

УДК 577.164.17:618.11-006.2:618.179

Т. Л. Архипкіна

ІУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данілевського НАМН України», г. Київ

ФОЛIEВАЯ КИСЛОТА И ЕЁ РОЛЬ В РЕПРОДУКТИВНОМ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Обзор посвящен биологической роли фолиевой кислоты и её производных в репродуктивной функции женщины. Акцентируется внимание на влияние дефицита фолиевой кислоты в формировании гипергомоцистеинемии и эндотелиальной дисфункции у больных с синдромом поликистозных яичников, приводятся результаты собственных наблюдений. Авторами установлено, что у пациенток с СПКЯ имеется дефицит фолиевой кислоты различной степени выраженности и повышено содержание эндотелина-1. Выявлена отрицательная корреляционная связь между содержанием фолиевой кислоты и концентрацией гомоцистеина в плазме. Указано на необходимость определения уровня фолиевой кислоты с целью своевременного проведения мероприятий направленных на профилактику развития эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, фолиевая кислота, гомоцистеин, эндотелин-1.

Робота являється фрагментом НІП "Визначення ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку порушень системи репродукції та обґрунтування підходів до їх терапії" (державний реєстраційний № 0114U001201).

Интерес специалистов к фолиевой кислоте (ФК) объясняется тем, что учеными установлена роль этого витамина в лечении широкого спектра различных заболеваний. В 1931 г. Л. Уиллс и коллеги обнаружили фактор, содержащийся в экстракте дрожжей и эффективный в борьбе с тропической макроцитарной анемией, на поздних сроках беременности у женщин индианок. В 1941 г. П. Митчелл и соав. выделили этот фактор из листьев шпината (отсюда ее название: folium-лист), а 1945 г., после определения химического строения, этот фактор получил название фолиевая кислота, известная ещё как фолацин или витамин В9 [14]. Таким образом, ФК является синтезированным химическим продуктом, состоит из остатка птероевой кислоты, связанного с одной молекулой L-глутамата. ФК – наиболее биодоступная форма витамина, используемая в препаратах витаминов и при обогащении пищевых продуктов, в пище содержится в небольших количествах [16].

Производными ФК являются фолаты. Фолаты имеют общую химическую структуру птероилглутаминовой кислоты, но различаются по степени восстановления углеродным компонентом и/или длиной глутаматной цепочки. Фолаты не синтезируются в организме, а попадают в него с пищей. В природе фолаты широко распространены, в наибольшем количестве они содержатся в зеленых овощах (шпинат, зеленый лук, укроп, петрушка, цветная капуста, бобы), а также в печени, почках, мясе, твороге, меде, яйцах. Всасывание фолатов из пищи происходит не полностью (около 50%), а около 90% этого вещества разрушается при тепловой обработке [6]. Ещё одним источником фолатов является естественная микрофлора кишечника. Физиологические дозы ФК (до 1 мг в сутки) адсорбируются путем активного всасывания, а высокие путем диффузии [3].

Биологическую активность в организме проявляет не сама ФК, а её производные фолаты, которые в организме превращаются в их восстановленную активную форму – тетрагидрофолат [5]. Фолаты участвуют во множестве обменных процессов и являются кофакторами многих ферментативных реакций синтеза аминокислот, таких как метионин, серин, глицин, нуклеиновых кислот, пуринов, пиримидинов, витаминов. ФК опосредовано влияет на метаболизм катехоламинов, способствует образованию серотонина в головном мозге, т. е. оказывает антидепрессивное действие. Кроме того, ФК повышает содержания холина, препятствуя жировой инфильтрации печени и улучшая функционирование кишечника [1, 27, 45, 53].

Факторы, влияющие на фолатный статус: потребление продуктов с высоким содержанием ФК, генетически детерминированные ферментативные дефекты, препятствующие всасыванию ФК и/или образованию ее активных метаболитов в организме (дефект дегидрофолатредуктазы, метилтетрагидрофолатредуктазы (МТНFR); нарушение всасывания в кишечной трубке вследствие хронического воспаления двенадцатиперстной и тощей кишки; патология почек; длительно

протекающие и хронические инфекции; приём некоторых лекарственных средств, угнетающих соответствующие ферменты. Эндогенная вторичная недостаточность витамина развивается при заболеваниях печени как алкогольного, так и неалкогольного генеза [11, 25].

Недостаточность ФК формирует малые симптомокомплексы, значительно снижающие качество жизни и ухудшающие самочувствие женщины (проявляется повышенной утомляемостью, ухудшением памяти, слабостью, головной болью, бледностью кожных покровов и слизистых; приводит к нарушению эритропоэза, угнетению секреторного звена иммунной системы). Сегодня дефицит фолатов соотносят с риском развития острых коронарных синдромов и инсультов. Считается, что ФК обеспечивает профилактику глубоких венозных тромбозов и эмболий. ФК важна для нормальных процессов роста, развития и пролиферации тканей, в том числе и для эритропоэза и эмбриогенеза [4, 30]. В литературе появляются данные указывающие на ключевую роль ФК в формировании эпигенетической регуляции экспрессии генов [3].

В 60 годах прошлого века в мировой литературе появились первые свидетельства того, что нарушение метаболизма фолатов и дефицит ФК у беременных женщин могут влиять на риск самопроизвольного прерывания беременности и дефект нервной трубки у плода. Долгие годы оставался открытым вопрос, обладает ли протективным эффектом сам фолат или другие компоненты поливитаминов. Ответ на этот вопрос был получен в 1991 году. «MRC Vitamin Study Research Group» опубликовала результаты крупного исследования, убедительно доказывающие исключительную роль фолиевой кислоты в репродуктивной системе [39, 56].

