

Д.В. Дмитренко

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования; Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники, Красноярск, Россия

Профилактика врожденных пороков развития у плода с учетом фармакогенетических особенностей метаболизма антиэпилептических препаратов и наследственных нарушений фолатного цикла

Врожденные пороки развития (ВПР) плода — одно из самых опасных осложнений беременности у женщин, страдающих эпилепсией и принимающих антиэпилептические препараты (АЭП). Наибольший риск тератогенного действия связан с использованием препаратов вальпроевой кислоты и фенобарбитала. Понимание современных механизмов тератогенного влияния АЭП, фармакогенетических особенностей метаболизма вальпроатов и наследственных нарушений фолатного цикла позволяет проводить профилактику ВПР.

Ключевые слова: эпилепсия; фолиевая кислота; антиэпилептические препараты; тератогенез; вальпроевая кислота; врожденные пороки развития; клинический случай; обсуждение.

Контакты: Диана Викторовна Дмитренко; mart2802@yandex.ru

Для ссылки: Дмитренко ДВ. Профилактика врожденных пороков развития у плода с учетом фармакогенетических особенностей метаболизма антиэпилептических препаратов и наследственных нарушений фолатного цикла. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(спецвыпуск 1):31–38.

Prevention of Fetal Congenital Malformations with Allowance for the Pharmacogenetic Features of the Metabolism of Antiepileptic Drugs and Hereditary Abnormalities in the Folate Cycle

D. V. Dmitrenko

V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Division of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education; Neurological Center of Epileptology, Neurogenetics, and Brain Research, University Hospital, Krasnoyarsk, Russia

Fetal congenital malformations are among the most dangerous complications of pregnancy in women with epilepsy taking antiepileptic drugs. Valproic acid and phenobarbital have the greatest risk of teratogenic effects. Insights into the current mechanisms of teratogenic effect of antiepileptic drugs, pharmacogenetic features of the metabolism of valproates and hereditary abnormalities in the folate cycle enables prevention of fetal congenital malformations.

Keywords: epilepsy; folic acid; antiepileptic drugs; valproic acid; teratogenesis; congenital malformations; clinical case; discussion.

Contacts: Diana Dmitrenko; mart2802@yandex.ru

Reference: Dmitrenko DV. Prevention of Fetal Congenital Malformations with Allowance for the Pharmacogenetic Features of the Metabolism of Antiepileptic Drugs and Hereditary Abnormalities in the Folate Cycle. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(1S):31–38.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1S-31-38>

В последние годы большое внимание уделяется проблеме эпилепсии у женщин фертильного возраста в связи с увеличением числа беременностей и родов. Ежегодно около 0,3–0,7% всех новорожденных рождаются от матерей, больных эпилепсией [1–5]. Лечение эпилепсии во время беременности требует соблюдения баланса между риском для матери и плода, связанным с неконтролируемыми приступами, и потенциально тератогенным эффектом антиэпилептических препаратов (АЭП) [6–9].

Врожденные пороки развития плода (ВПР) — одно из самых опасных осложнений беременности, которое выходит на первое место среди причин детской инвалидности и смертности. ВПР возникают под действием разнообразных внутренних (наследственность, гормональные нарушения, биоло-

гическая неполноценность половых клеток и др.) и внешних (ионизирующее облучение, вирусная инфекция, недостаток кислорода, воздействие некоторых химических веществ, амниотические перетяжки и т. д.) факторов. В настоящее время отмечается значительное улучшение диагностики ВПР, особенно в развитых странах. Причины 40–60% ВПР неизвестны — «спорадические дефекты рождения», имеющие низкий риск повторного возникновения у будущих детей. Многофакторная причина характерна для 20–25% ВПР (комплексное влияние «небольших» генетических дефектов и факторов окружающей среды), а в 10–13% случаев ВПР связаны с воздействием окружающей среды. В целом только 12–25% ВПР имеют генетические причины. Отклонения внутриутробного развития могут быть связаны как с физическими факторами,

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Таблица 1. Частота ВПР при приеме АЭП

АЭП	Частота ВПР, %	
	по данным Европейского регистра (EURAP) [11]	по данным Североамериканского регистра [16]
Карбамазепин	3,4–8,7	3,0
Вальпроаты	5,6–24,2	9,3
Фенобарбитал	5,4–13,7	5,5
Топирамат		4,2
Ламотриджин	2,0–4,5	2,0
Леветирацетам		2,4
Фенитоин		2,9
Оскарбазепин		2,2
Габапентин		0,7
Зонисамид		0
Клоназепам		3,1

так и с любыми ксенобиотиками, включая лекарственные средства. В связи с этим большое значение должно придаваться профилактике ВПР, основанной на знаниях процессов эмбриогенеза и критических периодов развития плода [10].

