

Эндре Цейзель и концепция первичной профилактики врожденных пороков развития плода

А.Е.Донников[✉]

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

В статье рассмотрена история разработки концепции первичной профилактики врожденных пороков развития плода с помощью периконцепционного приема мультивитаминных препаратов, содержащих фолиевую кислоту. Проанализированы результаты венгерских исследований по использованию мультивитаминных препаратов. Даны современные представления о механизме профилактического действия фолиевой кислоты с позиции фармакогенетики. Приведены данные об использовании разных биохимических форм фолатов.

Ключевые слова: фолиевая кислота, пороки развития плода, дефекты нервной трубки, витаминпрофилактика, MTHFR, мультивитамины, прегравидарная подготовка, питание во время беременности, история медицины.

[✉] donnikov@oparina4.ru

Для цитирования: Донников А.Е. Эндре Цейзель и концепция первичной профилактики врожденных пороков развития плода. Гинекология. 2016; 18 (4): 26–30.

Endre Czeizel and the concept of primary prevention of congenital malformations of the fetus

A.E.Donnikov[✉]

V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

The article describes the history of development of the concept of primary prevention of congenital malformations of the fetus via periconceptional receiving of multivitamin preparations containing folic acid. The results of Hungarian studies on the use of multivitamins are also given below as well as the current understanding of the mechanism of the prophylactic action of folic acid from a position of pharmacogenetics. The data on the use of different biochemical forms of folate is presented as well.

Key words: folic acid, fetal malformations, neural tube defects, vitamin prophylaxis, the MTHFR, multivitamins, pregravid preparation, nutrition during pregnancy, history of medicine.

[✉] donnikov@oparina4.ru

For citation: Donnikov A.E. Endre Czeizel and the concept of primary prevention of congenital malformations of the fetus. Gynecology. 2016; 18 (4): 26–30.

Введение

10 августа исполнился 1 год со дня смерти выдающегося врача и ученого Эндре Цейзеля. С его именем мы сегодня связываем кардинальное изменение основной концепции акушерства – обеспечить не просто беременность как таковую, а рождение здорового ребенка. Э.Цейзель предложил программу осознанной беременности и планирования семьи, основная цель которой – поддержание здоровья женщины, как до зачатия, так и во время первых месяцев беременности, чтобы обеспечить правильное развитие органов плода. Им создан ряд клинических протоколов ведения беременности для разных стран.

Для того чтобы обеспечить рождение здоровых детей, в 1984 г. Э.Цейзель основал Венгерскую периконцепционную службу (Hungarian Periconception Service – HPS) – первую в мире подобного рода медицинскую структуру. Спустя 30 лет после создания HPS было организовано Международное общество медицины зачатия (International Society of Periconceptional medicine – ISPM), и Цейзель становится его почетным президентом.

Сегодня не подвергается сомнению тот факт, что фолиевая кислота необходима для профилактики врожденных пороков развития, однако само открытие было сделано совсем недавно – в 1989–1991 гг. Именно исследования Э.Цейзеля убедительно показали ключевую роль определенных витаминов для правильного развития плода. За выдающиеся достижения в области исследований по профилактике врожденных пороков профессор Цейзель награжден специальным сертификатом американского Национального совета по фолиевой кислоте (2002 г.).

Э.Цейзель – автор и соавтор более 1 тыс. научных статей, половина из которых были написаны и опубликованы на английском языке. Эти свои работы он подписывал как Andrew E.Czeizel. Наиболее известные из них – «Multiple Congenital Abnormalities» (1988 г.), «The right to be born healthy: the ethical problems of human genetics in hungary» (1988 г.).