Метаболизм фолатов служит одним из звеньев одноуглеродного обмена, включающего несколько связанных между собой биохимических циклов, основное предназначение которых - перенос метильных групп с одних субстанций на другие. В качестве субстрата для этого процесса в организме служат поступающие с пищей фолаты, которые в печени быстро восстанавливаются до тетрагидрофолата. Одно из производных тетрагидрофолата - 5,10-метилентетрагидрофолат - идёт на биосинтез нуклеотидов, необходимых для построения ДНК и РНК. Другое производное, 5-метилтетрагидрофолат, - важный источник метильных групп для превращения неоптимального с точки зрения физиологии гомоцистеина (ГЦ) в защитный метионин. Метионин и ГЦ постоянно превращаются друг в друга в замкнутом цикле, работа которого возможна только благодаря поступлению метильных групп из цикла обмена фолатов. Метионин поступает в организм с пищей, он служит источником метильных групп для процессов метилирования - синтеза ряда биологически важных веществ, защиты ДНК от мутаций. ГЦ образуется из метионина после того, как метионин отдаёт свою метильную группу в реакциях метилирования. Самостоятельной биологической роли ГЦ не имеет, он не входит в состав белков, однако при накоплении в количествах, превышающих физиологические нормы, становится токсичным. Поэтому в организме существует несколько путей его утилизации, среди которых важную роль играет как раз перенос метильной группы с производных фолатов и превращение в метионин [61]. При дефиците фолатов или нарушении их обмена процесс превращения ГЦ в метионин нарушается, и это приводит к тому, что метионин, отработав в реакциях метилирования, превращается в ГЦ, а возможности к восстановлению не имеет. При этом ГЦ накапливается в избыточных количествах и оказывает токсические эффекты на целый ряд тканей в организме [13]. Гомоцистеин метаболизируется путём реметилирования или транссульфирования. Процесс реметилирования происходит с участием ФК и её производных - фосфатов в качестве кофакторов, а также витаминов В2, В6, В9, В12 [47].

Еще одним донором метильных групп для реметилирования ГЦ является бетаин (производное холина). Ферментом этой реакции является бетаин-гомоцистеин метилтрансфераза. Этот фермент, в основном, присутствует в печени [58]. Ключевым ферментом транссульфирования ГЦ является цистатионин-β-синтаза, коферментом которой служит витамин В6. В физиологических условиях реакция необратима. Это имеет место главным образом в печени и в меньшей степени в почках. Образующийся в конечном итоге цистеин идет на синтез белка или на образование глутатиона. Излишек цистеина окисляется до таурина и неорганических сульфатов. В этой цепочке утилизируется около 70% метионина, что подчеркивает важность этого метаболического пути [24]. Было показано, что у человека количество ГЦ, подвергающегося реметилированию и транссульфированию, примерно равно [23].

Особого внимания в развитии гипергомоцистеинемии (ГГЦ) заслуживают генетические дефекты. Наиболее частым ферментным дефектом, который связан с умеренным повышением уровня ГЦ, является мутация в гене MTHFR. Последняя катализирует переход ФК в ее активную

форму. На сегодняшний день описано 9 мутаций гена MTHFR, расположенного в локусе 1p36.3. Самой частой из них является замена С677Т (в белке MTHFR – аланина на валин), которая проявляется термолабильностью свойств фермента со снижением его активности на 50%. Частота этой мутации колеблется в разных регионах и среди разных этнических групп 10 – 20% [31, 40].

В плазме крови ГЦ легко окисляется с образованием ГЦ, смешанных дисульфидов гомоцистеина и гомоцистеин-тиолактона, токсичных для клеток эндотелия. Эндотелиальные клетки выстилают внутреннюю поверхность сосудов, эндотелий формирует барьер между кровью и гладкой мускулатурой сосудов и функционирует в качестве модулятора функций сосудов. В последние годы появились доказательства, что повышенная концентрация ГЦ в сыворотке крови негативно влияет на внутреннюю поверхность стенок сосудов и может явиться одним из факторов развития эндотелиальной дисфункции [26]. Гомоцистеин приводит к ЭД путем ослабления сосудистого тонуса и тока крови в них, активации и адгезии воспалительных клеток, митогенного влияния на гладкомышечные клетки, стимулирования аккумуляции белков в атероме и биосинтезе коллагена, а также за счет ослабления антитромботической функции эндотелиальных клеток [27]. В связи с формированием ЭД, ГЦ рассматривается как фактор риска для развития атеросклеротических изменений и тромбоэмболических осложнений, оказывает неблагоприятное влияние на механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, обмена липидов и коагуляционного каскада. В ряде работ было показано, что ГЦ ассоциирована с развитием ишемической болезни сердца и инсультом [41], предполагается взаимосвязь с инсулинорезистентностью (ИР) [51]. Известно, что ГЦ во время беременности приводит к таким осложнениям, как: привычная потеря плода, гестозы, плацентарная недостаточность, задержка развития плода [2, 8, 12]. При этом некоторые исследователи допускают, что ГЦ не только выступает как нейротоксическая аминокислота, но и, влияя на формирование плаценты, может создавать условия гипоксии для формирующегося мозга [15].

Гипергомоцистеинемия могут вызывать различные заболевания (сахарный диабет, болезни щитовидной железы, псориаз, патология почек), и лекарственные препараты, приводящие к снижению уровня фолатов в плазме крови, пищевой дефицит фолатов и витаминов группы В. Важным до настоящего времени остается вопрос о значении в развитии ГЦ способа жизни (курение, алкоголь, гиподинамия) [22].