Наиболее значимыми для внутриутробного развития являются: период с момента зачатия до 11-го дня беременности, когда под воздействием неблагоприятных факторов зародыш либо погибает, либо остается жизнеспособным; период с 11-го дня до 3-й недели — тип ВПР зависит от формирующегося в данный момент органа или системы; период между 4-й и 9-й неделями, когда тератогенное действие лекарств приводит к задержке развития плода; плодный период — с 9-й недели (в это время не возникает структурных дефектов, однако возможно нарушение функционирования органов и систем); последний месяц беременности — характерна существенная диссоциация между прекращением прироста массы плаценты и быстрым увеличением массы плода.

Формирование ВПР происходит преимущественно в период эмбрионального морфогенеза (3–10-я недели гестации) в результате нарушения процессов размножения, миграции, дифференциации и гибели клеток. Эти процессы идут на внутри- и экстраклеточном, тканевом, межтканевом, органном и межорганном уровнях. Нарушением размножения клеток объясняют гипоплазию и аплазию органов. Нарушение их миграции лежит в основе гетеротопий. Задержка дифференциации клеток обуславливает незрелость или персистенцию эмбриональных структур, а ее полная остановка — аплазию органа или его части. Нарушение физиологической гибели клеток, как и механизмов адгезии («склеивание» и срастание эмбриональных структур), приводит к развитию многих дизрафий (например, спинномозговых грыж). Формирование ВПР также может быть следствием остановки развития в критический период, нарушения процесса формирования (дизонтогенеза) и деструкции ткани. При этом могут наблюдаться недоразвитие органов (гипогенезия) или избыточное их развитие (гипер-

генезия), отсутствие органов или части тела (агенезия), неправильное положение или перемещение органов, неправильное формирование той или иной ткани (дисплазия).

АЭП способны приводить к возникновению различных ВПР, характер которых определяется сроком беременности, химической структурой и дозой препарата, его способностью проникать через плацентарный барьер, генетически обусловленной скоростью его метаболизма в организме матери. Для каждого АЭП существует определенная пороговая доза тератогенного действия, которая обычно на 1–3 порядка ниже летальной. Считается, что риск ВПР у детей, рожденных от матерей, получавших АЭП во время беременности, в 2–3 раза выше, чем в общей популяции [11–14]; риск увеличивается при отягощенной по ВПР наследственности [11]. Политерапия АЭП ассоциирована с более высоким риском ВПР, чем монотерапия [12]. Наибольший риск тератогенного действия связан с приемом вальпроатов и фенобарбитала (табл. 1) [11, 15].

Чувствительность к тератогенному действию АЭП зависит от стадии эмбрионального развития. Так, у человека на стадии бластоцисты воздействие тератогенных факторов приводит к гибели части бластомеров (клеток бластоцисты), при повреждении большого числа бластомеров зародыш гибнет, а при повреждении относительно небольшого их числа развитие не нарушается. Максимальная чувствительность к тератогенным факторам у эмбриона приходится на 18–60-е сутки развития, т. е. период интенсивной клеточно-тканевой дифференциации и органогенеза. После окончания этого периода неблагоприятное воздействие обычно приводит не к ВПР, а к недоразвитию или функциональной незрелости органов плода.

Большинство АЭП проникают через плаценту за счет диффузии или активного транспорта. Эффективность проникновения зависит от размера частиц (молекулярной массы), растворимости в липидах, степени ионизации и связывания с белком, а также толщины плацентарной мембраны и скорости кровотока в плаценте. Установлено, что при увеличении срока беременности прохождение лекарств через плаценту в кровоток плода становится более интенсивным. Специфическое эмбриотоксическое и тератогенное действие лекарственных средств на развитие плода происходит независимо от токсического действия на материнский организм.

Тератогенный эффект АЭП объясняют эмбриотоксическим действием их эпоксид-метаболитов, низким уровнем эпоксид-гидролазы и ферментов, разрушающих свободные радикалы, а также снижением абсорбции фолиевой кислоты и изменением ее метаболизма [17, 18].

