
Обзор литературы

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА И БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

Фетисова И.Н.

ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава

Кафедра акушерства, гинекологии и медицинской генетики

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА. ФОЛАТНЫЙ ЦИКЛ И МЕТАБОЛИЗМ ГОМОЦИСТЕИНА

Фолатный цикл представляет собой сложный каскадный процесс, контролируемый ферментами, которые в качестве коферментов имеют производные фолиевой кислоты. Эта кислота является сложной молекулой, состоящей из птероидной кислоты и одного (моноглутаматы) или нескольких (полиглутаматы) остатков глютаминовой кислоты. Пища, особенно свежая зелень, печень, дрожжи и некоторые фрукты, в основном содержит восстановленные полиглутаматы, которые должны быть гидролизованы с помощью фермента птероилполиглутамат-гидролазы до моноглутамата, чтобы они могли быть абсорбированы в проксимальном отделе тонкого кишечника.

После всасывания фолат-моноглутамат восстанавливается до тетрагидрофолата (ТНФ) — соединения, обладающего особой биологической активностью. Далее в энтероцитах кишечника идет процесс метилирования фолатов, после чего они поступают в кровь в виде 5-метилтетрагидрофолата (5-СН₃-ТНФ). Внутри клетки 5-метилтетрагидрофолат служит донором метильных групп и основным источником тетрагидрофолата. Последний выступает в качестве акцептора большого числа моноуглеродных фрагментов, превращаясь в разные виды фолатов (5, 10-метилентетрагидрофолат — 5, 10-СН₂-ТНФ; 5, 10-метинилтетрагидрофолат — 5, 10-СН-ТНФ; 10-фор-

милтетрагидрофолат — 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 В₁₂. Метионин-синтаза обеспечивает преобразование 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, которая используется также для метилирования других соединений: ДНК, РНК, белков и фосфолипидов [6]. Ключевую роль в синтезе метионина из гомоцистеина играет фермент 5, 10-метилентетрагидрофолат-редуктаза (MTHFR), который восстанавливает 5, 10-метилентетрагидрофолат до 5-метилтетрагидрофолата, несущего на себе метильную группу, необходимую для реметилирования гомоцистеина.

Fetisova I.N.

POLYMORPHISM OF FOLATE CYCLE GENES AND HUMAN DISEASES

Помимо указанного, существуют еще два пути реметилирования гомоцистеина: в печени при участии бетаина в качестве донора метильной группы и фермента гомоцистеинметилтрансферазы; а также путем превращения в цистеин через промежуточный продукт цистатион при участии фермента цистатион-*b*-синтетазы, коферментом которой является витамин В₆ [6].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ГОМОЦИСТЕИНА

Гомоцистеин обладает выраженным токсическим действием, механизм которого определяется несколькими биохимическими каналами и в значительной степени связан с нарушением эндотелиальной функции. Имеются сведения о том, что повышение уровня гомоцистеина в крови имеет выраженный атерогенный и тромбофилический эффект [8].

В плазме крови гомоцистеин является источником продукции гомоцистина, смеси дисульфидов и тиолактона гомоцистеина. Данные соединения способствуют повреждению эндотелия, что приводит к обнажению субэндотелиального матрикса и гладкомышечных клеток. Тиолактон гомоцистеина, соединяясь с липопротеинами низкой плотности, захватывается близлежащими макрофагами, которые объединяются в так называемые «пенистые клетки» внутри зарождающейся атеромной бляшки. Кроме того, гомоцистеин является сильным мутагеном для гладкомышечных клеток и специфически участвует в развитии атеросклероза благодаря усиленной пролиферации гладкомышечных клеток [44].

Избыток гомоцистеина способствует активации XII и V факторов, а также экспрессии тканевого фактора; при этом нарушается высвобождение естественных ингибиторов коагуляции и антиагрегантов — протеина C, ингибитора внешнего пути свертывания крови; снижается гликозаминогликанзависимая активация антитромбина III, подавляется активность тромбомодулина [1]. Наряду с этим наблюдается повышенная агрегация тромбоцитов вследствие снижения синтеза эндотелием релаксирующего фактора и NO, а также усиленного высвобождения поврежденными эндотелиоцитами фактора Виллебранда [1, 44]. Снижение синтеза эндотелиальной окиси азота обусловлено уменьшением экспрессии синтазы азота за счет действия продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), инициируемого гомоцистеином. Обозначенные атерогенные и тромбофилические

эффекты в совокупности определяют хроническую эндотелиальную дисфункцию при гипергомоцистеинемии [1, 3, 8, 10, 11, 44].

