

ОБЗОРЫ

УДК 577.112.386:616-008.9

3.1.4 Акушерство и гинекология

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.18 EDN: IUGMWJ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЛИЯНИИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА ОРГАНИЗМ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

© Гладких Е.С., Щербак В.А., Аксенова Т.А.

*Читинская государственная медицинская академия, Россия, 672000, Чита, ул. Горького, 39а**Резюме*

Цель. Анализ и обобщение имеющихся новых данных о влиянии гипергомоцистеинемии на организм беременных женщин и новорожденных детей.

Методика. Проведен обзор литературы отечественных и зарубежных научных публикаций с 2019 по 2024 гг. Поиск проводился с помощью базы данных биомедицинских исследований «Pubmed» и РИНЦ. По ключевым словам найдено более 12597 публикации.

Результаты. Повышение гомоцистеина в организме связано с течением множества заболеваний. Гипергомоцистеинемия в первую очередь оказывает отрицательное влияние на состояние эндотелия сосудов, а также на систему гемостаза. Одной из главных причин гипергомоцистеинемии является ряд генетических дефектов фермента метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR. Высокий уровень гомоцистеина во время беременности может приводить к таким осложнениям, как повторное невынашивание беременности, преэклампсия, преждевременные роды, низкая масса плода, отслойка плаценты. У новорожденных детей чаще всего гипергомоцистеинемия связана с патологией нервной системы, а также с патологией гемостаза.

Заключение. Учитывая то, что гипергомоцистеинемия приводит к множеству неблагоприятных состояний, изучение этой проблемы является перспективным направлением. Выявление закономерностей при одновременном генетическом исследовании и исследовании уровня гомоцистеина в паре мать – новорожденный поможет лучше понимать способы ранней диагностики заболеваний новорожденных детей и принимать меры для профилактики их возникновения.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, фолатный цикл, беременные, новорожденные

MODERN IDEAS ABOUT THE EFFECT OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA ON THE BODY OF PREGNANT WOMEN AND NEWBORN CHILDREN

Gladkih E.S., Shcherbak V.A., Aksenova T.A.

*Chita State Medical Academy, 39a, Gor'ky St., Chita, 672000, Russia**Abstract*

Objective. Analysis and generalization of available new data on the effect of hyperhomocysteinemia on the body of pregnant women and newborn children.

Methods. A review of the literature of domestic and foreign scientific publications from 2019 to 2024 was conducted. The search was carried out using the Pubmed biomedical research database and the RSCI. More than 10,000 publications were found by keywords.

Results. An increase in homocysteine in the body is associated with the course of many diseases. Hyperhomocysteinemia primarily has a negative effect on the state of the vascular endothelium, as well as on the hemostasis system. One of the main causes of hyperhomocysteinemia is a number of genetic defects of the enzyme methylenetetrahydrofolate reductase – MTHFR. High levels of homocysteine during pregnancy can lead to complications such as repeated miscarriage, preeclampsia, premature birth, low fetal weight, placental abruption. In newborn children, hyperhomocysteinemia is most often associated with pathology of the nervous system, as well as with pathology of hemostasis.

Conclusion. Considering that hyperhomocysteinemia leads to a variety of adverse conditions, the study of this problem is a promising direction. The identification of patterns with simultaneous genetic research

and the study of homocysteine levels in a mother–newborn pair will help to better understand the ways of early diagnosis of diseases of newborn children and take measures to prevent their occurrence.

Keywords: homocysteine, hyperhomocysteinemia, folate cycle, pregnant women, newborns

Введение

Аминотиолы представлены в организме человека такими аминокислотами, как гомоцистеин, метионин, глутатион, цистеин. На протяжении уже многих лет не перестает быть актуальным определение содержания уровня низкомолекулярных аминотиолов в плазме крови человека. Это обусловлено тем, что некоторые из них служат биомаркерами множества различных заболеваний. Среди низкомолекулярных аминотиолов наиболее значимым выступает гомоцистеин. Определение содержания гомоцистеина в крови помогает выявлять ряд заболеваний сердечно-сосудистой системы, нервной системы, и другие.