Эмбриотоксическое действие эпоксид-метаболитов АЭП: свободные радикалы эпоксидов связываются с нуклеиновыми кислотами и протеинами. Негативно влияя на синтез ДНК и РНК, они нарушают механизмы транскрипции и трансляции генетической информации, деления и миграции клеток плода [17]. Карбамазепин и фенитоин индуцируют образование промежуточных эпоксидов [19, 20], которые могут препятствовать синтезу ДНК и органогенезу [20].

Низкий уровень эпоксид-гидролазы и ферментов, разрушающих свободные радикалы, также является потенциально тератогенным фактором [18].

Ферменты, ответственные за метаболизм АЭП, и полиморфные аллельные варианты генов, их кодирующие, — один из факторов, который может быть ответственным за терато-

генез АЭП, поскольку генетически детерминированные скорость и различия в метаболической инактивации могут увеличить уровень АЭП в сыворотке крови до эмбриотоксического порога. В течение последних лет в мировой практике для прогнозирования развития лекарственных нежелательных явлений (НЯ) на фоне приема АЭП рекомендуется оценивать скорость их метаболизма в организме человека (фармакокинетика АЭП), а также фармакогенетические маркеры чувствительности к АЭП различных фармакологических групп (табл. 2). Важная роль в прогнозировании ответа на АЭП отводится гетеро- и гомозиготному носительству мутантного полиморфного аллельного варианта гена транспортера лекарственных препаратов *MDR1 (C3435T)*.

Полиморфные аллельные варианты генов ферментов, участвующих в метаболических путях детоксикации, возможно, в ряде случаев являются причиной ВПР. Например, токсичность фенитоина зависит от деятельности эпоксидгидролазы, т. е. оксидазы арена [22], или дефицита изофермента *CYP2C19* цитохрома P450 печени [23]. Токсичность вальпроатов увеличивается при дефиците орнитин транскарбамилазы. Лекарственная конкуренция или индукция микросомальных ферментов может изменить уровень АЭП в сыворотке крови и увеличить риск ВПР [24].

Тератогенный потенциал препаратов вальпроевой кислоты (ВК) обусловлен повышением уровня эпоксид-метаболитов ВК на фоне ее кумуляции в сыворотке крови до токсического уровня при приеме высоких доз и/или индивидуальных генетических особенностей метаболизма [24]. Показано, что у гетерозигот и гомозигот по мутантному «медленному» аллельному варианту гена *CYP2C19*, когда активность фермента снижается или нивелируется, необходима меньшая суточная доза ВК для достижения терапевтического референсного уровня в плазме крови. Носительство «быстрого» аллельного варианта гена *CYP2C19*17* (с. 806 C>T и с. 3402 C>T) сопровождается ускорением метаболизма ВК [25, 26]. В настоящее время проводятся многочисленные исследования роли полиморфизмов других генов изоферментов *CYP450* печени, участвующих в метаболизме ВК [*CYP2C9, CYP2A6, CYP2B6, CYP1A1, CYP2D6, CYP2E1(1), CYP2E1(2)*], а также гена белка-транспортера ВК через гематоэнцефалический барьер (*OCTN1* или *ABCB1*) [27]. Клиническое значение для метаболизма ВК имеет ген *CYP2C9*, мутантные аллельные варианты которого обуславливают замедление метаболизма ВК в печени. Носительницы дикого аллельного варианта *CYP2C9*1* относятся к «распространенным метаболизаторам», а носительницы мутантных аллельных вариантов *CYP2C9*2* (*R144C, с.430 C→T*) и *CYP2C9*3* (*I359L, с.1075 A→C*), — к «медленным метаболизаторам» [24], поскольку *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* способствуют существенному замедлению метаболизма лекарственных препаратов с печеночным или преи-

Таблица 2. *Гены изоферментов, ответственных за метаболизм АЭП в печени [21, модификация Д.В. Дмитренко, 2013]*