Частота выявления ГЦ в общей популяции составляет 5%; этот показатель существенно увеличивается среди пациентов с различной патологией [7]. Уровень ГЦ в плазме крови повышается с возрастом [59], имеет циркадные ритмы и зависит от качества и количества принимаемой пищи [36]. ГЦ является ранним маркером дефицита фолатов. Считается, что даже определение концентрации фолатов в крови имеет меньшее значение. Относительную ценность имеет определение фолатов эритроцитов, тогда как чувствительность и специфичность метода вызывают у исследователей ряд вопросов. В метаанализе рандомизированных исследований Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration было показано, что влияние ФК на концентрацию ГЦ в крови является дозозависимым: чем выше доза ФК, тем более выраженное снижение уровня ГЦ наблюдается при её приеме [20]. В то же время высказываются предположения, что ГЦ может являться лишь маркером нарушений в метаболизме ФК, и возможно ключевая роль в формировании некоторой патологии принадлежит всё же не ему, а ФК [57]. В последние годы высказывается гипотеза, что ФК может обладать антиоксидантными свойствами через 5-метилтетрагидрофолат, что может способствовать улучшению эндотелиальной функции независимо от уровня ГЦ [17].

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных значению ФК в патогенезе различных заболеваний, гораздо меньше имеется сообщений о влиянии этого витамина на первоначальные изменения в репродукции человека, недостаточно данных о наличии взаимосвязи с нарушениями фолликулогенеза у женщин с гиперандрогенией и, в частности, при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) [29].

Вопрос о влиянии ФК на функцию яичников был поднят ещё в конце 1960 года, тогда было показано, что у незрелых суперовулированных крыс избыток или недостаток фолатов частично подавляет овуляцию [60]. У резус макак, диета с ограничением фолатов, приводит к нарушению менструального цикла и к постепенному снижению эстрадиола в предовуляторный период, прогестерона в лютеиновой фазе по сравнению с животными, получавшими нормальное питание. Биопсия яичников обезьяны с дефицитом ФК в питании, продемонстрировала вырождение фолликулов, увеличение атретических фолликулов, а также истощение клеток гранулезы и отсутствие желтого тела [38].

Взаимосвязь между ФК и метаболизмом эстрогенов начала изучаться с 1970-х годов, с акцентом на участие оральных контрацептивов в снижение ФК в сыворотке крови, за счёт мальабсорбции в кишечнике [34]. Сорок лет спустя вопросы взаимодействия половых стероидов и метаболизма ФК все ещё остаются спорными [10].

Ряд исследователей, изучавших метаболизм фолатов и секрецию ГЦ у женщин с СПКЯ, выявили наличие ГГЦ при этом заболевании [35, 42, 49]. В то же время другие исследователи не обнаружили повышения концентрации в плазме ГЦ у больных с СПКЯ, даже с низким содержанием фолиевой кислоты [48]. Возможные причины повышения уровня ГЦ при СПКЯ и его связь с ФК продолжают дискутироваться среди авторов [43, 46, 54].

В последние годы появились доказательства, что повышение концентрации ГЦ в сыворотке крови негативно влияет на внутреннюю поверхность стенок сосудов и может являться одним из факторов эндотелиальной дисфункции. Клетки эндотелия выстилают внутреннюю поверхность сосудов, формируют барьер между кровью и гладкой мускулатурой сосудов, а сам эндотелий играет роль модулятора функции сосудов [26].

Высказывают предположение, что у молодых пациенток с СПКЯ, следствием ГГЦ является значительное нарушение структуры и функции эндотелия [50]. Установлено, что от особенности эндотелия и баланса эндотелиальных факторов, контролирующих тонус сосудов, зависит ангиогенез, фолликулогенез и формирование доминантного фолликула [44]. Степень повреждения эндотелия играет важную роль в патогенезе заболевания и, возможно, влияет на развитие и прогноз СПКЯ [33]. Таким образом, большинство исследователей пришли к выводу, что дефицит ФК в сыворотке крови является риском развития ГГЦ, приводит к нарушению развития фолликула и созреванию яйцеклетки, нарушению овариального резерва и препятствует наступлению беременности у пациенток с СПКЯ [21, 28]. Но, даже, несмотря на многочисленные исследования до сих пор нет ясности в какой степени, как часто и как рано развиваются патологические процессы у этих женщин. Учитывая, что результаты исследований фолатного статуса у больных СПКЯ остаются в стадии изучения, а связь ФК с ГЦ и эндотелиальной функцией продолжают интересовать многих ученых.

Целью работы было исследовать уровень ФК у больных СПКЯ с различной массой тела и изучить взаимосвязь между уровнем ФК, ГЦ и маркером эндотелиальной функции – эндотелином 1 (ЭТ-1).

Материал и методы исследования. Нами произведен анализ клинических и лабораторных показателей 80 молодых женщин (средний возраст $21,4 \pm 0,2$ года), которые проводили обследование и лечение в клинике ГУ "Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины".

Основную группу составили 60 женщин, которым, основываясь на критериях Роттердамского консенсуса 2003 года (хроническая ановуляция, гиперандрогения, эхографические признаки поликистозных яичников) был поставлен диагноз СПКЯ [55]. Учитывая тот факт, что СПКЯ в настоящее время стал рассматриваться как метаболический синдром с развитием ожирения [19], которое прямо или косвенно ухудшает гормональные и метаболические параметры, а в результате и течение заболевания [37], для дальнейшего анализа полученных результатов, мы разделили обследованных на две группы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Индекс массы тела по G. Brey, рассчитывался по формуле: масса тела (кг)/длина тела (м²) [32]. В первую группу вошли 30 больных с нормальной массой тела (ИМТ в среднем составил $22,4 \pm 0,4$ кг/м²), во вторую – 30 обследованных с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ – $30,8 \pm 0,5$ кг/м²). Контрольную группу составили 20 здоровых женщин с нормальной менструальной функцией, которые обратились в клинику для уточнения состояния репродуктивной системы перед планированием беременности.