Образование гомоцистеина в организме человека – важный процесс, так как этот аминотиол выполняет ряд функций, необходимых для поддержания нормального клеточного гомеостаза. Фолатный цикл – это каскадный путь образования аминокислоты метионина из гомоцистеина в организме человека. Этот процесс контролируется ферментом метилентетрагидрофолатредуктазой. Одноуглеродный метаболизм, который включает в себя фолатный цикл, участвует в процессе роста и развития плода, дифференцировке и эпигенетическом программировании [13]. Гомоцистеин участвует в жизненно важных процессах, таких как биосинтез пуриновых нуклеотидов, метилирование ДНК. Но в то же время, несмотря на то, что такая необходимая организму аминокислота выполняет множество важнейших функций, повышение уровня гомоцистеина в плазме крови негативно сказывается на организм человека. Гипергомоцистеинемия может выступать маркером множества различных заболеваний у людей разных возрастов.

Целью работы явился анализ и обобщение имеющихся новых данных о влиянии гипергомоцистеинемии на организм беременных женщин и новорожденных детей.

Роль гипергомоцистеинемии в возникновении заболеваний

В настоящее время продолжается активное изучение влияния гипергомоцистеинемии на организм человека. Повышение концентрации гомоцистеина в плазме сейчас связано с более чем 100 различными заболеваниями. С гипергомоцистеинемией связаны такие нарушения в организме, как дефицит витаминов группы В, которые участвуют в метаболизме гомоцистеина (фолиевая кислота, В₁₂, В₆ и В₂); сердечно-сосудистые заболевания; нейродегенеративные заболевания и нервно-психические расстройства; дегенерация желтого пятна; заболевания почек; врожденные нарушения обмена веществ; осложнения течения беременности. Исследователи из Великобритании считают, что уровень гомоцистеина плазмы крови 11 мкмоль / л или выше как правило, уже требует медицинских вмешательств [36]. Многочисленные исследования доказывают, что повышение уровня гомоцистеина в крови может возникнуть в любом возрасте: как у плода, так и у пожилого человека, а также у беременных женщин, у детей, в том числе у новорожденных. Гипергомоцистеинемия приводит к поражению различных систем организма. Повышенный уровень гомоцистеина (общий уровень гомоцистеина в плазме ≥ 15 мкмоль / л) в первую очередь оказывает отрицательное влияние на состояние эндотелия сосудов, а также на систему гемостаза. Группой китайских ученых было установлено, что гипергомоцистеинемия пагубно влияет на эндотелиальные клетки вены пуповины, приводя к структурному повреждению и снижению их жизнеспособности. Гомоцистеин в концентрации до 2000 мкм, дозозависимо (в более высоких дозах) снижал экспрессию фолиевых рецепторов α человека, расположенных в клетках эндотелия пуповины, истощение рецепторов приводило к стрессу эндоплазматического ретикула, повреждению эндотелиальных клеток пуповины путем структурных нарушений, усилению апаптоза и соответственно, снижению их жизнеспособности. [14]. Другое исследование также продемонстрировало токсическое влияние гомоцистеина на эндотелий сосудов. Было выявлено, что гипергомоцистеинемия запускает экспрессию эндоплазматически-ретикулярного оксидоредуктина-1 α при эндоплазматически-ретикулярном стрессе и воспаление в эндотелиальных клетках пупочной вены человека. Повышенная активность данного фермента, в свою очередь, продуцирует избыток пероксида водорода, приводит к чрезмерному окислению белка в эндоплазматическом ретикуле, активации путей развернутого белкового ответа и эндотелиальному воспалению. Всё это может привести к гибели эндотелиальных клеток [41]. Также гипергомоцистеинемия запускает патологические процессы в коагуляционном звене

организма (гомоцистеин увеличивает экспрессию тканевого фактора и инициирует внешний путь активации свертывания крови) [6].

Некоторые авторы считают, что гипергомоцистеинемия, связанная с эндотелиальной дисфункцией, представляет собой предрасполагающий фактор патогенеза атеросклеротических процессов и гиперкоагуляционных состояний, которые связаны с повышенным риском заболеваний коронарных артерий, атеросклероза, инфаркта миокарда, ишемического инсульта, различных тромботических осложнений [26]. Однако другие авторы приходят к выводам о том, что при гипергомоцистеинемии нарушение баланса между антитромботическим комплексом (АТIII-протеин S-протеин С) и факторами свертывания крови приводит к патологическому каскаду свертывания и тромбообразованию с последующей активацией фибринолиза и возникновением кровотечений, в данном исследовании – аномальных маточных кровотечений [7]. Мы считаем, что гипергомоцистеинемия является как фактором риска тромбоза, так и фактором риска кровотечения в организме человека.