Врожденные пороки развития плода

Врожденные пороки развития являются одной из главных причин детской смертности и инвалидности. Дефекты формирования нервной трубки (ДНТ) – одни из наиболее частых пороков развития плода и основная причина тяжелой инвалидности и неврологических расстройств. До недавнего времени эффективные методы лечения этой патологии отсутствовали. Возможность хирургического лечения появилась только в 1950-х годах с внедрением дренирующих операций и эффективных антибиотиков. Тем не менее даже сегодня пренатальное выявление ДНТ обычно является основанием для прерывания беременности. Поэтому, хотя пренатальная диагностика, такая как ультразвуковое исследование, сывороточные тесты и другие исследования, выявляет проблему на достаточно ранних сроках развития плода, единственным методом профилактики рождения ребенка с ДНТ является прерывание беременности (так называемая вторичная профилактика). Ситуация изменилась после открытия того факта, что по крайней мере часть пороков развития плода являются предотвратимыми. В 1976 г. R.Smithells и соавт. показали, что у женщин, родивших детей с ДНТ, во время беременности в сыворотке крови наблюдался дефицит ряда микроэлементов и витаминов [1]. В дальнейшем было установлено, что прием поливитаминов на ранних сроках беременности позволял снизить риск повторного возникновения порока [2–4]. Таким образом, обозначились подходы к первичной профилактике ДНТ.

Венгерская система периконцепционной помощи

Впервые система периконцепционной помощи была внедрена в Венгрии в 1984 г. в рамках HPS. Э.Цейзель неоднократно подчеркивал, что правильнее использовать термин «периконцепционная» вместо «преконцепционная» помощь, учитывая важность охвата раннего постконцепционного периода. Как правило, диспансерное наблюдение за беременной начинается на сроке 8–12 нед. Од-

нако одним из критических периодов развития плода является период с 5 по 10-ю неделю гестации (отсчитываемые с первого дня последней менструации, т.е. 3–8 нед развития после оплодотворения). Именно в этот период происходит закрытие нервной трубки, начинается формирование основных органов плода. Таким образом, в наиболее важный для предотвращения ДНТ период развития плода беременная часто находится еще вне рамок медицинского наблюдения, так как обычно нервная трубка развивается до того, как большинство женщин узнают, что они беременны.

Мониторинг в рамках НПС охватывает период от 3 мес до момента зачатия и первые 3 мес развития эмбриона. С организационной точки зрения НПС планировалась как часть первой медицинской помощи, оказываемой квалифицированными акушерками, прошедшими специальную подготовку. Основной задачей акушерок на этапе НПС был отбор пар, относящихся к группе риска, для последующей специализированной помощи. Кроме этого, контроль со стороны акушерки позволял выполнять протокол НПС точно в срок. Венгерская система периконцепционной помощи оказалась настолько эффективной, что международные эксперты рекомендовали ее в качестве примера для других стран.

Создавая НПС, Цейзель использовал все доступные на тот момент методы профилактики врожденных пороков развития плода и преждевременных родов. Исследования R.Smithells открывали принципиально новые возможности профилактики ДНТ, и было логично использовать эти подходы в рамках НПС. Однако для массового клинического применения эффективность данного метода профилактики пороков развития должна была быть подтверждена в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ).

Венгерское рандомизированное контролируемое исследование (1984–1994 гг.)

В своих исследованиях возможности профилактики ДНТ R.Smithells использовал Прегнавит форте F [2]. Женщины в этом исследовании получали не менее чем за 28 дней до зачатия ежедневно 4000 МЕ витамина А, 400 МЕ витамина D, 1–5 мг тиамин, 1,5 мг рибофлавина, 1 мг пиридоксина, 15 мг никотинамида, 40 мг аскорбиновой кислоты и 360 мкг фолиевой кислоты. Также в состав препарата входил сульфат железа в количестве, эквивалентном 75,6 мг Fe и 480 мг фосфата кальция. Цейзель решил использовать назначение мультивитаминных комплексов с фолиевой кислотой в периконцепционном периоде для профилактики ДНТ в рамках НПС.

Для задуманного Э.Цейзелем РКИ на тот период в Венгрии были доступны только две формы мультивитаминных – Поливитакс 10, содержащий фолиевую кислоту в дозе 0,1 мг, и Поливитакс 8 вообще без таковой. Использование препарата Прегнавит форте F, доказавшего свою эффективность в исследовании R.Smithells, было невозможно, так как производитель отказался изготовить плацебо, необходимое по дизайну исследования.