АЭП с печеночным или преимущественно печеночным путем метаболизма	Гены ферментов
Вальпроаты	<i>CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B1, CYP2B2, CYP2B4, CYP2E1, CYP4B1, UGT2B1</i>
Диазепам	<i>CYP2C19, CYP3A4</i>
Зонисамид	<i>CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19</i>
Карбамазепин	<i>CYP3A4, CYP2D6, CYP2C8, EPHX1</i>
Клобазам	<i>CYP3A4, CYP2C19</i>
Клоназепам	<i>CYP2C19, CYP3A4</i>
Ламотриджин	<i>UGT1A4</i>
Окскарбазепин	<i>CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5</i>
Топирамат	<i>CYP2C19, CYP3A4</i>
Фенитоин	<i>CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C10, CYP2C19</i>
Фенобарбитал	<i>CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6, CYP2B1, CYP4A1, CYP2C19</i>
Этосуксимид	<i>CYP3A4</i>

мушественно печеночным путем биотрансформации. При детекции *CYP2C9*2* (с. 430 C>T; *Arg144Cys*) и *CYP2C9*3* (с. 1075 A>C; *Leu359Leu*) в гетерозиготной и особенно в гомозиготной форме обоснованы использование ВК в меньшей суточной дозе (1/2— 1/4 среднетерапевтической), медленное титрование ВК с подбором эффективной и безопасной дозы, необходимость терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ). При гомозиготном варианте полиморфизмов *CYP2C9*2* (Т/Т), *CYP2C9*3*(С/С) или компаунд-гетерозиготе (*CYP2C9*2/CYP2C9*3*), а также «нулевым» полиморфизме *CYP2C9*6*, когда изофермент 2С9 неактивен, обсуждается вопрос об отказе от назначения ВК. Генетически детерминированное замедление метаболизма приводит к активации иных путей метаболизма ВК с появлением в плазме крови промежуточных продуктов ее распада — полиненасыщенных жирных кислот (4-ene-VPA, 4-OH-VPA и 5-OH-VPA), токсичных для ЦНС матери и плода [28–30].

Кроме того, на фоне длительного приема ВК, особенно при замедленном ее метаболизме, отмечаются повышенный риск развития вторичных нарушений фолатного цикла, связанный с нарушением всасывания фолиевой кислоты в желудочно-кишечном тракте и, как следствие, повышение тератогенного потенциала ВК.

Снижение концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови беременной на фоне приема АЭП также является предиктором высокого риска ВПР у плода. В целом дефицит фолатов может быть связан с наследственными нарушениями обмена фолиевой кислоты, алиментарными факторами (низкобелковая диета), нарушениями абсорбции и метаболизма фолиевой кислоты на фоне приема АЭП или сопутствующими заболеваниями (хроническая почечная недоста-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

точность, анемия, карцинома молочной железы, яичников и поджелудочной железы, гипотиреоз, псориаз и др.). Более высокий риск ВПР нервной трубки (например, расщелина позвоночника и анэнцефалия), связанный с приемом ВК и/или карбамазепина, обусловлен дефицитом фолиевой кислоты, ассоциированным с метаболизмом гомоцистеина.

Фолиевая кислота – водорастворимый витамин, необходимый для роста и развития организма, кровеносной и иммунной системы. Наряду с фолиевой кислотой к витамину В₉ относятся и ее производные, в том числе ди-, три-, полиглутаматы и др. Эти производные вместе с фолиевой кислотой объединены названием «фолаты». Фолаты участвуют в фолатном цикле, который представляет собой сложный каскадный процесс, контролируемый ферментами и коферментами. После всасывания в желудочно-кишечном тракте из пищи фолат-моноглутамат восстанавливается до тетрагидрофолата (ТГФ) – соединения, обладающего биологической активностью. Далее идет процесс метилирования фолатов с помощью фермента 5,10-метилентetraгидрофолатредуктазы (МТГФР), который восстанавливает 5,10-метилентetraгидрофолат (МТГФ) до 5-МТГФ, несущего на себе метильную группу, необходимую для реметилирования гомоцистеина [31]. После этого они поступают в кровь в виде 5-МТГФ («активной» формы фолатов). Внутри клетки 5-МТГФ служит донором метильных групп и основным источником ТГФ, который выступает в качестве акцептора большого числа моноуглеродных фрагментов, превращаясь в разные виды фолатов (5,10-МТГФ – 5,10-СН₂-ТНФ; 5,10-МТГФ – 5,10-СН-ТНФ; 10-формилтетрагидрофолат – 10-СНО-ТНФ), в свою очередь являющихся специфическими коферментами в целом ряде внутриклеточных реакций, в частности при синтезе пуринов и пиримидинового основания тимина. В синтезе метионина из гомоцистеина (путь реметилирования в обмене гомоцистеина) участвуют 5,10-СН₂-ТНФ и 5-СН₃-ТНФ. Реметилирование гомоцистеина в метионин катализирует цитоплазматический фермент метионин-синтаза (МТР). Для функционирования фермента необходим метилкобаламин, производное витамина В₁₂. МТР обеспечивает преобразование гомоцистеина в метионин посредством реакции, в которой метилкобаламин выступает в роли