Гипергомоцистеинемия оказывает влияние как на активацию коагуляционных факторов свертывания, так и на ингибиторы свертывания крови [27]. Существуют исследования, показывающие, что повышение уровня гомоцистеина выявлялось у детей с геморрагическим синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани [5]. Группа российских ученых в своей работе сообщает о том, что повышенная кровоточивость и нарушения в системе гемостаза связана с повышенным уровнем гомоцистеина (гипергомоцистеинемия часто наблюдалась как у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, так и без нее, у которых отмечались жалобы на повышенную кровоточивость по микроциркуляторному типу). Была зафиксирована прямая взаимосвязь гипергомоцистеинемии с активностью фактора фон Виллебранда у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Это свидетельствует о том, что гомоцистеин повреждающее воздействует на эндотелий сосудов [4]. Гомоцистеин является прогностическим фактором при многих различных заболеваниях. Однако, исследователи считают, что регуляция этого биомаркера и точные механизмы действия изучены в настоящее время недостаточно. [9]. Это значит, что проблема изучения гипергомоцистеинемии актуальна на современном этапе развития медицины.

Влияние гипергомоцистеинемии на течение беременности

При нормальном течении беременности уровень гомоцистеина у женщин ниже в сравнении с небеременными женщинами. Это связано с гемодилюцией, а также с тем, что часть гомоцистеина может поглощать плод. Нормальные значения гомоцистеина у беременных женщин: 3,9-7,3 ммоль/л до 16 недель беременности, 3,5-5,3 ммоль/л между 20 и 24 неделями беременности и 3,3-7,5 ммоль/л после 36 недель беременности. Повышенный уровень гомоцистеина во время беременности приводит к большому спектру патологических эффектов, таким как дисфункция эндотелия сосудов плаценты (вследствие повышения концентрации перекиси водорода и свободных радикалов супероксида, которые способствуют окислительному повреждению эндотелиальных клеток), дисфункция ДНК и пролиферация гладкомышечных, что тоже связано с окислительным стрессом. Гипергомоцистеинемия приводит к повышению уровня асимметричного диметиларгинина, способствует кальцификации артерий и возникновению воспалительного каскада, что в конечном итоге приводит к неблагоприятным исходам беременности. Высокий уровень гомоцистеина во время беременности может приводить к таким осложнениям, как повторное невынашивание беременности, преэклампсия, преждевременные роды, низкая масса плода, отслойка плаценты, гестационный сахарный диабет [15, 29].

Ранее было установлено, что гипергомоцистеинемия на различных сроках беременности коррелирует с развитием преэклампсии. Возникновение данной патологии связано с тем, что избыток гомоцистеина, приводит к эндотелиальной дисфункции. Это происходит из-за того, что при повышенном уровне гомоцистеина, он через ряд реакций, приводит к накоплению асимметричного диметиларгинина, что блокирует фермент эндотелиальную синтазу азота, что в свою очередь, приводит к дефициту оксида азота. Оксид азота участвует в эндотелиальной регуляции тонуса сосудов. Также он является антикоагулянтом и ингибитором адгезии и агрегации тромбоцитов. Оксид азота оказывает положительное воздействие на эмбриона, участвует в иммуносупрессии, вазорегуляции и транспорте питательных веществ [42, 17]. Другие авторы также показывают, что преэклампсия, являясь одним из тяжелых гипертензионных расстройств во время беременности, связана с повышенным уровнем гомоцистеина и сниженным уровнем фолиевой кислоты в плазме крови беременных женщин [32]. Преэклампсия является одним из важнейших факторов риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных, соответственно, важно исследовать взаимосвязь гипергомоцистеинемии у матери и ее новорожденного ребенка.

Гипергомоцистеинемия при беременности приводит к неблагоприятным исходам беременности, а именно таким как отслойка плаценты, преждевременные роды, низкий вес плода и новорожденного. Кроме того, повышенный уровень гомоцистеина у беременных с преэклампсией увеличивает риск мертворождения, а в некоторых случаях смерти новорожденного ребенка и смерти матери [1, 33, 35, 37]. Однако малая масса тела при рождении может быть связана с гипергомоцистеинемией у матерей на фоне курения и социальных факторов [11], что показывает важность учета неблагоприятных факторов анамнеза при проведении исследований, связанных с гипергомоцистеинемией.