В это время компания «Хоффманн-Ля Рош» планировала выпуск нового мультивитаминного комплекса для беременных Элевит пренатал (современное название – Элевит пронаталь), содержащего 5 витаминов (фолиевая кислота 0,8 мг; В₁₂ 4,0 мкг; В₆ 2,6 мг; В₂ 1,8 мг; С 100,0 мг), 7 макро- и микроэлементов (кальций, фосфор, магний, железо, медь, марганец, цинк). Несмотря на скептическое отношение к гипотезе R.Smithells о том, что сочетание фолиевой кислоты с мультивитаминами способно предотвратить пороки развития, руководство компании «Хоффманн-Ля Рош» согласилось на сотрудничество в рамках задуманного Э.Цейзелем РКИ для исследования возможных побочных эффектов своего нового препарата.

Проводимое под руководством Цейзеля РКИ было организовано с целью получения ответов на два вопроса. Так как в исследовании R.Smithells было продемонстрировано снижение риска развития повторного ДНТ у тех матерей, у кого одна из предыдущих беременностей закончилась рождением ребенка с ДНТ, первый вопрос заключался в том, может ли прием мультивитаминных комплексов, включающих фолиевую кислоту, снизить частоту первичного возникно-

вения ДНТ? Вторым вопросом касался эффективности приема фолиевой кислоты в дозе ниже 1 мг/сут [5].

Этический комитет венгерского министерства здравоохранения не разрешил использовать истинное плацебо и одобрил для этого плацебоподобную комбинацию трех микроэлементов, которые входили в состав комплекса Элевит пренатал.

Уровни витаминов в крови обследованных не определяли вследствие ограниченного финансирования исследования.

Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, получившее впоследствии название Венгерское исследование, включало 4862 наблюдения [6]. Женщины, планировавшие беременность, были случайным образом разделены на две группы: получающие Элевит или плацебоподобную комбинацию не менее чем за 1 мес до оплодотворения и, как минимум, первые 2 мес беременности. В рамках исследования и дети, и матери, получавшие Элевит, наблюдались в течение 6 лет после родов.

В результате проведения РКИ было установлено, что прием мультивитаминного комплекса, содержащего 800 мкг фолиевой кислоты, сопровождается снижением частоты первичных ДНТ. Эти данные совпадали с результатами других исследований, проводимых приблизительно в это же время. В ходе рандомизированного многоцентрового исследования Vitamin Study Research Group [7] было установлено, что применение фолиевой кислоты в высокой дозе (4000 мкг/сут) предотвращало риск повторных ДНТ в 71% случаев. Вскоре после этого эффективность приема фолиевой кислоты для предупреждения первичных ДНТ была оценена в китайском интервенционном исследовании [8], где прием 4000 мг/сут фолиевой кислоты сопровождался существенным снижением риска развития ДНТ у плода.

Таким образом, эффективность приема фолиевой кислоты для предотвращения пороков развития была настолько убедительно доказана, что проведение РКИ было прекращено досрочно. Отныне использование плацебо при оценке эффективности фолиевой кислоты для предотвращения ДНТ считается недопустимым по этическим соображениям.

На основании этих исследований CDC рекомендовал включить ежедневный прием витаминных комплексов, содержащих 4000 мкг фолиевой кислоты, в программу предгравидарной подготовки женщин из группы высокого риска (у которых хотя бы один плод уже имел ДНТ) для снижения риска повторного ДНТ [9].

Венгерское когортное контролируемое исследование

Несмотря на то, что РКИ было прекращено в связи с получением убедительных данных о пользе фолиевой кислоты, оставался еще ряд нерешенных вопросов. Однако, поскольку теперь по этическим соображениям недопустимо было оставлять беременную без защиты фолиевой кислотой, дизайн исследования должен был быть изменен. Для сбора и оценки дополнительных данных по профилактике ДНТ было проведено Венгерское когортное контролируемое исследование (ККИ) в период с 1993 по 1996 г.