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ПРИЧИНЫ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

Частота выявления гипергомоцистеинемии в общей популяции составляет 5%; этот показатель существенно увеличивается у пациентов с различными патологиями [8].

Причины, приводящие к нарушению метаболизма гомоцистеина и развитию гипергомоцистеинемии, очень разнообразны. Определенное значение отводится пищевым факторам — алиментарному дефициту фолиевой кислоты, витаминов В₁₂ и В₆. По данным литературы, до 2/3 всех случаев гипергомоцистеинемии связано с недостатком одного или более вышеназванных витаминов [45]. Снижение концентрации указанных ферментов метаболизма гомоцистеина может быть обусловлено приемом ряда лекарственных препаратов: цитостатиков (метотрексата), противосудорожных средств (фенитоина и карбамазепина), метилксантинов (теофиллин) и эстрогенсодержащих оральных контрацептивов. Уровень содержания в крови гомоцистеина зависит от пола и возраста: он выше у мужчин и лиц старших возрастных групп [25].

Гипергомоцистеинемия может быть обусловлена наличием ряда приобретенных и мультифакториальных заболеваний: хронической почечной недостаточности, анемии, карциномы молочной железы, яичников и поджелудочной железы, гипотиреоза, псориаза [25].

Дефекты обмена гомоцистеина могут быть наследственно обусловлены. Врожденная гомоцистинурия в сочетании с гипергомоцистеинемией, встречающаяся в 1 случае на 100 000 живых новорожденных, развивается у гомозигот в связи с недостаточностью цистатион-*b*-синтетазы. Клиническая картина данной ферментопатии характеризуется наличием деформаций скелета, аномалий развития глаз, в 50% случаев — умственной отсталостью. У больных наблюдается ранний атеросклероз, обуславливающий развитие ишемической болезни сердца и/или острое нарушение мозгового кровообращения [37].

На сегодняшний день показана возможность возникновения гипергомоцистеинемии и связанных с ней патологических состояний в результате нарушения функции ферментов,

участвующих в фолатном обмене — MTHFR, MTRR, MTR [8, 10, 11].

СТРОЕНИЕ И ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА

Ключевым ферментом фолатного цикла является 5, 10-метилентетрагидрофолат-редуктаза (MTHFR) [MIM 236250], которая переводит фолиевую кислоту в ее активную форму — 5-метилтетрагидрофолат. Фермент MTHFR относится к группе флавопротеинов и состоит из двух одинаковых субъединиц с молекулярной массой около 70 кДа. Ген MTHFR локализуется на коротком плече хромосомы 1 (1p36.3) и состоит из 11 экзонов [24]. Длина всего кодирующего региона составляет около 1980 пар нуклеотидов. Существует несколько аллельных вариантов этого гена, вызывающих тяжелую недостаточность фермента, но большинство из этих вариантов очень редки. Практическое значение имеют два полиморфизма: С677Т в экзоне 4 и А1298С в экзоне 7.

Миссенс-мутация С677Т, связанная с замещением цитозина на тимин в положении 677, вызывает замену аланина на валин (р.Аla222Val) в каталитическом домене белка-фермента. У гомозигот по полиморфному аллелю активность фермента *in vitro* снижена на 70%, а у гетерозигот — на 35% [47]. Мутантный аллель 677Т распространен в популяциях мира с высокой гетерогенностью. Его частота среди европейцев варьирует от 0,19 у жителей Великобритании до 0,55 у испанцев. В азиатских популяциях мутантный аллель распределяется с частотой от 0,02 у индонезийцев до 0,38 у китайцев; на африканском континенте — от полного отсутствия у представителей племени денди до 0,09 у народности берба. В Новом Свете аллель встречается с частотой от 0,11 у афроамериканцев Южной Каролины до 0,45 у индейцев Бразилии [9, 10, 12]. В России у жителей московского региона частота встречаемости аллеля 677Т составляет 0,29 [5], у жителей Сибири — 0,32 [10].