В одном из проведенных ранее исследований была установлена связь: повышенный уровень гомоцистеина у беременных женщин с депрессией приводил к гипергомоцистеинемии у новорожденных мальчиков, и развитию у них двигательных нарушений [43]. Однако, в данном исследовании участвовали доношенные дети, а звенья патогенеза остаются невыясненными. Представляется важным изучить воздействие гипергомоцистеинемии в парах мать-недоношенный новорожденный на возникновение заболеваний у детей.

Выявление повышенного уровня гомоцистеина во время беременности, приводящего к многочисленным неблагоприятным исходам для плода и новорожденного, может играть важную роль в будущем, для прогнозирования и предотвращения этих патологических состояний [31]. Важно также исследовать уровень гомоцистеина у новорожденных детей в корреляции с их матерями, что также будет способствовать прогнозированию, раннему выявлению и предотвращению заболеваний у новорожденных.

Влияние гомоцистеина на организм новорожденных детей

В последнее время становится актуальной проблема изучения влияния гипергомоцистеинемии на организм новорожденных. Гомоцистеин приводит к таким неблагоприятным последствиям как нарушение плацентации, низкая масса плода. Новорожденные дети с малой массой тела чаще рождаются с низкими баллами по шкале Апгар, и чаще требуют оказания реанимационной помощи [20]. Кроме всего, гомоцистеин является нейротоксичным веществом, гипергомоцистеинемия беременных приводит к нарушению развития головного мозга у плода и новорожденного ребенка. Высокий уровень гомоцистеина служит фактором риска возникновения пороков развития у плода, негативно влияет на развитие мозга у детей в будущем, приводя к нарушению когнитивных функций, неблагоприятно сказывается на нервно-психическом развитии детей [8, 34]. Это значит, что проблема гипергомоцистеинемии имеет важное значение для здоровья и развития детей.

В проведенных ранее исследованиях изучалась роль повышения гомоцистеина у матери на нарушение развития нервной системы плода и новорожденного. Пренатальная гипергомоцистеинемия оказывает влияние на морфологическое созревание мозга и активность его нейромедиаторных систем. В дальнейшем у таких детей может возникнуть когнитивный дефицит, который, в свою очередь, является фоном для развития различных нейродегенеративных заболеваний [2].

В одном из исследований была выявлена связь между гипергомоцистеинемией при беременности, гипоксией плода и высоким риском преждевременных родов. У недоношенных новорожденных отмечался более высокий уровень гомоцистеина в крови. Гипоксия плода связана с окислительным стрессом и повышением маркеров воспаления в плаценте [10]. Также в одном исследовании отмечалась связь между повышенным уровнем гомоцистеина у матери и низкой массой при рождении у новорожденных близнецов. Это также связано с тем, что гомоцистеин повреждающее воздействует на эндотелий сосудов [21]. Полученные данные важно учитывать, так как недоношенность является главным фактором риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных. Последствия перенесенного ВЖК могут сказываться на протяжении всей последующей жизни ребенка. ВЖК остается на сегодняшний день патологией с высоким уровнем летальности и инвалидизации недоношенных новорожденных. Поэтому разработка системы профилактики, диагностики и лечения ВЖК не только медицинская, но и важная социально-экономическая задача. Существует не так много исследований, в которых изучалась взаимосвязь гипергомоцистеинемии с возникновением нетравматических внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных. В 2013 г. было установлено, что уровень гомоцистеина был выше у новорожденных с ВЖК, матери которых во время беременности перенесли преэклампсию. Средний уровень гомоцистеина в плазме крови у детей, матери которых перенесли преэклампсию во время течения беременности, составил $8,2 \pm 5,9$ мкмоль/л, в сравнении с контрольной группой – $5,3 \pm 2,7$ мкмоль/л [25]. Однако, в исследованиях не было проведено корреляционного исследования уровня гомоцистеина у женщин и у новорожденных детей.