Основная группа женщин в этом исследовании принимала Элевит пренатал (доза фолиевой кислоты 800 мкг/сут) в периконцепционный период. Контрольную группу формировали из пациенток, не принимавших ни фолиевой кислоты, ни содержащих ее мультивитаминных комплексов, ни каких-либо других поливитаминных как перед зачатием, так и в I триместре беременности. Все пациентки контрольной группы обращались в центры НПС в Будапеште и по всей Венгрии уже после 14-й недели гестации. Наблюдение за новорожденными в рамках данного исследования продолжалось до достижения ими 1 года.

В рамках ККИ были обследованы 6112 женщин (по 3056 пациенток в каждой группе). В группе женщин, получавших Элевит, был зафиксирован единственный случай анэнцефалии, тогда как в контрольной группе, кроме также единственного плода с анэнцефалией, наблюдалось 8 плодов с ДНТ.

На основании объединенных данных обоих исследований было показано, что фолиевая кислота статистически значимо снижает риск ДНТ – отношение шансов – ОШ 0,08 (0,01–0,47) [5]. Расчеты показали, что 92% ДНТ может быть предотвращено путем периконцепционного приема мультивитаминов, содержащих 800 мкг фолиевой кислоты [10].

Учитывая, что в обоих Венгерских исследованиях использовался Элевит – препарат, содержащий, помимо фолиевой кислоты, и ряд витаминов, закономерно возникает ряд вопросов. Первый вопрос – сопоставим ли эффект по предотвращению ДНТ при использовании только фолиевой кислоты или фолиевой кислоты в сочетании с поливитаминами?

Венгерская система наблюдения за врожденными аномалиями развития

Важным источником данных для оценки сравнительной эффективности высоких доз фолиевой кислоты и мультивитаминов для предотвращения пороков развития явилась база данных Венгерской системы наблюдения за врожденными аномалиями развития (Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities – HCCSCA) [11], использующей Венгерский регистр врожденных аномалий (Hungarian Congenital Abnormality Registry – HCAR). Были проанализированы данные за 1980–1996 гг. Изучалось влияние фолиевой кислоты в 7 разных аспектах, среди которых оценивали:

- тип лечения: фолиевая кислота как единственный препарат и фолиевая кислота в сочетании с другими лекарствами;
- дозу фолиевой кислоты (в Венгрии на тот момент были доступны только таблетки, содержащие 3000 мкг фолиевой кислоты);
- продолжительность курса лечения;
- гестационный возраст: были рассмотрены 3 временных интервала использования фолиевой кислоты (преконцепционный прием, включающий первый месяц беременности, 2 нед до и 2 нед после зачатия; прием на 2-м месяце беременности, считая от первого дня 3-й недели и до последнего дня 6-й недели развития плода и прием с 3-го по 9-й месяцы беременности [10]).

Результаты, полученные при сравнении данных двух Венгерских когортных исследований и анализа базы HCCSCA, приведены в таблице.

В целом, было доказано, что поливитамины, содержащие 400–800 мкг фолиевой кислоты, являются более эффективными для снижения ДНТ, чем более высокие дозы фолиевой кислоты. При этом только периконцепционный прием поливитаминов позволил снизить распространенность таких врожденных пороков, как обструктивные дефекты мочевыделительной системы и врожденный пилоростеноз,

тогда как высокие дозы фолиевой кислоты не показали статистически значимого эффекта [10].