Определение уровня ГЦ в сыворотке крови проводили с использованием наборов "Architect system" (Германия). До настоящего времени существуют расхождения в определении нормы концентрации ГЦ. Данные литературы свидетельствуют, что нормальная концентрация ГЦ в крови женщин репродуктивного возраста (18 – 40 лет) не должна превышать 8 – 10 мкмоль/л [62]. В дальнейшей работе концентрацию в крови ГЦ 10 мкмоль/л рассматривали как верхнюю границу нормы. Для определения уровня ЭТ-1 в сыворотке крови использовали иммуноферментный набор для количественного определения ЭТ-1 (1-21) («Biomedica Gruppe» Австрия). Определение концентрации ФК проводили фотометрическим методом на спектрометре СФ-46. Референтные значения ФК составили 52,5–119,5 ммоль/л.

Проведенные исследования отвечают морально-этическим нормам и принципам Хельсенской декларации, Конвенции Совета Европы и соответствующих законов Украины относительно соблюдения прав человека. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартного пакета статистических расчётов Microsoft Excel. Для анализа зависимостей между количественными показателями был использован корреляционный анализ Пирсона (r). Средние значения сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента. Значимость расхождений между группами оценивали методом χ^2 . Результаты исследования считали достоверными, различия между показателями значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95% ($P < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. Согласно полученных данных в общей группе больных с СПКЯ уровень ФК в плазме крови колебался в диапазоне 30,1 – 75,2 ммоль/л и в среднем оказался значительно ($P < 0,001$) ниже показателей контрольной группы (табл.1).

При анализе содержания ФК в зависимости от массы тела установлено, что у пациенток первой группы с ИМТ < 25 кг/м², содержание в плазме ФК достоверно не отличалось ($P > 0,05$) от показателей общей группы больных и было ниже ($P < 0,001$) средних показателей здоровых женщин (табл. 1). Из них у 12 (40 %) пациенток (первая подгруппа), содержание ФК в плазме оказалось ниже референтных значений нормы, а у остальных 18 (60%) обследованных (вторая подгруппа) концентрация ФК была в пределах референтных значений (табл. 2). Однако, несмотря на то, что средние величины ФК женщин второй подгруппы значительно превышали показатели женщин первой подгруппы, они оставались достоверно ниже ($P < 0,001$) в сравнении с показателями контрольной группы.

Таблица 1

Уровень фолиевой кислоты, гомоцистеина, эндотелина-1 у обследованных женщин ($\bar{X} \pm S\bar{x}$)

Показатель	Пациентки с СПКЯ			Группа контроля, n = 20
	общая группа, n = 60	первая группа, ИМТ < 25, n = 30	вторая группа, ИМТ > 25, n = 30	
ФК, ммоль/л	53,2±1,3 P1 < 0,001	54,8±1,2 P1 < 0,001	49,3±1,4 P1 < 0,001 P2 < 0,01	65,9±1,6
ГЦ, мкмоль/л	10,6±1,4 P1 < 0,001	10,7±0,2 P1 < 0,001	10,3±0,1 P1 < 0,001 P2 > 0,05	8,2±0,2
Эндотелин -1, фмоль/л	1,7±0,1 P1 < 0,001	1,4±0,1 P1 < 0,001	1,9±0,2 P1 < 0,001 P2 < 0,05	0,7±0,1

Примечание. P1 – статистически значимое отличие от группы контроля; P2 – статистически значимое отличие между первой и второй группами.

Таблица 2

Уровни гомоцистеина, эндотелина-1 в зависимости от фоновых значений фолиевой кислоты у больных СПКЯ с нормальной массой тела и ожирением ($\bar{X} \pm S\bar{x}$)

Показатель	Пациентки с СПКЯ				Группа контроля, n = 20
	ИМТ < 25, n = 30		ИМТ > 25, n = 30		
	I под-группа, n = 12	II под-группа, n = 18	I под-группа, n = 17	II под-группа, n = 13	
ФК, ммоль/л	48,4±1,1 P1 < 0,001	58,9±1,0 P1 < 0,001 P3 < 0,001	43,4±1,3 P1 < 0,001 P2 < 0,01	57,8±1,3 P1 < 0,001 P2 > 0,05 P3 < 0,001	65,9±1,6
ГЦ мкмоль/л	11,8±0,5 P1 < 0,001	9,8±0,4 P1 < 0,001 P3 < 0,01	10,9±0,4 P1 < 0,001 P2 > 0,05	9,8±0,4 P1 < 0,001 P2 > 0,05 P3 < 0,05	8,2±0,2
Эндотелин -1, фмоль/л	1,8±0,5 P1 < 0,001	1,2±0,1 P1 < 0,001 P3 < 0,02	2,4±0,2 P1 < 0,001 P2 < 0,05	1,1±0,1 P1 < 0,002 P2 > 0,05 P3 < 0,01	0,7±0,1

Примечание. P1 – статистически значимое отличие от группы контроля; P2 – статистически значимое отличие между соответствующими подгруппами первой и второй групп; P3 – статистически значимое отличие между подгруппами одной группы.

При анализе показателей 30 больных с СПКЯ и ИМТ > 25 кг/м² установлено, статистически значимое снижение уровня ФК не только относительно показателей здоровых женщин ($P < 0,001$), но и относительно пациенток с СПКЯ имеющих нормальную массу тела ($P < 0,01$) (табл. 1). Среди них у 17 (56,7%) обследованных (первая подгруппа), уровень ФК был ниже референтных

значений нормы, а его средний показатель оказался меньше ($P < 0,01$), чем в соответствующей подгруппе женщин с нормальной массой тела (табл. 2). У 13 (43,3%) пациенток (вторая подгруппа) уровень ФК находился в пределах референтных значений нормы, но был достоверно ниже ($P < 0,001$) показателей контроля.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у молодых женщин с СПКЯ имеет место дефицит ФК в плазме крови. Причём, более выраженное снижение фолатов выявлено у пациенток с избыточной массой тела, хотя корреляционная зависимость между ФК и ИМТ не установлена ($r = -0,11$, $P > 0,05$).