Одной из главных причин гипергомоцистеинемии является ряд генетических дефектов фермента метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR. Известно, что 10% населения мира гомозиготны по распространенному, наиболее изученному полиморфизму MTHFR – C677T [38]. О том, что полиморфизмы в гене MTHFR у беременных женщин приводят к преждевременному прерыванию беременности, к повышению развития преэклампсии, и другим неблагоприятным состояниям беременной женщины и новорожденного (недоношенность, низкая масса тела при рождении) отмечали в своих работах многие ученые из Китая [16, 22, 40]. Влияние полиморфизмов генов фолатного цикла исследовалось также и у новорожденных детей. В исследовании, проведенном в 2014 г. в США группой ученых, было показано, что полиморфизм гена метилентетрагидрофолата (MTHFR) в сочетании с факторами окружающей среды повышает риск возникновения ВЖК. Другие ученые также исследовали генетическую проблему гипергомоцистеинемии: ими было установлено, что варианты генов MTHFR (C677T, A1298C), MTRR (A66G), MTR (A2756G), RFC1 (G80A) могут влиять на течение новорожденности у недоношенных детей с тяжелой ВЖК [19]. Проблема влияния повышенного уровня гомоцистеина на организм новорожденных детей изучается во всем мире, но требует проведения дополнительных исследований для более точного понимания механизмов воздействия.

Возможные методы профилактики гипергомоцистеинемии

Профилактика гипергомоцистеинемии изучалась как зарубежными, так и российскими учеными. Дефицит фолиевой кислоты связан с повышенной концентрацией гомоцистеина в плазме крови. Было доказано, что снижению уровня гомоцистеина при беременности способствует прием препаратов фолиевой кислоты в период до зачатия и в первом триместре [18, 24, 39]. В одном из исследований факторами, значимо связанными с более высоким уровнем гомоцистеина, были курение во время беременности (в том числе пассивное курение) и хроническая гипертензия. Факторами, значительно снижающими концентрацию гомоцистеина, были принадлежность к негроидной расе, приём фолиевой кислоты (в дозе > 1 мг/сут). Фолиевая кислота в сыворотке крови модифицировала влияние генотипа MTHFR 677C>T на концентрацию гомоцистеина в плазме. Помимо употребления фолиевой кислоты во время беременности, для снижения концентрации уровня гомоцистеина необходимо придерживаться здорового образа жизни, а именно: отказ от курения и употребления кофе, поддержание нормального индекса массы тела, а также потребление витамина B₁₂ [12]. По современным рекомендациям Всемирной организации здравоохранения по дородовому уходу при положительном опыте беременности, беременным женщинам рекомендован прием 400 мкг фолиевой кислоты ежедневно. Прием препаратов фолиевой кислоты следует начинать как можно раньше (в идеале до зачатия). К пищевым источникам фолиевой кислоты относятся зеленые листовые овощи, бобовые, фасоль и мясные продукты. Однако, биодоступность препаратов фолиевой кислоты выше, так как в них она представлена в виде моноглутамата. Фолиевая кислота выполняет роль субстрата и кофактора для синтеза нуклеотидов по путям одноуглеродного переноса. Эти биохимические пути используют фолиевую кислоту и метионин для образования метильных групп, которые необходимы для таких процессов, как синтез ДНК, выработка антиоксидантов и эпигенетическая регуляция [28]. В США для беременных женщин рекомендуемый суточный уровень потребления фолиевой кислоты для профилактики дефектов нервной трубки составляет 400 мкг в день. По данным американских исследователей, обязательное обогащение продуктов питания фолиевой кислотой привело к снижению частоты врождённых дефектов нервной трубки у новорождённых. Помимо этого, прием фолиевой кислоты снижает содержание гомоцистеина в плазме крови [23]. Также назначение препаратов фолиевой кислоты рекомендовано с целью снижения риска развития преэклампсии у беременных [30].

Российскими исследователями было доказано, что профилактикой поражения центральной нервной системы у новорожденных является снижение уровня гомоцистеина у беременных женщин путем приема фолиевой кислоты в составе комплексных витаминных препаратов. У детей, матери которых принимали препараты фолиевой кислоты в недостаточном количестве, при обследовании выявлялась патология сосудистых сплетений, кисты сосудистых сплетений, ВЖК. Начало проведения фолатной терапии после девятой недели беременности чаще сопровождалось возникновением заболеваний нервной системы у новорожденных. У женщин, которые начали получать препараты фолиевой кислоты с прегравидарного этапа (как витаминно-минеральный комплекс с дозой фолиевой кислоты 800 мкг, так и препарат содержащий 500 мкг фолатов в комплексе с витаминами группы В), отмечалось снижение частоты осложнений течения беременности и перинатальной патологии, связанной с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы [3].