промежуточного переносчика метильной группы. При этом происходит окисление кобаламина, и фермент МТР переходит в неактивное состояние. Восстановление функции фермента возможно в ходе реакции метилирования при участии фермента метионин-синтазы-редуктазы (МСР). Донором метильной группы является активированная форма метионина – S-аденозилметионин, которая используется также для метилирования других соединений: ДНК, РНК, белков и фосфолипидов. Ключевую роль в синтезе метионина из гомоцистеина играет фермент 5,10-МТГФР. При недостаточной активности МТГФР уменьшается образование 5-МТГФ и одновременно повышается уровень гомоцистеина в крови, поскольку метильной группы 5-МТГФ не хватает для достаточного реметилирования гомоцистеина в метионин. Гипергомоцистеинемия способна оказать неблагоприятное влияние на течение беременности и развитие плода. Активность фермента МТГФР в популяции варьирует, что связано с полиморфизмом генов МТГФР (табл. 3).

Точный механизм влияния АЭП на эпигеном неизвестен. Однако результаты исследований у людей позволяют предположить, что, скорее всего, он связан с метаболизмом фолиевой кислоты и ее посредников. Так, ранее была показана значимая связь между уровнем метилирования и гомоцистеина в плазме пуповинной крови, когда были проанализированы обе глобальные геномные ДНК [32] и CpG-динуклеотиды [33]. АЭП, как известно, влияют на уровень гомоцистеина и метаболизм фолиевой кислоты с помощью различных механизмов и в разной степени.

Карбамазепин является индуктором ряда изоферментов цитохрома P450, что вызывает истощение кофакторов, необходимых для метаболизма гомоцистеина, и приводит к его накоплению (гипергомоцистеинемии) [34], вторичным тромботическим осложнениям и оказывает проконвульсантное действие на течение эпилепсии.

Ламотриджин, несмотря на относительно благоприятный тератогенный профиль, также обладает антифолатными свойствами. В частности, у потомства крыс, получавших ламотриджин в дозах, эквивалентных таковым у людей, наблюдалась пониженная концентрация фолиевой кислоты [35].

Таблица 3. Гены-кандидаты, их активность и полиморфные сайты

Гены	Полиморфный аллельный вариант	Сайт	Изменение активности фермента/белка	Частота, %
<i>MTHFR</i>	Гомозиготный полиморфный аллельный вариант	с.677 C>T (Ala222Val) – генотип T/T	Снижение активности фермента МТГФР и синтеза активной формы фолиевой кислоты	C/T – 56, T/T – 10–16
»	Гетерозиготный и гомозиготный полиморфный аллельный вариант	с.1286 A>C (Glu429Ala) в регулирующей области молекулы фермента	Снижение активности фермента	C/C – 3–13, A/C – 45–55
»	Компаунд-гетерозигота	Комбинированное носительство с.1286 A>C (Glu429Ala) и с.665 C>T (Ala222Val)	Снижение активности фермента МТГФР и синтеза активной формы фолиевой кислоты, нарушение метилирования ДНК	
<i>MTR</i>	Гетерозиготный и гомозиготный полиморфный аллельный вариант	с.2756 A>G (Asp919Gly)	Снижение активности фермента	
<i>MTRR</i>	Гетерозиготный и гомозиготный полиморфный аллельный вариант	с.66 A>G (Ile22Met)	То же	G/G – 15–25, A/G – 40–50

ВК является ингибитором фермента гистондеацетилазы, играющего важную роль в эпигенетической регуляции экспрессии генов и соответствующем влиянии на метилирование ДНК [36]. Метилирование ДНК является одним из нескольких эпигенетических изменений, которые способствуют регуляции экспрессии генов и поддержанию стабильности генома, и имеет жизненно важное значение для развития плода [37, 38]. Независимо от точного механизма, лежащего в основе изменений обмена фолиевой кислоты, эти данные показывают, что терапия АЭП у женщин, планирующих беременность, может привести к существенным и относительно предсказуемым эпигенетическим изменениям. Некоторыми исследователями показана связь между приемом карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала и примидона и риском ВПР у плода [39] и высказано предположение, что тератогенное действие АЭП может быть связано со снижением уровня фолиевой кислоты во время органогенеза [40]. Тем не менее этот возможный эффект модификации был несущественным и не достигал статистической значимости. Отсутствие статистически значимого эффекта, возможно, обусловлено другим механизмом тератогенного действия АЭП [41].