Вторым распространенным полиморфизмом в этом гене является транзикация А1298С, приводящая к замене глутаминовой кислоты на аланин в регуляторном домене фермента (р.Glu429Ala). Аллель 1298С также снижает активность фермента, хотя и не так значительно, как аллель 677Т. Индивидуумы, являющиеся компаунд-гетерозиготами по аллелям 677Т

и 1298С (генотип 677СТ/1298АС), согласно некоторым исследованиям, имеют снижение активности фермента на 40-50% и биохимический профиль, схожий с профилем гомозиготных носителей аллеля 677Т [46, 47].

Фермент метионин-синтаза-редуктаза (MTRR) [MIM 602568] участвует в восстановлении активности метионин-синтазы (MTR) [MIM 156570] — фермента, непосредственно осуществляющего метилирование гомоцистеина. Белок MTRR относится к группе флавопротеинов. Он состоит из 698 аминокислот и имеет молекулярную массу 77,7 кДа. Ген MTRR картирован на хромосоме 5 в локусе 5p15.3—p15.2 [32]. В этом гене описаны разные типы мутаций и несколько полиморфных вариантов. Полиморфизм А66G (р.Ile22Met) в 4 раза снижает активность фермента MTRR. Этот полиморфизм очень распространен в популяции, частота гетерозиготных носителей аллеля 66G составляет около 45,0-50,0%, а гомозиготных ~ 25,0% [27].

Полиморфные варианты генов MTHFR и MTRR, обуславливая различную функциональную значимость белковых продуктов, влияют на широкий спектр биохимических преобразований в ходе фолатного цикла и, по мнению ряда авторов, могут рассматриваться как фактор риска развития ряда заболеваний. Однако роль их в этиопатогенезе различной патологии окончательно не установлена [22, 48].

Большое число исследований посвящено взаимосвязи полиморфизма С677Т гена MTHFR с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Ряд авторов относит гипергомоцистеинемию, вызванную рассматриваемой мутацией, к независимым факторам риска для коронарного атеросклероза [20, 23]. В то же время, по мнению некоторых исследователей, незначительное повышение уровня плазменного гомоцистеина, часто встречающееся у больных с ССЗ, не связано с патогенезом данной патологии [13].

Описана взаимосвязь полиморфизма С677Т с венозными и артериальными тромбозами, риск развития которых особенно возрастает у гомозигот по мутантному аллелю [21, 30]. Есть данные об ассоциации аллеля 677Т с церебральным инфарктом и приступами ишемии [35]. Противоположный эффект взаимодействия уровня гомоцистеина в плазме и мутации в гене MTHFR наблюдали у лиц, имеющих определенную геометрию сонной

артерии [17]. Гомозиготное состояние по мутантному аллелю было негативно связано с внутренним диаметром сосуда.

Есть данные, что генотип MTHFR 677 T/T в сочетании с низким уровнем фолата может выступать как потенциальный фактор риска развития состояний, связанных со снижением метилирования ДНК, в частности, неопластических процессов. В то же время генотип MTHFR 1298 C/C влияет на процессы метилирования вне зависимости от сопутствующего снижения фолата [15, 41].

Особый интерес представляет вопрос о причастности низкофункциональных аллелей генов фолатного обмена к патологии репродукции: бесплодию [42, 43], невынашиванию беременности [2, 48], формированию фетоплацентарной недостаточности и гестозов [5, 4, 7], задержке развития и формированию пороков развития плода [36]. Среди целого спектра механизмов нарушения фертильности можно обозначить как эффекты гипергомоцистеинемии, так и нарушения процессов метилирования ДНК в соматических и половых клетках. Эндотелиальная дисфункция, наблюдаемая при гипергомоцистеинемии, сопровождающаяся развитием атеросклероза сосудов, десинхронизацией процессов фибринолиза и фибринообразования, вазоконстрикцией, возможно, способствует нарушению nidации плодного яйца, инвазии трофобласта и плацентации и приводит к развитию акушерской патологии. Необходимо отметить противоречивость результатов исследования, полученных разными авторами в разных популяциях [2, 18, 28, 31, 33, 36, 42, 43]. Так, в двух работах, посвященных изучению полиморфизма генов фолатного обмена при мужском бесплодии, причастность полиморфизма 677T гена MTHFR к развитию необструктивной олиго- и азооспермии была определена лишь в индийской популяции [42]. По мнению же итальянских авторов, аллель 677T не является фактором риска мужского бесплодия [43].