Исследования ученых из разных стран доказывают, что гипергомоцистеинемию можно профилировать. В таком случае снижается риск возникновения патологических состояний у

беременных и новорожденных. Несомненно, что прием фолиевой кислоты снижает риск возникновения дефектов нервной трубки у плода. Однако, эффективность приема фолиевой кислоты в отношении других заболеваний и осложнений течения беременности, связанных с гипергомоцистеинемией требует дальнейшего изучения и проведения исследований.

Заключение

Проблема повышения уровня гомоцистеина актуальна во многих направлениях медицины. Гипергомоцистеинемия вызывает осложнения течения беременности, такие как преэклампсия, преждевременные роды, гестационный сахарный диабет и другие. Проведены многочисленные исследования значения гипергомоцистеинемии в разных возрастных группах и при разных патологиях, но недостаточно изучена проблема гипергомоцистеинемии у новорожденных детей. Известно, что повышенный уровень гомоцистеина у детей преимущественно влияет на патологию нервной системы и патологию гемостаза. Есть данные, что внутрижелудочковые кровоизлияния новорожденных также связаны с гипергомоцистеинемией, однако эта проблема изучена недостаточно полно. Будущие исследования смогут дать ценные представления о патогенезе патологических состояний и о схемах профилактики гипергомоцистеинемии у новорожденных. Выявление закономерностей при одновременном генетическом исследовании и исследовании уровня гомоцистеина в паре мать – новорожденный поможет лучше понимать способы ранней диагностики патологических состояний новорожденных детей и принимать меры для профилактики этих состояний. Это значит, что изучение проблемы гипергомоцистеинемии является перспективным направлением и требует проведения дальнейших исследований.

Литература (References)

1. Адизова С.Р., Ихтиярова Г.А., Иброхимова Д.Б. Уровень гомоцистеина крови в различных формах преэклампсии // Научный медицинский вестник Югры. – 2021. – №1. – С. 9-11. [Adizova S.R., Ihtijarova G.A., Ibrohimova D.B. *Nauchnyj medicinskij vestnik Jugry*. Scientific medical Bulletin of Yugra. – 2021. – N1. – P. 9-11. (in Russian)]
2. Арутюнян А.В., Керкешко Г.О., Милютин Ю. П. и др. Пренатальный стресс при гипергомоцистеинемии у матери: нарушения развития нервной системы плода и функции плаценты // Биохимия. – 2021. – Т.86, №6. – С. 716-728. [Arutjunjan A.V., Kerkeshko G.O., Miljutina Ju. P. et al. *Biohimija*. Biochemistry. – 2021. – V.86, N6. – P. 716-728. (in Russian)]
3. Гурьева В.А., Костыкина Я.М. Особенности течения беременности, состояния новорожденных и детей первого года жизни у женщин с гипергомоцистеинемией с различными подходами к фолатной терапии // Фундаментальные исследования. – 2012. – Т.8, №2. – С. 302-307. [Gur'eva V.A., Kost'kina Ja.M. *Fundamental'nye issledovaniya*. Basic research – 2012. – V.8, N2. – P. 302-307. (in Russian)]
4. Ровда Ю.И., Дорохов Н.А., Скударнов Е.В. и др. Изменение уровня гомоцистеина крови на фоне дисплазии соединительной ткани у детей // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – Т.4, №28. – С. 5-12. [Rovda Ju.I., Dorohov N.A., Skudarnov E.V. et al. *Bjulleten' medicinskoj nauki*. Bulletin of Medical Science. – 2022. – V.4, N28. – P. 5-12. (in Russian)]
5. Строзенко Л.А., Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф. и др. Распределение протромботических полиморфизмов у детей с микроциркуляторным типом кровоточивости на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т.23, №2. – С. 85-94. [Strozenko L.A., Skudarnov E.V., Lobanov Ju.F. et al. *Rossijskij pediatricheskij zhurnal*. Russian Pediatric Journal. – 2020. – V.23, N2. – P. 85-94. (in Russian)]
6. Фефелова Е.В., Терешков П.П., Исакова Н.В. и др. Роль гипергомоцистеинемии в механизмах развития гиперкоагуляции у больных ИБС // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2019. – №2. – С. 90-98. [Fefelova E.V., Tereshkov P.P., Isakova N.V. et al. *ENI Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. ENI Zabaikalsky medical Bulletin. – 2019. – N2. – P. 90-98. (in Russian)]
7. Шогирадзе Л.Д., Ковалева В.В., Ковалева В.В. Роль гомоцистеина в патогенезе аномальных маточных кровотечений у девочек-подростков. Эффективная фармакотерапия // Акушерство и гинекология. – 2022. – Т.18, №34. – С. 32-36. [Shogiradze L.D., Kovaleva V.V., Kovaleva V.V. *Akusherstvo i ginekologija*. Obstetrics and gynecology. – 2022. – V.18, N34. – P. 32-36 (in Russian)]
8. Ars C.L., Nijs I.M., Marroun H.E. et al. Prenatal folate, homocysteine and vitamin B12 levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: The Generation R Study // British Journal of Nutrition. – 2019. – N122. – P. 1-9.