В нескольких исследованиях оценивали влияние фолиевой кислоты у женщин, получавших АЭП (антагонисты фолиевой кислоты — карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и примидон). Обнаружено повышение частоты ВПР нервной трубки, сердечно-сосудистых нарушений, расщелин губы и ВПР мочеполового тракта. В то же время прием фолиевой кислоты в стандартных дозах не изменял связи между приемом АЭП и появлением ВПР [39, 42]. Недавние исследования показали, что материнские антитела, которые связываются с рецепторами фолиевой кислоты и блокируют клеточное поглощение фолиевой кислоты, могут уменьшить положительный эффект фолатов в периконцепционном периоде [41].

Несмотря на большое число исследований, до настоящего времени биологический механизм, лежащий в основе связи между АЭП и ВПР, неизвестен. Также неясно, зависит ли риск ВПР от добавления фолиевой кислоты к пище во время планирования и в I триместре беременности на фоне приема АЭП. Рекомендуемое количество фолиевой кислоты для женщин с эпилепсией активно обсуждается. Так, в рандомизированных и нерандомизированных исследованиях роли и уровня фолиевой кислоты, данные которых опубликованы в 1990-х годах, у женщин в общей популяции использовали пероральные дозы 4; 0,8 или 0,4 мг/сут [43, 44]. В Великобритании женщинам с эпилепсией на фоне терапии АЭП рекомендуется принимать фолиевую кислоту в дозе 5 мг/сут [45]. В Канаде, США, Норвегии и Дании фолиевую кислоту назначают до зачатия в дозе 4–5 мг/сут на фоне приема традиционных АЭП и не менее 0,4 мг/сут в ранние сроки беременности независимо от приема АЭП [43]. На примере норвежской части исследования EURAP показано, что из 263 беременных около половины (48%) использовали фолиевую кислоту в дозе 4 мг/сут в ранние сроки беременности, в том числе во время приема АЭП [44]. В Российской Федерации пациенткам группы высокого риска рекомендован прием фолиевой кислоты в суточной дозе 4–5 мг/сут [46–49].

Однако рекомендации приема фолиевой кислоты в прекоцепционном периоде не учитывают генетические нарушения обмена фолатов, что, возможно, объясняет от-

сутствие профилактического эффекта фолиевой кислоты в отношении ВПР у плода при приеме женщиной АЭП [11, 39, 42]. Не учитывается также, что пациенткам с наследственными нарушениями фолатного цикла необходимо назначать не фолиевую кислоту, а препараты, содержащие «активные» фолаты: метафолин — L-5-метил ТГФ (L-5-MTHF), кальция левомефолат.

Наследственные нарушения фолатного цикла и ВПР. Полиморфные аллельные варианты генов ферментов фолатного цикла, особенно *MTHFR 677C>T*, *MTR 2756A>G*, *MTRR 66A>G*, приводят к снижению активности ферментов фолатного цикла у женщин фертильного возраста и усилению тератогенного влияния АЭП на плод, что усугубляется длительным приемом АЭП и может приводить к повышенному риску ВПР у плода в ранние сроки гестации (I триместр), а также к летальным хромосомным мутациям и остановке беременности в ранние сроки развития («замершая беременность») со спонтанными абортми, которые зачастую не осознаются женщинами (особенно в первые 4 нед гестации), а также к ВПР нервной трубки и носогубного треугольника («заячья губа», «волчья пасть»), геномным мутациям (синдром Дауна и др.) [50, 51]. У женщин фертильного возраста, страдающих эпилепсией и имеющих одновременно обе мутации (компаунд-гетерозигота), тератогенный потенциал АЭП и риск ВПР нервной трубки пропорционально увеличиваются [52–54] (см. табл. 3).