Дозировка фолиевой кислоты

Крайне актуальным оставался и вопрос оптимальной дозировки фолиевой кислоты. Американские эксперты на основании Венгерских исследований рекомендовали всем беременным или планирующим беременность женщинам принимать 4000 мкг фолиевой кислоты в сутки с целью снижения риска ДНТ [9]. Эти рекомендации были последовательно переняты в ряде стран, несмотря на отсутствие доказательной базы, касающейся выбора дозы. При этом, по словам профессора Цейзеля, важно различать физиологическую дозу (менее 1 мг/сут), применяемую в профилактических целях у здоровых людей, и фармакологическую дозу (свыше 1 мг/сут), применяемую под врачебным контролем для лечения больных [12]. Работы показали, что при подготовке и на ранних сроках беременности необходимо 1000 мкг фолатов в сутки. Из них 200–300 мкг женщина получает с пищей, и 700–800 мкг необходимо принимать дополнительно [13]. При этом анализ влияния фолиевой кислоты на риск возникновения ДНТ демонстрировал выраженный дозозависимый эффект – т.е. вероятности возникновения пороков в группе женщин, получающих ту или иную дозировку фолатов, тем выше, чем меньше принимаемая доза. Объясняется это тем, что чем выше принимаемая доза, тем больше женщин, для которых эта доза достаточна для предотвращения пороков развития плода, так как индивидуальная потребность в фолатах может очень сильно различаться.

Возможный механизм предотвращения ДНТ с помощью фолиевой кислоты и мультивитаминов

Фолаты – производные фолиевой кислоты – участвуют как доноры или акцепторы одноуглеродной группы, необходимой для метилирования и репарации ДНК, синтеза нуклеотидных оснований, белков, фосфолипидов, нейротрансмиттеров [14]. Млекопитающие не способны синтезировать фолаты и получают эти соединения извне. Имеющиеся эпидемиологические и биохимические данные показали, что пороки развития возникают при отсутствии достаточного количества фолиевой кислоты в рационе на фоне генетически обусловленных изменений в поглощении или метаболизме фолатов как в материнском организме, так и в клетках плода [15]. Прием высоких доз фолиевой кислоты позволяет повысить концентрацию фолатов в тканях, что, в свою очередь, позволяет преодолеть генетически обусловленные нарушения фолатного метаболизма [5]. Полиморфизм гена 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR) – один из наиболее известных и

Сравнение эффективности фолиевой кислоты по данным разных исследований [10]						
Источник данных	Венгерские когортные исследования		HCCSCA			
Препарат	Элевит (включающий 800 мкг фолиевой кислоты)		Фолиевая кислота (6000 мкг/сут)			
Период назначения препарата	Прекоцепционный		1-й месяц беременности		2-й месяц беременности	
	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
ДНТ	0,08	0,01–0,47	0,68	0,47–0,97	0,80	0,62–1,03
Врожденная расщелина губы и неба («заячья губа» и «волчья пасть»)	1,42	0,42–4,43	0,89	0,67–1,20	0,82	0,64–1,03
Задняя расщелина неба	0,34	0,00–3,23	0,50	0,28–0,89	0,70	0,48–1,02
Пороки сердечно-сосудистой системы	0,57	0,39–0,85	0,81	0,68–0,96	0,75	0,65–0,86
Врожденный пилоростеноз	0,20	0,04–0,90	1,16	0,63–2,13	0,65	0,35–1,19
Атрезия или стеноз заднего прохода или прямой кишки	0,20	0,02–1,69	0,46	0,17–1,23	0,39	0,17–0,88
Врожденные обструктивные заболевания органов мочевыделительной системы	0,19	0,04–0,86	0,64	0,37–1,12	0,70	0,46–1,06
Уменьшение конечностей	0,25	0,05–1,16	0,69	0,41–1,16	0,89	0,62–1,26
Омфалоцеле	2,01	0,44–10,81	1,07	0,57–2,02	0,60	0,32–1,13
Гипоспадия	0,62	0,32–1,53	0,68	0,55–0,86	0,78	0,66–0,92
Поли/синдактилия	0,73	0,24–2,31	0,62	0,45–0,84	0,88	0,72–1,08
Множественные врожденные пороки развития	0,89	0,47–1,68	0,64	0,45–0,90	0,75	0,59–0,96
Примечание. ДИ – доверительный интервал.						