Неоднозначны и результаты работ, посвященные влиянию полиморфизмов MTHFR C677T и MTRR A66G на развитие привычного невынашивания беременности (ПНБ) [2, 14, 18, 28, 31, 33, 38, 40]. Одной из главных причин ПНБ первого триместра является наличие геномных мутаций у плода, возникновение которых в большинстве случаев обусловлено нерасхождением хромосом в гаметогенезе у родителей. В литературе высказывается предпо-

ложение, что наличие низкофункциональных аллелей генов фолатного обмена вследствие изменения профиля метилирования ДНК в клетке может приводить к нарушению расхождения хромосом в процессе формирования гамет и возникновению поли- и анеуплоидии у плода. Кроме того, дефицит метильных групп в быстро делящихся клетках эмбриона приводит к повышенному включению уридилевого нуклеотида вместо тимидилового в синтезируемую цепь ДНК. В результате образуется аномально легко фрагментируемая ДНК, синтез ее резко замедляется. Это ведет к нарушению клеточного цикла быстро делящихся клеток плода и, возможно, способствует запуску механизмов апоптоза [19]. В работах, выполненных на абортном материале, было показано значительное повышение риска ПНБ (в 14 раз) при наличии у эмбриона аллелей гена MTHFR 677T и/или 1298C в гомо- или гетерозиготном состоянии [29, 48]. Т.С. Бескоровойной (2005) определены частоты аллелей генов фолатного обмена в супружеских парах с ПНБ в московской популяции. Показано влияние полиморфных вариантов MTHFR 677T и MTRR 66G на развитие самопроизвольного прерывания беременности, причем, по мнению автора, наибольший негативный эффект дает сочетание низкофункциональных аллелей в нескольких генах фолатного обмена, а также накопление их в паре [2]. Однако результаты многочисленных исследований других авторов не подтверждают причастность полиморфизма 677T гена MTHFR к самопроизвольному прерыванию беременности [14, 18, 28, 38, 40]. Вероятно, противоречивость выводов может быть отчасти обусловлена как объективными причинами (мультифакториальный генез невынашивания, этногеографическое разнообразие генофондов популяций), так и субъективными (различные критерии при отборе обследуемых лиц).

Большое число исследований посвящено взаимосвязи полиморфизма генов фолатного обмена с пороками развития плода, в частности, с дефектами нервной трубки (анэнцефалия, spina bifida), а также незаращением верхней губы и неба [16, 34, 36, 46]. Негативное влияние на гисто- и органогенез мутантных вариантов генов фолатного обмена может быть связано как с прямым эмбриотоксическим действием гомоцистеина, так и с нарушением процессов пролиферации и дифференцировки клеток вследствие дефицита метильных групп. Снижение метилирования в клетке, связанное с недостаточной активностью ферментов фолатного обмена или с

дефицитом метильных групп, приводит к изменению профиля метилирования центральных районов хромосом, нарушению расхождения хромосом в оогенезе и повышает риск рождения ребенка с синдромом Дауна (трисомия по хромосоме 21) [27, 39]. Изменение

профиля метилирования ДНК ассоциировано также с нарушением расхождения хромосомы 18. Для других аутосом (хромосомы 2, 7, 10, 13, 14, 15, 16, 22) и половых хромосом такой ассоциации не показано [26].