Риск ВПР у плода также повышается у компаунд-гетерозигот (при сочетании носительства полиморфного аллельного варианта *c.1286A>C (Glu429Ala)* с полиморфным аллельным вариантом *c.677C>T (Ala222Val)*). Так, риск развития ВПР нервной трубки у плода в данном случае увеличивается в 2 раза по сравнению с женщинами, гомозиготными по аллелю *A (A/A)* полиморфизма *c.1286 A>C (Glu429Ala)* [55]. Сочетание носительства полиморфизма *c.677C>T (Ala222Val)* (*T/T*) и полиморфизма *c.1286A>C (Glu429Ala)* (*A/A*) приводит к резкому снижению уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови, при этом дополнительный прием АЭП усугубляет генетически детерминированное нарушение фолатного цикла и может приводить к развитию НЯ в виде риска рождения ребенка с изолированными ВПР нервной трубки, а также хромосомной патологией при нормальном кариотипе у родителей. Эти НЯ могут развиваться даже при приеме субтерапевтических суточных доз АЭП [55]. Это объясняет необходимость проведения динамического контроля уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови у беременных, страдающих эпилепсией, а профилактический прием «активных» препаратов фолиевой кислоты в индивидуально подобранной дозе может снизить тератогенный потенциал АЭП.

В 2010–2013 гг. нами (Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер) на базе Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники (Красноярск) проведено исследование наследственных нарушений фолатного цикла у 42 беременных фертильного возраста, страдающих эпилепсией и принимающих АЭП. Показана высокая частота гомо- и гетерозиготных носителей мутантных полиморфных аллельных вариантов генов фолатного цикла, предрасполагающих к повышению риска ВПР на фоне приема АЭП и требующих мониторинга уровня фолиевой кислоты и гомоцистеина в крови во время планирования и вынашивания беременности (табл. 4).

Таблица 4. Частота полиморфных аллельных вариантов генов фолатного цикла (собственные результаты, n=42) *

Ген	Генотип	Абс.	%
MTHFR с.677 C>T (Ala222Val)	C/C	23	54,8
	C/T	14	33,3
	T/T	5	11,9
MTRR с.66 A>G, (Ile22Met)	AA	18	42,9
	AG	17	40,5
	GG	7	16,7
MTR Asp919Gly	AA	23	54,8
	AG	12	28,6
	GG	7	16,7

Примечание. * p<0,0100.

Приводим клиническое наблюдение.

Больная К., 25 лет, впервые обратилась к неврологу-эпилептологу Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники по рекомендации невролога поликлиники по месту жительства при сроке гестации 8–9 нед с целью решения вопроса о сохранении беременности. В последующем в Неврологическом центре осуществлялось динамическое наблюдение в I, II и III триместрах. Жалобы при обращении на генерализованные судорожные (тонико-клонические) припадки во время пробуждения или во время вечернего отдыха. Принимала перорально препарат ВК (депакин-хроно 1000 мг/сут). Субъективная переносимость АЭП удовлетворительная. Длительность фармакоиндуцированной ремиссии эпилептических приступов к моменту наступления настоящей беременности – 1,5 года.

Анамнез: дебют заболевания – с генерализованных тонико-клонических припадков в возрасте 16 лет, что пациентка ассоциирует с перенесенной острой респираторной вирусной инфекцией с повышением температуры тела до 39–40 °С в течение 2 нед. Наблюдалась у психиатра-эпилептолога в Красноярском краевом психоневрологическом диспансере, принимала перорально бензонал до 300 мг/сут, при этом отмечались НЯ (сонливость, умеренные когнитивные нарушения). В связи с отсутствием отчетливой позитивной динамики при монотерапии бензоналом дополнительно получала карбамазепин (дозу не помнит). Однако на фоне нерациональной политерапии клинический эффект (уменьшения частоты и тяжести эпилептических припадков) не достигнут. С 2006 г. регулярно принимала перорально в виде монотерапии депакин-хроно (1000 мг/сут в 2 равных приема по 500 мг через 1–1,5 ч после еды). Достигнута ремиссия эпилепсии, НЯ не отмечалось.

Наследственность по эпилепсии отягощена по отцовской линии (юношеская абсансная эпилепсия). Неврологический статус без патологии.

На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) от 2004 г. (на фоне приема бензонала и карбамазепина): генерализованная эпилептиформная активность (ЭЭГ-паттерн типичного абсанса). По данным часового видеомониторинга ЭЭГ (2012 г., на фоне монотерапии депакином-хроно): эпилептиформная активность не зарегистрирована. Магнитно-резонансная томография головного мозга (1,5 Тл): умеренные ликворо-кистозные изменения. При магнитно-резонансной ангиографии патологии церебральных артерий не выявлено.