Уровень ГЦ в сыворотке крови у обследованных с СПКЯ колебался от 6,3 до 18,4 мкмоль/л и в среднем достоверно ($P < 0,001$) превышал показатели здоровых женщин (табл 1). У 33 (55 %) женщин с СПКЯ выявлена ГГЦ. Установлена обратная корреляционная связь между ФК и концентрацией ГЦ в плазме крови ($r = -0,258$, $P < 0,01$). Полученные нами данные, согласуются с результатами других исследователей и указывают на то, что дефицит ФК является одним из факторов приводящих к развитию ГГЦ [18].

При анализе формирования ГГЦ в зависимости от уровня ФК установлено, что в группе больных СПКЯ с нормальной массой тела и уровнем ФК ниже референтных значений нормы частота ГГЦ составила 75% (9 женщин). Во второй подгруппе этой группы ГГЦ выявлена у 7 (38,9%) обследованных. У пациенток с СПКЯ и ожирением, средний уровень ГЦ в первой и второй подгруппах существенно не отличался, а ГГЦ выявлена у 11 (64,7%) женщин первой подгруппы, и у 6 (46,2%) второй подгруппы.

Таким образом, частота формирования ГГЦ у больных с уровнем ФК ниже референтных значений и у женщин с показателями ФК в пределах референтных значений нормы существенно не отличались ($\chi^2 = 2,46$, $P > 0,05$; $\chi^2 = 2,42$, $P > 0,05$ соответственно). Это может свидетельствовать о том, что у женщин с СПКЯ не только недостаток ФК является предиктором развития ГГЦ.

В настоящее время доказано, что СПКЯ, сопровождающийся нарушением репродуктивной функции, гиперандрогенией, разнообразными метаболическими нарушениями и высокой частотой ГГЦ, является фактором риска формирования эндотелиальной дисфункции [50]. При изучении маркера эндотелиальной дисфункции – ЭТ-1, установлено, что его содержание в сыворотке крови молодых женщин с СПКЯ, как с нормальной, так и избыточной массой тела значительно ($P < 0,001$) превышало средние показатели здоровых женщин (табл.1). Наиболее высокие показатели ЭТ-1 отмечены в подгруппах больных со сниженным содержанием ФК и повышенной концентрацией ГЦ (табл. 2). В то же время проведенный корреляционный анализ не выявил зависимости между уровнем ФК и ЭТ-1 ($r = -0,19$; $P > 0,05$), однако, указал на наличие взаимосвязи между уровнем ГЦ и ЭТ-1 ($r = 0,29$; $P < 0,05$). Выявленная взаимосвязь предполагает, что ГГЦ является фактором формирования эндотелиальной дисфункции и может способствовать развитию отдалённых осложнений заболевания [52].

Таким образом, у всех больных с СПКЯ выявлено значительное снижение содержания в плазме крови ФК, различной степени выраженности. Полученные результаты подтверждают связь между сниженным уровнем ФК и формированием ГГЦ. В тоже время при наличии выраженного дефицита ФК, ГГЦ имела место только у 55% больных СПКЯ. Учитывая данные литературы, указывающие на то, что ГГЦ является процессом, прогрессирующим с возрастом, можно предположить, что у молодых женщин больных СПКЯ выраженный дефицит фолатов в дальнейшем будет способствовать формированию ГГЦ.

В целом же участие ФК в физиологических и патофизиологических процессах репродуктивного здоровья женщины не вызывает сомнений. Однако, механизмы лежащие в основе этих явлений требуют дополнительных исследований, которые позволили бы подтвердить причинно-следственную связь ФК с ГГЦ, ЭД и нарушением репродуктивной функции.

Выводы

1. В ходе проведенных исследований установлено, что у молодых женщин с СПКЯ в плазме крови имеется дефицит фолиевой кислоты различной степени выраженности. У 40% больных с нормальной массой тела и у 56,7% с избыточной массой тела и ожирением уровень фолиевой кислоты ниже референтных значений нормы.
2. Дефицит фолиевой кислоты является фактором формирования гипергомоцистеинемии, которая выявлена у каждой второй больной с СПКЯ. Установлена обратная корреляционная взаимосвязь между содержанием фолиевой кислоты и концентрацией гомоцистеина в плазме крови.

3. У больных с СПКЯ в крови повышено содержание эндотелина-1. Наиболее высокие уровни эндотелина-1 наблюдаются у пациенток с содержанием фолиевой кислоты ниже референтных значений нормы.