ЛИТЕРАТУРА

1. Баймурадова С.М., Бицадзе В.О., Матвеева Т.Е. и др. АФС и генетические формы тромбофилии у беременных с гестозами // *Акушерство и гинекология*. — 2004. — № 2. — С. 21—27.
2. Бескоровайная Т.С. Влияние некоторых генетических факторов на нарушение репродукции у человека : Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 89 с.
3. Джанджгава Ж.Г., Бицадзе В.О. Неудачи ЭКО и материнская тромбофилия // *Проблемы репродукции*. — 2005. — № 5. — С. 41—43.
4. Зайнулина М.С. К вопросу о механизмах развития тромбофилии при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты и гестозе // *Материалы VII Российского форума «Мать и дитя»*. — М., 2005. — 74 с.
5. Калашникова Е.А., Кокаровцева С.Н. Ассоциация наследственных факторов тромбофилии с невынашиванием беременности у женщин в русской популяции // *Медицинская генетика*. — 2005. — № 8. — С. 386—391.
6. Мари Р., Греннер Д., Мейес П. и др. Биохимия человека. — М. : Мир, 1993. — Т. 1. — С. 303—305.
7. Михайлин Е.С. Встречаемость некоторых наследственных тромбофилий при гестозе и преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты // *Медицинская генетика*. — 2005. — № 5 (2). — С. 230.
8. Мухин Н.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы // *Клиническая медицина*. — 2001. — № 6. — С. 7—14.
9. Спиридонова М.Г., Степанов В.А., Максимов Н.Р. и др. Популяционное исследование частоты полиморфизма С677Т гена метилентетрагидрофолат-редуктазы в Якутии // *Генетика*. — 2004. — Т. 40, № 5. — С. 704—708.
10. Спиридонова М.Г., Степанов В.А., Пузырев В.П. О роли полиморфных вариантов гена 5, 10-метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // *Клиническая медицина*. — 2001. — № 2. — С. 10—16.
11. Спиридонова М.Г., Степанов В.А., Пузырев В.П. и др. Анализ генных комплексов подверженности к коронарному атеросклерозу // *Генетика*. — 2002. — Т. 38, № 3. — С. 383—392.
12. Botto L.D., Yang Q. 5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review // *Am. J. Epidemiol.* — 2000. — Vol. 151. — P. 862—877.
13. Brattström L., Wilcken D., Öhrvik J. et al. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease. The result of a meta-analysis // *Circulation*. — 1998. — Vol. 98. — P. 2520—2526.
14. Carp H., Salomon O., Seidman D. et al. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss // *Hum. Reprod.* — 2002. — Vol. 17(6). — P. 1633—1637.
15. Castro R., Rivera I., Ravasco P. et al. 5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C-T and 1298A-C mutations are associated with DNA hypomethylation // *J. Med. Genet.* — 2004. — Vol. 41. — P. 454—458.
16. Christensen B., Arbour L., Tran P. et al. Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neural tube defects // *Am. J. Med. Genet.* — 1999. — Vol. 84. — P. 151—157.
17. Demuth K., Moatti N., Hanon O. et al. Opposite effects of plasma homocysteine and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation on carotid artery geometry in asymptomatic adults // *Ibid.* — 1998. — Vol. 18. — P. 1838—1843.
18. Dilley A., Benito C., Hooper W.C. et al. J. Maternal Mutations in the factor V, prothrombin and MTHFR genes are not risk factors for recurrent fetal loss // *Fetal. Neonatal. Med.* — 2002. — Vol. 11(3). — P. 176—182.
19. Fell D., Selhub J. Disruption of thymidylate synthesis and glycine-serine interconversion by L-methionine and L-homocystine in Raji cells // *Biochim. Biophys. Acta*. — 1990. — Vol. 1033. — P. 80—84.
20. Fletcher O., Kessling A. M. MTHFR association with arteriosclerotic vascular disease? // *Hum. Genet.* — 1998. — Vol. 103. — P. 11—21.
21. Franchis R., Mangini F., D'Angelo A. et al. Elevated total plasma homocysteine and 677 C®T mutation of 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase gene in thrombotic vascular disease // *Am. J. Hum. Genet.* — 1996. — Vol. 59. — P. 262—264.
22. Friso S., Girelli D., Trabetti E. et al. A1298C methylenetetrahydrofolate reductase mutation and coronary artery disease: relationships with C677T polymorphism and homocysteine/folate metabolism // *Clin. Exp. Med.* — 2002. — Vol. 2. — P. 7—12.
23. Gardemann A., Weidemann H., Philipp M. et al. The TT genotype of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism is associated with the extent of coronary athero-