9. Azzini E., Ruggeri S., Polito A. Homocysteine: Its Possible Emerging Role in At-Risk Population Groups // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – V.21, N4. – P. 1421.
10. Bala R., Verma R., Budhwar S. et al. Fetal hyperhomocysteinemia is associated with placental inflammation and early breakdown of maternal-fetal tolerance in pre-term birth // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2022. – V.88, N3. – P. 13589.
11. Cawley S., O'Malley E.G., Kennedy R.A.K. et al. The relationship between maternal plasma homocysteine in early pregnancy and birth weight // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2020. – V.33, N18. – P. 3045-3049.
12. Chaudhry S.H., Taljaard M., MacFarlane A.J. et al. The determinants of maternal homocysteine in pregnancy: findings from the Ottawa and Kingston Birth Cohort // *Public Health Nutrition*. – 2020. – V.23, N17. – P. 3170-3180.
13. Clare C.E., Brassington A.H., Kwong W.Y., Sinclair K.D. One-Carbon Metabolism: Linking Nutritional Biochemistry to Epigenetic Programming of Long-Term Development // *Annual Review of Animal Biosciences*. – 2019. – N7. – P. 263-287.
14. Cui J., Cao C., Hu H. et al. Downregulation of folate receptor α contributes to homocysteine-induced human umbilical vein endothelial cell injury via activation of endoplasmic reticulum stress // *Molecular Medicine*. – 2020. – V.22, N2. – P. 1631-1638.
15. Dai C., Fei Y., Li J. et al. A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications // *BioMed Research International*. – 2021. – N6. – P. 6652231.
16. Ding G., Li Y., Gao J. et al. Associations between AGT, MTHFR, and VEGF gene polymorphisms and preeclampsia in the Chinese population // *Placenta*. – 2022. – V.118, – P. 38-45.
17. Dymara-Konopka W., Laskowska M. The Role of Nitric Oxide, ADMA, and Homocysteine in The Etiopathogenesis of Preeclampsia-Review // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – V.20, N11. – P. 2757.
18. Ferrazzi E., Tiso G., Di Martino D. Folic acid versus 5- methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy // *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. – 2020. – N253. – P. 312-319.
19. Fishchuk L., Rossokha Z., Pokhylko V. et al. Associations of variants of folate cycle genes with features of the clinical course of severe intraventricular hemorrhages in premature infants // *The Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. – 2022. – V.15, N3. – P. 545-551.
20. Gaiday A., Balash L., Tussupkaliyev A. The Role of High Concentrations of Homocysteine for the Development of Fetal Growth Restriction // *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. – 2022. – V.44, N4. – P. 352-359.
21. Gong X.L., Du Y.F., Zhao Y.Y. et al. Association between maternal plasma one-carbon biomarkers during pregnancy and fetal growth in twin pregnancies // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. – 2023. – V.58, N10. – P. 774-782.
22. Huang L.L., Tong J.R., Huang Y. et al. Association of MTHFR gene C677T polymorphism with pregnancy outcome // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2023. – V.27, N1. – P. 166-171.
23. Ismail S., Eljazzar S., Ganji V. Intended and Unintended Benefits of Folic Acid Fortification-A Narrative Review // *Foods*. – 2023. – V.12, N8. – P. 1612.
24. Jankovic-Karasoulos T., Furness D.L., Leemaqz S.Y. et al. Maternal folate, one-carbon metabolism and pregnancy outcomes // *Maternal and child nutrition*. – 2021. – V.17, N1. – P. 13064.
25. Kahramaner Z., Sutcuoglu S., Cicek E. et al. Homocysteine levels and its association with intraventricular hemorrhage in preterm infants born to preeclamptic mothers // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2013. – V.26, N18. – P. 1833-1837.
26. Koklesova L., Mazurakova A., Samec M. et al. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person // *EPMA Journal*. – 2021. – V.12, N4. – P. 477-505.
27. Li Y.Y., Xu J., Sun X.C. et al. Characteristics, differential diagnosis, individualized treatment, and prevention of hyperhomocysteinemia in newborns // *European Journal of Medical Genetics*. – 2023. – V.66, N10. – P. 104836.
28. Lyon P., Strippoli V., Fang B. et al. B Vitamins and One-Carbon Metabolism: Implications in Human Health and Disease // *Nutrients*. – 2020. – V.12, N9. – P. 2867.
29. Memon S.I., Acharya N.S., Acharya S. et al. Maternal Hyperhomocysteinemia as a Predictor of Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Two-Year Novel Study // *Cureus*. – 2023. – V.15, N4. – P. 37461.
30. Murphy M.S.Q., Muldoon K.A., Sheyholislami H. et al. Impact of high-dose folic acid supplementation in pregnancy on biomarkers of folate status and 1-carbon metabolism: An ancillary study of the Folic Acid Clinical Trial (FACT) // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2021. – V.113, N5. – P. 1361-1371.
31. Nwogu C.M., Okunade K.S., Adenekan M.A. et al. Association between maternal serum homocysteine concentrations in early pregnancy and adverse pregnancy outcomes // *Annals of African Medicine*. – 2020. – V.19, N2. – P. 113-118.