Список литературы

- Grodnitskaya E. E. Rol narusheniy v obmene folatov i gomotsisteina v razvitii oslozhneniy beremennosti / E. E. Grodnitskaya // Rossiyskiy vestnik akushera ginekologa. – 2010. – No. 4. – S.20 – 24.
- Dobrohotova Yu. E. Znachenie folievoy kisloty v akusherstve i perinatologii / Yu. E. Dobrohotova, E. M. Dzhobava, L. H. Heydar [i dr.] // Problemy reproduksii. – 2006. – T. 12, No. 1. – S. 98 – 101.
- Zhukova V. B. Gipergomotsisteyinemiya: stan problemi / V. B. Zhukova, Yu. V. Protas, K. Yu. Gnidenko [ta In.] // Suchasna gastroenterologiya. – 2006. – No. 1. – S. 87 – 92.
- Kurtser M. A. Folievaya kislota v realizatsii reproduktivnoy funktsii: metod. Rekomendatsii / Departament zdravoohraneniya Moskvyy // M. A. Kurtser, E. E. Grodnitskaya // – M., -2011. – 23 s.
- Kerkeshko G. O. Optimizatsiya terapii folatami pri oslozhneniyah beremennosti / G. O. Kerkeshko, A. V. Arutyunyan, O. N. Arzhanova [i dr.] // Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney. – 2013. – Tom 62, No. 6. – S. 25 – 36.
- Kuznetsova I. V. Folievaya kislota i ee rol v zhenskoy reproduksii / I. V. Kuznetsova, V. A. Kononova // Ginekologiya. – 2014. – No. 4. – S. 17 – 23.
- Muhin N. A. Giper gomotsisteinemiya kak faktor riska razvitiya zabolevaniy serdechnoy-sosudistoy sistemy / N. A. Muhin, S. V. Moiseev, V. V. Fomin // Klinicheskaya meditsina. – 2001. – No. 6. – S. 7 – 14.
- Makatsariya A. D. Gipergomotsisteinemiya i oslozhneniya beremennosti / A. D. Makatsariya, E. V. Beloborodova, S. M. Baymuradova [i dr.] // – M.: Triada-H, -2005. – 41 s.
- Naumov A. V. Rol narusheniy protsessov metilirovaniya i obmena metionina v patogeneze zabolevaniy cheloveka / A. V. Naumov // Zhurnal GrGMU. – 2007. – T. 17, No. 1. – S. 4 – 7.
- Reznikov A. G. Rol aktivnykh soedineniy folievoy kisloty pri ispolzovanii kombinirovannykh oralnykh kontratseptivov / A. G. Reznikov // Reproaktivnaya endokrinologiya. – 2012. – T. 2, No. 4. – S. 48 – 51.
- Toguzov R. T. Soderzhanie folatov i lipovoy kisloty v gepatoprotektore Progepar / R. T. Toguzov, E. S. Mamedov, E. N. Shachnev [i dr.] // Farmateka. – 2010. – T. 205, No. 11. – S. 77 – 82.
- Trifanova E. A. Gomotsistein, polimorfizm gena MTHFR i oslozhneniya beremennosti / E. A. Trifanova, T. V. Gabidulina, G. A. Agarkovo [i dr.] // Akusherstvo i ginekologiya. – 2011. – No. 2. – S. 8 – 15.
- Tapil'skaya N.I. Ustranenie defitsita folatov-osnovnaya strategiya korrektsii gomotsisteinzavisimoy endotelialnoy disfunktsii / N. I. Tapil'skaya, S.N. Aydukov // Ginekologiya. – 2013. – No. 3. – S. 70 – 74.
- Angier R. B. Synthesis of a compound identical with the L. casei Factor isolated from liver/ R. B. Angier, J. H. Boothe, B. L. Hutchings [et al.] // Science. – 1945. – Vol. 102, № 2644. – P. 227– 228.
- Brown A. S. Elevated prenatal homo-cysteine levels as a risk factor for schizizophrenia / A. S. Brown, T. Bottiglieri, C. A. Schaefer [et al.] // Arch. Gen. Psychiat. – 2007. – Vol. 64, № 1. – P. 31 – 39.
- Bailey S. W. The extremely slow and variable activity of dihydrofolate reductase in human liver and its implications for high folic acid intake / S. W. Bailey, J. E. Ayling // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2009. – Vol. 106, № 36. – P. 15424 – 15429.
- Bahmani F. The effects of folate supplementation on inflammatory factors and biomarkers of oxidative stress in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial / F. Bahmani, M. Karamali, H. Shakeri [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2014. – Vol. 81, № 4. – P. 582 – 587.
- Calle M. Increased homocysteine levels in polycystic ovary syndrome / M. Calle, T. Gallardo, M. D. Diestro [et al.] // Med. Clin. (Barc). – 2007. – Vol. 129, № 8. – P. 292 – 294.
- Caserta D. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: an intriguing overlapping / D. Caserta, G. Adducchio, S. Picchia [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2014. – Vol. 30, № 6. – P. 397 – 402.
- Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials / Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. // Am. J. Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 82, № 4. – P. 806 – 812.
- Dubey P. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in unexplained infertility / P. Dubey, N. Gupta, S. Dwivedi [et al.] // Inter. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 2, № 2. – P. 165 – 171.
- Daan N. M. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? / N. M. Daan, Y. V. Louwers, M. P. Koster [et al.] // Fertil Steril. – 2014. – Vol. 102, № 5. – P. 1444 – 1451.
- Finkelstein J. D. Methionin metabolism in mammals / J. D. Finkelstein // J. Nutr. Biochem. – 1990. – Vol. 1. – P. 228 – 237.
- Fowler B. Disorder of homocysteine metabolism / B. Fowler // J. Inter. Metab. – 1997. – Vol. 20, № 2. – P. 270 – 285.
- Fawler B. The Folate cycle and Disease in humans / B. Fawler // Kidney Int. – 2001. – Vol. 59, № 78. – P. 221 – 229.
- Fowler B. Homocysteine: overview of biochemistry, molecular biology, and role in disease processes / B. Fowler // Semin. Vasc. Med. – 2005. – Vol. 5, № 2. – P. 77 – 86.
- Forges T. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health / T. Forges, P. Monnier-Barbarino, J. Alberto [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2007. – Vol. 13, № 3. – P. 225 – 238.
- Forges T. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health / T. Forges, P. Monnier-Barbarino, J. M. Alberto [et al.] // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 13, № 3. – P. 225 – 238.
- Forges T. Do folate have an impact of fertility / T. Forges, H. Pellanda, C. Diligent [et al.] // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2008. – Vol. 36, № 9. – P. 930 – 939.
- Gaskins A. J. Dietary folate and reproductive success among women undergoing assisted reproduction / A. J. Gaskins, M. C. Afeiche, D. L. Wright [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 124, № 4. – P. 801 – 809.
- Harmon D. L. The common "thermolabile" variant of methylene tetrahydrofolate reductase is a major determinant of mild hyperhomocysteinemia / D. L. Harmon, J. V. Woodside, J.W. Yarnell [et al.] // Q. J. Med. – 1996. – Vol. 89, № 8. – P. 571 – 577.
- Khaodhiar L. Obesity and comorbid conditions / L. Khaodhiar, K. C. Mc Cowen, G. L. Blackburn // Clin. Cornerstone. – 1999. – Vol. 2, № 1. – P. 17 – 31.
- Kao Y. H. Endothelial progenitor cell dysfunction in polycystic ovary syndrome: implications for the genesis cardiovascular diseases genesis / Y. H. Kao, W. C. Chin, M. I. Hsu Samani [et al.] // Int. J. Fertil. Steril. – 2013. – Vol. 6, № 4. P. 2008 – 2013.