широко распространенных в разных популяциях генетических дефектов ферментов фолатного цикла. Замена в 677 позиции гена (677 C>T, rs1801133), приводящая к замене аланина на валин (Ala222Val) в области связывания фермента с кофактором, нарушает структуру этой области и вызывает снижение активности MTHFR до 35% от среднего значения у гомозигот и 65% у гетерозигот. При этом носители дефектных аллелей хуже усваивают фолаты из пищи [16], и стандартные рекомендации по приему фолиевой кислоты не могут обеспечить оптимальный фолатный статус у таких индивидуумов, особенно при беременности, когда потребность в этих соединениях возрастает. В связи с этим Цейзель рекомендовал увеличение дозы Элевита и дополнительный прием фолиевой кислоты гомозиготным женщинам с генотипом T/T. Гетерозиготным пациенткам в дополнение к стандартной дозе Элевита также может быть рекомендован дополнительный прием фолиевой кислоты. Кроме этого, рекомендуется исследование гена MTHFR и у будущих отцов, поскольку генотип потомства зависит от обоих родителей. При этом, если мужчина является носителем дефектного аллеля MTHFR, то он может передаться и плоду. В таких случаях женщине также рекомендуется увеличить дозировку Элевита и фолиевой кислоты [12], особенно, если у пары ожидается появление гомозиготного по дефектному варианту гена MTHFR потомства (это возможно, когда оба родителя несут в своем генотипе дефектные аллели) [17].

Форма фолатов

В связи с данными о ключевой роли MTHFR в формировании фолатного дефицита возник вопрос о сравнении эффективности разных биохимических форм фолатов для предотвращения ДНТ. MTHFR является катализатором реакции образования биологически активной формы фолатов: 5-метилтетрагидрофолата. Было установлено, что в случае дефекта гена MTHFR этот процесс нарушается, что привело исследователей к поиску альтернативных источников фолатов, метаболизм которых не зависел бы от MTHFR. В качестве такой альтернативы предлагается использование кальциевой соли L-5-метилтетрагидрофолиевой кислоты – L-метилфолат (5-MeTHF). Это вещество традиционно включают в состав фолатсодержащих оральных контрацептивов, так как эстрогены нарушают метаболизм фолиевой кислоты [18], не влияя на 5-MeTHF [19]. Считается, что 5-MeTHF обладает более высокой эффективностью при коррекции фолатного статуса у пациенток с дефектом гена MTHFR [20]. Однако исследования P.Ambrosino и соавт. ясно продемонстрировали, что при дефекте гена MTHFR циклическое применение 5-MeTHF неэффективно [21]. Этот факт ставит под сомнение абсолютное преимущество 5-MeTHF для профилактики ДНТ. На сегодня прямых доказательств более высокой эффективности 5-MeTHF по предотвращению пороков развития плода или других заболеваний не получено [19]. Вместе с тем, накоплен колоссальный объем данных о клинической эффективности и безопасности фолиевой кислоты, поэтому высказываются сомнения в обоснованности использования метилфолата вместо фолиевой кислоты [22] для профилактики ВПР.

Заключение

Именно усилиями доктора Цейзеля не только однозначно доказана необходимость фолатов для профилактики ДНТ, но и периконцепционный прием фолиевой кислоты введен в практику во многих странах, что обеспечило здоровье огромного числа детей. Сам Цейзель говорил об это так: «Если лидеры нации хотят вырастить здоровое молодое поколение, их правом и обязанностью является возмещение стоимости курсов прекоцепционной витаминно-профилактики».

Работы Э.Цейзеля позволили в корне изменить саму концепцию профилактики пороков развития плода: на смену вторичной профилактике – прерыванию беременности по причине обнаружения тяжелых пороков развития плода – пришла первичная профилактика – прием поливитамин-

ных препаратов, содержащих фолиевую кислоту, для предотвращения этих нарушений.

Необходимо отметить, что, несмотря на крайнюю этическую сложность проводимых исследований, затрагивающих особенности протекания беременности и аномалий развития плода, все работы доктора Цейзеля отличаются этикой и высочайшим гуманизмом. Часто это требовало нетривиального планирования и дизайна исследований.