32. Olapeju B., Ahmed S., Hong X. et al. Maternal Hypertensive Disorders in Pregnancy and Postpartum Plasma B Vitamin and Homocysteine Profiles in a High-Risk Multiethnic U.S., Population // *Journal of Women's Health*. – 2020. – V.298, N12. – P. 1520-1529.
33. Qin W., Hu X., Fu C. et al. Estimation of homocysteine concentration as an indicator of foetal death in pregnant Chinese women with preeclampsia: A case-control study // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2022. – V.36, N4. – P. 24312.
34. Roigé-Castellví J., Murphy M., Fernández-Ballart J., Canals J.. Moderately elevated preconception fasting plasma total homocysteine is a risk factor for psychological problems in childhood // *Public Health Nutrition*. – 2019. – V.22, N9. – P. 1615-1623.
35. Rubini E., Snoek K.M., Schoenmakers S. et al. First Trimester Maternal Homocysteine and Embryonic and Fetal Growth: The Rotterdam Periconception Cohort // *Nutrients*. – 2022. – V.14, N6. – P. 1129.
36. Smith A.D., Refsum H. Homocysteine - from disease biomarker to disease prevention // *Journal of Internal Medicine*. – 2021. – V.290, N4. – P. 826-854.
37. Thakur P., Bhalerao A. Raised Maternal Homocysteine Levels in Antenatal Women at 10 to 14 Weeks of Gestation and Placenta-Mediated Complications: A Cohort Study // *Cureus*. – 2023. – V.15, N6. – P. 40423.
38. Tinelli C., Di Pino A., Ficulle E. et al. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor and Potential Nutraceutical Target for Certain Pathologies // *Frontiers in nutrition*. – 2019. – V.24, N6. – P. 49.
39. Wilson R.D., O'Connor D.L. Guideline No. 427: Folic Acid and Multivitamin Supplementation for Prevention of Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies // *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*. – 2022. – V.44, N6. – P. 707-719.
40. Wu W., Luo D., Ruan X. et al. Polymorphisms in gene MTHFR modify the association between gestational weight gain and adverse birth outcomes // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – V 9. – P. 919651.
41. Wu X., Zhang L., Miao Y. et al. Homocysteine causes vascular endothelial dysfunction by disrupting endoplasmic reticulum redox homeostasis // *Redox Biology*. – 2019. – N20. – P. 46-59.
42. Zhang C., Hu J., Wang X., Gu H. High level of homocysteine is associated with pre-eclampsia risk in pregnant woman: a meta-analysis // *Gynecological Endocrinology*. – 2022. – V.38, N9. – P. 705-712.
43. Zhang H., Tian Y., Zhang S. et al. Homocysteine-mediated gender-dependent effects of prenatal maternal depression on motor development in newborn infants // *Journal of Affective Disorders*. – 2020. – N263. – P. 667-675.

Информация об авторах

Гладких Екатерина Сергеевна – аспирант, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: ekaterina.gladkikh96@yandex.ru

Щербак Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: shcherbak2001@mail.ru

Аксенова Татьяна Александровна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: tatianaks@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 19.09.2024

Принята к печати 20.03.2025