34. Lindenbaum J. Oral contraceptive hormones, folate metabolism, and the cervical epithelium / J. Lindenbaum, N. Whitehead, F. Reyner // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1975. – Vol. 28, № 4. – P. 346–353.
35. Loverro G. The plasma homocysteine levels are increased in polycystic ovary syndrome / G. Loverro, F. Lorusso, L. Mei [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2002. – Vol. 53, № 3. – P. 157–162.
36. Lavie L. Daily rhythms in plasma levels of homocysteine / L. Lavie // *J. Circadian. Rhythms.* – 2004. – Vol. 3. – P. 25–29.
37. Lim S. S. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / S. S. Lim, R. J. Norman, M. J. Davies [et al.] // *Obes. Rev.* – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. 95–109.
38. Mohanty D. Effect of folate deficiency on the reproductive organs of female rhesus monkeys: a cytomorphological and cytokinetic study / D. Mohanty, K. C. DAS // *J. Nutr.* – 1982. – Vol. 112, № 8. – P. 1565–1576.
39. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study // *Lancet.* – 1991. – Vol. 338, № 8760. – P. 131–137.
40. Medina M. Roles of homocysteine in cell metabolism: old and new functions / M. Medina // *Eur. J. Biochem.* – 2001. – Vol. 286. – P. 3871–3882.
41. Moat S. J. Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease / S. J. Moat, D. Lang, I. F. Mc Dowell [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* – 2004. – Vol. 15, № 2. – P. 64–79.
42. Maleedhu P. Status of Homocysteine in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) / P. Maleedhu, P. K. Kodumuri, D. V. Devi // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 32–33.
43. Nafiye Y. The effect of serum and intrafollicular insulin resistance parameters and homocysteine levels of nonobese, nonhyperandrogenemic polycystic ovary syndrome patients on in vitro fertilization outcome / Y. Nafiye, K. Sevtap, D. Muammer [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 93, № 6. – P. 1864–1869.
44. Orio F. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome / F. Orio, S. Palomba, T. Cascella // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2004. – Vol. 89, № 9. – P. 4588–4593.
45. Pietrzik K. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics / K. Pietrzik, L. Bailey, B. Shane // *Clin. Pharmacokinet.* – 2010. – Vol. 49, № 8. – P. 535–548.
46. Qiao J. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence / J. Qiao, H. L. Fend // *Hum. Reprod. Update.* – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 17–33.
47. Selhub J. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population / J. Selhub, P. F. Jacques, P. W. Wilson [et al.] // *JAMA.* – 1993. – Vol. 270, № 2. – P. 2693–2698.
48. Sills E. S. Plasma homocysteine, fasting insulin, and androgen patterns among women with polycystic ovaries and infertility / E. S. Sills, M. G. Genton, M. Perloe [et al.] // *Obstet. Gynecol. Res.* – 2001. – Vol. 27, № 3. – P. 163–168.
49. Salehpour S. Evaluation of homocysteine levels in patients with polycystic ovarian syndrome / S. Salehpour, O. Manzor-Al-Ajdad, E. N. Samani [et al.] // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 4, № 4. – P. 168–171.
50. Salehpour S. Evaluation of homocysteine levels in patients with polycystic ovary syndrome / S. Salehpour, O. Manzor-al-ajdad, E. Neisani Samani [et al.] // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 4, № 4. – P. 168–171.
51. Schachter M. Insulin resistance in patient with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine / M. Schachter, A. Raziq, S. Friedler [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2003. – Vol. 18, № 4. – P. 721–727.
52. Sohrabvand F. Serum homocysteine levels in PCOS patients versus healthy women / F. Sohrabvand, M. Lankarani, B. Golestan [et al.] // *J. Reprod. Infertility.* – 2009. – 9, № 37. – P. 334–341.
53. Simpson J. L. Micronutrients and women of reproductive potential: required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess / J. L. Simpson, L. B. Bailey, K. Pietrzik [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2010. – Vol. 23, № 12. – P. 1323–1343.
54. Tsanadis G. Polycystic ovarian syndrome and thrombophilia / G. Tsanadis, G. Vartholomatos, I. Korkontzelos [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17, № 2. – P. 314–319.
55. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Hum. Reprod.* – 2004. – Vol. 19, № 1. – P. 41–47.
56. Tamura T. Folate and human reproduction / T. Tamura, M. F. Pacciano // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 83, № 5. – P. 933–1016.
57. Vanaerts L. A. Prevention of neural tube defects by and toxicity of L-homocysteine in cultured postimplantation rat embryos / L. A. Vanaerts, H. J. Blom, R. A. Deabreu [et al.] // *Teratology.* – 1994. – Vol. 50, № 5. – P. 348–360.
58. van der Put N. M. Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview / H. W. van Straaten [et al.] // *Exp. Biol. Med.* – 2001. – Vol. 226, № 4. – P. 243–270.
59. Van Beijnum, I. M. Total homocysteine and its predictors in Dutch children / I. M. van Beijnum // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 81. – P. 1110–1116.
60. Willmott M. The effect of folic acid on superovulation in the immature rat / M. Willmott, D. B. Bartosik, E. B. Romanoff // *J. Endocrinol.* – 1986. – Vol. 43, № 3. – P. 439–445.
61. Wani N. A. Folate status in various pathophysiological conditions / N. A. Wani, A. Hamid, J. Kaur // *IUBMB Life.* – 2008. – Vol. 60, № 12. – P. 834–842.
62. Yilmaz M. Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome / M. Yilmaz, A. Biri, N. Bukan [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 20, № 5. – P. 258–263.