Литература/References

1. Smithells RW, Sheppard S, Schorab CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child* 1976; 51 (12): 944–50.
2. Smithells RW, Sheppard S, Schorab CJ et al. Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet* 1980; 1 (8164): 339–40.
3. Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ et al. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet* 1983; 1 (8332): 1027–31.
4. Schorab CJ, Wild J, Hartley R et al. The effect of periconceptional supplementation on blood vitamin concentrations in women at recurrence risk for neural tube defect. *Br J Nutr* 1983; 49 (2): 203–11.
5. Czeizel AE. Folic Acid/Folic Acid-Containing Multivitamins and Primary Prevention of Birth Defects and Preterm Birth. 2010; 643–72.
6. The Randomized Controlled Trial of Periconceptional Multivitamin Supplementation on Structural Birth Defects and Pregnancy Outcomes, 1984–1994 (<http://www.usocio.com/cam16.php>)
7. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet* 1991; 338 (8760): 131–7.
8. Berry RJ, Li Z, Erickson JD et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-US Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999; 341 (20): 1485–90.
9. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects / MMWR Recomm Rep. 1992; Vol. 41. №RR14. 1–7.
10. Czeizel AE. The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? *Int J Med Sci* 2004; 1 (1): 50–61.
11. Czeizel AE, Rockenbauer M, Siffel C, Varga E. Description and mission evaluation of the Hungarian case-control surveillance of congenital abnormalities, 1980–1996. *Teratology* 2001; 63 (5): 176–85.
12. Периконцепционная профилактика врожденных пороков развития: диалог с профессором Эндре Цейзелем. *Consilium Medicum Ukraina* 2013; 5. / Perikontseptsionnaia profilaktika vrozhdennykh porokov razvitiia: dialog s professorom Endre Tseizelem. *Consilium Medicum Ukraina* 2013; 5. [in Russian]
13. Czeizel A, Dudás I, Vereczkey A, Bánbity F. Folate Deficiency and Folic Acid Supplementation: The Prevention of Neural-Tube Defects and Congenital Heart Defects. *Nutrients* 2013; 5 (11): 4760–75.
14. Fox JT, Stover PJ. Folate-mediated one-carbon metabolism. *Vitamins and hormones*. 2008; 79: 1–44.
15. Yates JRW, Ferguson-Smith MA, Shenkin A et al. Is disordered folate metabolism the basis for the genetic predisposition to neural tube defects? *Clin Genet* 2008; 31 (5): 279–87.
16. Silaste ML, Rantala M, Sampi M et al. Polymorphisms of key enzymes in homocysteine metabolism affect diet responsiveness of plasma homocysteine in healthy women. *J Nutr* 2001; 131 (10): 2643–7.
17. Периконцепционная профилактика врожденных пороков развития: диалог с профессором Эндре Цейзелем. *Consilium Medicum Ukraina* 2013; 10. / Perikontseptsionnaia profilaktika vrozhdennykh porokov razvitiia: dialog s professorom Endre Tseizelem. *Consilium Medicum Ukraina* 2013; 10. [in Russian]
18. Lakshmaiah N, Bamji MS. Half-life and metabolism of 3H-folic acid in oral contraceptive treated rats. *Horm Metab Res* 1981; 13 (7): 404–7.
19. Czeizel AE, Dudás I, Paput L, Bánbity F. Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? *Ann Nutr Metab* 2011; 58 (4): 263–71.
20. Prinz-Langenohl R, Bramswig S, Töbolski O et al. [6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C->T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. *Br J Pharmacol* 2009; 158 (8): 2014–21.
21. Ambrosino P, Lupoli R, Di Mimmo A et al. Cyclic supplementation of 5-MTHF is effective for the correction of hyperhomocysteinemia. *Nutr Res* 2015; 35 (6): 489–95.
22. Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Фолиевая кислота и ее роль в женской репродукции. *Гинекология*. 2014; 4: 17–23. / Kuznetsova IV, Kononov VA. Foliaeva kislota i ee rol' v zhenskoi reproduktivnoi. *Ginekologiya*. 2014; 4: 17–23. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Донников Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ НЦАГиП им. В.И.Кулакова. E-mail: donnikov@oparina4.ru