- sclerosis in patients at high risk for coronary artery disease // *Eur. Heart J.* — 1999. — Vol. 20. — P. 584—592.
24. Goyette P., Pai A., Milos R. et al. Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) // *Mamm. Genome.* — 1998. — Vol. 9. — P. 652—656.
 25. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Homocysteine and vascular disease // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354. — P. 407—413.
 26. Hassold T.J., Burrage L.C., Chan E.R. et al. Maternal folate polymorphisms and the etiology of human nondisjunction // *Am. J. Hum. Genet.* — 2001. — Vol. 69. — P. 434—439.
 27. Hobbs C.A., Sherman S.L., Yi P., Hopkins S.E. et al. Polymorphisms in Genes Involved in Folate Metabolism as Maternal Risk Factors for Down Syndrome // *Am. J. Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 67. — P. 623—630.
 28. Hohlagschwandtner M., Unfried G., Heinze G. et al. Combined thrombophilic polymorphisms in women with idiopathic recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* — 2003. — Vol. 79(5). — P. 1141—1148.
 29. Isotalo P.A., Wells G.A., Donnelly J.G. Neonatal and fetal methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms: an examination of C677T and A1298C mutations // *Am. J. Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 67. — P. 986—990.
 30. Keijzer M.B.A.J., den Heijer M., Blom H.J. et al. Interaction between hyperhomocysteinemia, mutated methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and inherited thrombophilic factors in recurrent venous thrombosis // *Thromb. Hemost.* — 2002. — Vol. 88. — P. 723—728.
 31. Kumar K.S., Govindaiah V., Naushad S.E. et al. Plasma homocysteine levels correlated to interactions between folate status and methylene tetrahydrofolate reductase gene mutation in women with unexplained recurrent pregnancy loss // *J. Obstet. Gynaecol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 55—58.
 32. Leclerc D., Wilson A., Dumas R. et al. Cloning and mapping of a cDNA for methionine synthase reductase, a flavoprotein defective in patients with homocystinuria // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 1998. — Vol. 95. — P. 3059—3064.
 33. Lissak A., Sharon A., Fruchter O. et al. Polymorphism for mutation of cytosine to thymine at location 677 in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with recurrent early fetal loss // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 181. — P. 126—130.
 34. Martinelli M., Scapoli L., Pezzetti F. et al. C677T variant form at the MTHFR gene and CL/P: a risk factor for mothers? // *Am. J. Med. Genet.* — 2001. — Vol. 98. — P. 357—360.
 35. Morita H., Taguchi J., Kurihara H. et al. Genetic polymorphism of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) as a risk factor for coronary artery disease // *Circulation.* — 1997. — Vol. 95. — P. 2032—2036.
 36. Motulsky A. G. Nutritional ecogenetics: homocysteine-related arteriosclerotic vascular disease, neural tube defects and folic acid. (Editorial) // *Am. J. Hum. Genet.* — 1996. — Vol. 58. — P. 17—20.
 37. Mudd S.H., Skovby F., Levy H.L. et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthetase deficiency // *Am. J. Hum. Genet.* — 1985. — Vol. 37. — P. 1—31.
 38. Murphy R.P., Donoghue C., Nallen R.J. et al. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2000. — Vol. 20 (1). — P. 266—270.
 39. O'Leary V.B., Parle-McDermott A., Molloy A.M. et al. MTRR and MTHFR polymorphism: link to Down syndrome? // *Am. J. Med. Genet.* — 2002. — Vol. 107. — P. 151—155.
 40. Pihusch R., Buchholz T., Lohse P. et al. Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2001. — Vol. 46 (2). — P. 124—131.
 41. Quere I., Perneger T.V., Zittoun J. et al. Red blood cell methylfolate and plasma homocysteine as risk factors for venous thromboembolism: a matched case-control study // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359. — P. 747—752.
 42. Singh K., Singh S.K., Sah R. et al. Mutation C677T in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with male infertility in an Indian population // *Int. J. Androl.* — 2005. — Vol. 28 (2). — P. 115—119.
 43. Stuppia L., Gatta V., Scarciolla O. et al. The methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and male infertility in Italy // *Endocrinol. Invest.* — 2003. — Vol. 26 (7). — P. 620—622.
 44. Tsai J., Wang H., Perrella M. et al. Induction of cyclin. A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells // *J. Clin. Invest.* — 1996. — Vol. 97. — P. 146—153.
 45. Van der Gaag M.S., Ubdink J.B., Silanaukee P. et al. Effect of consumption of red wine, spirits, and beer on serum homocysteine // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355. — P. 1522.
 46. Van der Put N.M., Gabreels F., Stevens E.M. et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural tube defects? // *Am. J. Hum. Genet.* — 1998. — Vol. 62. — P. 1044—1051.
 47. Weisberg I., Tran P., Christensen B. et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity // *Mol. Genet. Metab.* — 1998. — Vol. 64. — P. 169—172.
 48. Zetterberg H., Coppola A., D'Angelo A. et al. No association between the MTHFR A1298C and d trans-cobalamin C776G genetic polymorphisms and hyperhomocysteinemia in thrombotic disease // *Thromb. Res.* — 2002. — Vol. 108. — P. 127—131.