Реферати

ФОЛІЄВА КИСЛОТА ТА ЇЇ РОЛЬ У РЕПРОДУКТИВНОМУ ЗДОРОВ'І ЖІНОК З СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Архипкіна Т. Л.

Стаття присвячено біологічній ролі фолієвої кислоти та її похідних в репродуктивній функції жінки. Акцентовано увагу на вплив дефіциту фолієвої кислоти у формуванні гіпергомоцистеїнії та ендотеліальної дисфункції у хворих

FOLIC ACID AND ITS ROLE IN THE REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Arkhykina T. L.

The article deals with the biological role of folic acid and its derivatives in the reproductive function of women. It accented the attention to the impact of folic acid deficiency in the formation of hyperhomocysteinemia and endothelial

з синдромом полікістозних яєчників, наводяться результати власних спостережень. Встановлено, що у пацієток з СПКЯ має місце дефіцит фолієвої кислоти різного ступеня вираженості та підвищений вміст ендотеліну-1. Виявлено негативний кореляційний зв'язок між вмістом фолієвої кислоти та концентрацією гомоцистеїну в плазмі. Вказано на необхідність визначення рівня фолієвої кислоти з метою своєчасного проведення заходів спрямованих на профілактику розвитку ендотеліальної дисфункції.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, фолієва кислота, гомоцистеїн, ендотелін-1.

Стаття надійшла 14.01.2016 р.

dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome, and are presented the results of their own observations. Found, that women with PCOS have a folic acid deficiency various degree of expressiveness and increased levels of endothelin-1. A negative correlation between folate and homocysteine concentration in plasma was found. The need to determine the level of folic acid for the timely conduct of events aimed at preventing the development of endothelial dysfunction was indicated.

Key words: polycystic ovary syndrome, folic acid, homocysteine, endothelin-1.

Рецензент Ліхачов В.К.

УДК 616.24-008.4-053.32

С. П. Асадова

Научно-Дослідницький Інститут Педіатрії ім. К. Фараджевої, г. Баку

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ В КРОВИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

Обследовано 90 недоношенных новорожденных с СДР. Дети поступали в отделение реанимации в первые 24-72 часов жизни. В зависимости от гестационного возраста новорожденные были разделены на 3 группы: I группа - 30 новорожденных в возрасте 28-30 нед. гестации; II группа - 30 новорожденных в возрасте 31-33 нед. гестации и III группа - 30 новорожденных в возрасте 34-36 нед. гестации. Уровень НСЕ в крови новорожденных с РДС и поражением ЦНС был выше этого показателя у новорожденных с РДС без поражения ЦНС на 25,6%, а ГФКП - на 54,0% ($p < 0,05$). Сравнительный анализ показал, что концентрация НСЕ и ГФКП в крови у новорожденных в возрасте 31-33 нед была выше контрольной на 14,6% и 23,1% соответственно, у новорожденных 34-36 нед - на 8,7% и 11,9% соответственно. Наиболее высокий уровень НСЕ $61,0 \pm 10,22$ нг/мл отмечался у новорожденных основной группы с синдромом возбуждения и сравнительно низкий ($44,6 \pm 9,19$ нг/мл) - у новорожденных с синдромом угнетения. Разницы в концентрации ГФКП у обследованных детей в зависимости от неврологического синдрома не выявлено.

Назальная терапия СРАР с ранним введением курсурфа снижала концентрацию НСЕ в крови на 26,6%, а ГФКП - на 32,9% ($p < 0,05$), а назальная терапия СРАР с поздним введением курсурфа - на 25,9% и 25,1% соответственно. В тоже время у новорожденных, получивших ИВЛ с курсурфом уровень НСЕ в крови снизился на 27,2%, уровень ГФКП - на 25,3% и у новорожденных, подключенных к ИВЛ без сурфактанта, средние концентрации НСЕ и ГФКП снизились соответственно на 23,6% и 25,7%.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, респираторный дистресс-синдром, сурфактант.

В настоящее время отмечается высокая частота рождения недоношенных детей, составляющая, по средним статистическим данным, 55-65% от общего числа умерших детей на первом году жизни [4, 9]. В структуре заболеваемости новорождённых респираторные расстройства занимают 2-е место [1, 7]. Приблизительно у 6-10% недоношенных детей диагностируется респираторный дистресс-синдром (РДС), который является важной причиной заболеваемости и смертности недоношенных новорожденных [2, 8]. Анализ заболеваемости новорожденных РДС за последние 10 лет демонстрирует ее рост с 9 в 1982 г. до 28 в 2001 г. (на 1000 живорожденных), что подчеркивает актуальность проблемы [9]. Респираторный дистресс-синдром, особенно тяжелой степени, помимо морфофункциональной незрелости, часто обусловлен внутрижелудочковыми кровоизлияниями, возникающими в первые минуты жизни, и/или спинальными родовыми травмами. При этом тяжелые респираторные нарушения в виде гипервентиляции и рестриктивных нарушений требуют протезирования функции внешнего дыхания [3].

В настоящее время существуют реальные трудности в ранней диагностике основной причины развития тяжелых респираторных нарушений, а следовательно, и в применении высокотехнологичных и дорогих методов лечения, особенно у новорожденных со сроком гестации 34-36 недель с наличием болезни гиалиновых мембран [3]. Оценка состояния новорожденного и определение причин развития РДС в первые часы и дни жизни с помощью комплекса клинических симптомов являются затруднительными. Поэтому актуален поиск биохимических критериев адаптационных резервов у больных новорожденных.

Нейроспецифические белки (НСБ) относятся к нейротропным веществам эндогенного происхождения, координирующим внутриклеточные процессы и регулирующим морфофункциональное развитие мозга анте- и постнатально [3]. В настоящее время накопилось достаточно фактов, свидетельствующих о теоретическом и практическом значении НСБ в