Наказу МОЗ України № 624 від 03.11.2008р. «Про внесення змін до Наказу МОЗ України від 15.12.2003 р. № 582» предполагается медико-генетическое консультирование, однако, не указывается, какие генетические исследования обязательно рекомендуются).

4. Необходимо обязательное кариотипирование продукта концепции для определения последующей стратегии в обследовании супругов и ведении последующих беременностей.

5. В случае отсутствия хромосомной патологии и установленного факта анэмбрионии целесообразно провести генетическое тестирование женщины на предмет полиморфных вариантов гена МТНFR С677Т.

6. При обнаружении генетического дефекта фолатного обмена рекомендовать женщине в качестве прекоцепционной подготовки прием адекватных генотипу доз фолиевой кислоты (2 мг при генотипе С/Т и 5 мг при генотипе Т/Т) и витаминов группы В, минимум за 6 мес до планирования беременности.

**Фолатний цикл та поліморфізм C677T MTHFR – ключ до розуміння причин виникнення анембріонії**

**М.П. Веропотвелян, Л.О. Кодунов, Ю.С. Погуляй**

**Folate cycle and polymorphism C677T MTHFR 0150 the key to understanding the causes of anembryonic pregnancy**

**M.P. Veropotvelyan, L.O. Kodunov, J.S. Pogulyay**

У статті представлений огляд інформації щодо причин виникнення і методів виявлення анембріонії. Також представлені результати власних досліджень з вивчення розподілу поліморфізму C677T MTHFR у жінок (n=292) та продуктів концепції заверглих вагітностей (n=283) у прив'язці до відсутності/наявності ембріона та хромосомної патології. При підрахунку достовірності відмінностей вибірок було виявлено, що генотип T/T зустрічається достовірно частіше – (p=0,005) в 10 разів (23% і 2,3% відповідно) в групі анембріональних вагітностей з нормальним каріотипом.

**Ключові слова:** завергла вагітність, анембріонія, хромосомна патологія, фолатний обмін, 5,10-метилентетрагідрофолатредуктаза (MTHFR).

The article gives a review of information concerning the causes of the origin and methods of revealing anembryonia. Also, the results of own studies on the investigation of polymorphism C677T MTHFR distribution in women (n=292) and products of miscarriages (n=283) in the terms of absence/ presence of embryo and chromosomal pathology are given. While assessing authenticity of sampling differences it is revealed that genotype T/T is observed reliably 10 times more often (p=0,05) (23% and 2,3%, relatively) in the group of anembryotic pregnancies with normal karyotype.

**Key words:** miscarriage, anembryonia, chromosomal pathology, folate exchange, 5,10 methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR).

**Сведения об авторах**

**Веропотвелян Николай Петрович** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Кодунов Леонид Алексеевич** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За; тел.: (0564) 92-49-30

**Погуляй Юлия Сергеевна** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. <http://www.webmd.com/baby/guide/blighted-ovum>.
2. Веропотвелян М.П., Кодунов Л.О., Веропотвелян П.М., Нестерчук Д.О., Горук П.С., Костинець В.М. Визначення первинної популяційної частоти хромосомної патології і ранньої ембріональної летальності в Україні// Здоров'я жінчини, №9, 2012 г. – С. 108–114.
3. Анембріонія: причини, признаки, лечение [http://www.babyplan.ru/biblioteka/\\_/pervee-nedeliberemennosti/anembriionija-prichiny-priznaki-lechenie#ixzz35pMRQs1e](http://www.babyplan.ru/biblioteka/_/pervee-nedeliberemennosti/anembriionija-prichiny-priznaki-lechenie#ixzz35pMRQs1e)
4. Pankaj Desai. Recurrent spontaneous miscarriages. Second edition/ Jaypee brothers medical publishers. – 2007.
5. Aboallah Y. et al. Gestational sac and embryonic growth are not useful as criteria to define miscarriage: a multicentre observational study//Ultrasound Obstet Gynecol 2011, 38: 503–509.
6. Jevc Y., Rana R., Bhida A. and Thangaratnam S. Accuracy of first-trimester ultrasound in the diagnosis of early embryonic demise: a systematic review //Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38: 489–496 Published online 14 October 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI:10.1002/uog.10108.
7. Royal College of Radiologists, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guidance on Ultrasound Procedures in Early Pregnancy. RCR/RCOG: London, 1995.
8. The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Ultrasound evaluation of first trimester pregnancy complications. SOGC Clinical Practice Guidelines, Number 161, June. SOGC: Ottawa, 2005.
9. Opinion. Miscarriage in contemporary maternal – fetal medicine: targeting clinical dilemmas// Ultrasound in obstetrics & gynecology? № 5. – 2013. – P. 491–497.
10. Bernardo Agudelo, Carlos Mario Muñetón, Gonzalo Vásquez, José Luis Ramirez. Correlation Between Serum Levels Of 17b-Estradiol, Progesterone And b-Human Chorionic Gonadotropin And The Karyotype Of First Trimester Anembryonic And Embryonic Pregnancies. \*//EARLY PREGNANCY: Biology and Medicine July 2001 Volume V, Number 3 Pages: 176–190.
11. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. – М., 2009.
12. Recurrent pregnancy loss. Causes, controversies and treatment// edited by Howard JA Carp. – 2007.
13. Сидельникова В.М.. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. – М., 2011.
14. Association of nutrient status of pregnant women with the risk of anembryotic pregnancy//ScienceBlog.com.
15. Goyette P, Sumner JS, Milos R, et al. (August 1994). «Human methyl- enetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA mapping and mutation identification». Nat. Genet. 7 (4): 551. doi: 10.1038/ng0894-551a (<http://dx.doi.org/10.1038/ng0894-551a>). PMID 7951330 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7951330>)
16. Sibani S, Christensen B, O'Ferrall E, Saadi I, Hiou-Tim F, Rosenblatt DS, Rozen R (2000). «Characterization of six novel mutations in the methyl- enetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with homocystinuria». Hum. Mutat. 15 (3): 280–7. doi:10.1002/(SICI)1098-1004(200003)15:3<280:AID-HUMU9>3.0.CO;2-] 17. May F. Sadiq, Ekhlas A. Al-Refai, Amjad Al-Nasser, Mohammad Khasawneh, and Qasem Al-Batayneh. Methyl- enetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms C677T and A1298C as Maternal Risk Factors for Down Syndrome in Jordan// Genetic Testing and Molecular Biomarkers. January/February 2011, 15 (1–2): 51–57.
18. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP et al. (May 1995). «A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methyl- enetetrahydrofolate reductase». Nat. Genet. 10 (1): 111–3. doi:10.1038/ng0595-111 (<http://dx.doi.org/10.1038/ng0595-111>). PMID 7647779 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7647779>).
19. Yamada K, Chen Z, Rozen R, Matthews RG (December 2001). «Effects of common polymorphisms on the properties of recombinant human methyl- enetetrahydrofolate reductase» (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC64948>). Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98 (26): 14853–8. doi:10.1073/pnas.261469998 (<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.261469998>). PMC 64948 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC64948>). PMID 11742092 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11742092>).
20. Xu Wang, Philip Thomas, Jinglun Xue, Corresponding author contact information, E-mail the corresponding author, E-mail the corresponding author, Michael Fenech, Corresponding author contact information. Folate deficiency induces aneuploidy in human lymphocytes in vitro-evidence using cytokinesis-blocked cells and probes specific for chromosomes 17 and 21// Nutrition and Carcinogenesis Volume 551, Issues 1–2, 13 July 2004, Pages 167–180.
21. Sasja Beetstra, Philip Thomas, Carolyn Salisbury, Julie Turner,. Folic acid deficiency increases chromosomal instability, chromosome 21 aneuploidy and sensitivity to radiation-induced micronuclei//Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis Volume 578, Issues 1–2, 15 October 2005, Pages 317–326.
22. Jimmy W. Crott, Susan T. Mashiyama, Bruce N. Ames, and Michael Fenech1 The Effect of Folic Acid Deficiency and MTHFR C677T Polymorphism on Chromosome Damage in Human Lymphocytes in Vitro// Cancer Epidemiol Biomarkers Prev October 2001 10; 1089.
23. Shookhoff J.M. and Ian Gallicano G. A New Perspective on Neural Tube Defects: Folic Acid and MicroRNA Misexpression <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20229516>

Статья поступила в редакцию 15.09.2014