Акушерский анамнез отягощен. Первая беременность (в 2011 г.) – замершая на сроке гестации 5–6 нед. За 2–3 мес до

наступления первой беременности самостоятельно отменила прием депакина-хроно. Возобновила прием АЭП в октябре 2011 г. после прерывания замершей первой беременности. Настоящая беременность – вторая, пациентка регулярно получала депакин-хроно 1000 мг/сут. Профилактика ВПР до наступления настоящей беременности не проводилась, принимала фолиевую кислоту 3 мг/сут только с 7-й недели гестации. При исследовании уровня фолиевой кислоты в крови отмечался ее субтерапевтический уровень – 2,38 нг/мл (гипофолатемия) при норме 3–17 нг/мл. Проводился пренатальный скрининг ВПР по стандартной схеме по месту житель-

ства. При УЗИ плода во время вынашивания беременности данных, указывающих на ВПР, не выявлено. Биохимический скрининг: риск ВПР низкий. Пациентка консультирована врачом-генетиком Красноярского краевого консультативно-диагностического центра медицинской генетики: определен высокий риск ВПР с учетом приема депакина-хроно в суточной дозе >700 мг/сут (группа D – тератогенный эффект). Уровень ВК в сыворотке крови в I и II триместрах настоящей беременности – в пределах нормы, в III триместре отмечено его снижение до субтерапевтического уровня – до 68; 39 и 32 мкг/мл соответственно. Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов гена CYP2C9 изофермента 2C9 цитохрома P450 печени: гомозиготный носитель «дикого» полиморфного аллельного варианта CYP2C9*1 (норма). Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов фолатного цикла: гомозиготный носитель мутантного аллельного варианта гена MTHFR. Группа риска нарушения обмена фолиевой кислоты и гомоцистеина. Группа риска ВПР и хромосомных aberrаций. Течение настоящей беременности отягощено угрозой преждевременных родов при сроке гестации 30–31 нед, истмико-цервикальной недостаточностью, пролабированием плодного пузыря. Установлен акушерский пессарий. Проводилась сохраняющая терапия. При сроке гестации 39 нед через естественные родовые пути пациентка родила девочку. Роды без осложнений. Масса ребенка при рождении – 3800 г, длина тела – 55 см. Оценка по шкале Апгар – 8–9 баллов. При обследовании у ребенка диагностирован ВПР сердца: открытый артериальный проток, аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно.

Клинический диагноз: идиопатическая генерализованная эпилепсия: юношеская абсансная эпилепсия, семейная форма, фармакоиндуцированная клиничко-электроэнцефалографическая ремиссия (2,5 года) на фоне монотерапии АЭП (депакин-хроно 1000 мг/сут). Сопутствующий диагноз: комбинированная наследственная тромбофилия: гомозиготное носительство мутантного полиморфизма гена MTHFR, гетерозиготное носительство мутантных полиморфизмов генов интегрин β_3 , интегрин α_2 и гена ингибитора плазминогена.

Причиной развития ВПР в данном случае можно считать персистирующую гипофолатемию у гомозиготной носительницы мутантного полиморфного аллельного варианта гена MTHFR и неверную тактику профилактики ВПР на фоне приема препаратов ВК (отказ от приема препаратов фолиевой кислоты на стадии планирования и в первые ме-

сыца беременности — до 7-й недели гестации), недостаточную дозу препаратов фолиевой кислоты в I триместре беременности, начиная с 7-й недели гестации.

Заключение

Женщинам фертильного возраста, страдающим эпилепсией и планирующим беременность, показано назначе-

ние АЭП с низким тератогенным потенциалом в соответствующих дозах. Необходима оценка скорости метаболизма АЭП с учетом их фармакокинетического и фармакогенетического профиля. Патогенетически обоснованным является персонализированный подход к проведению предгравидарной профилактики ВПР препаратами фолиевой кислоты, в том числе «активными» фолатами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сухих ГТ, Адамян ЛВ, редакторы. Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. Москва: МЕДИ-Экспо; 2010. 304 с. [Sukhikh GT, Adamyan LV, editors. *Novye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevaniy*. Moscow: MEDI-Ekspo; 2010. 304 p.]
2. Pennell PB. Pregnancy in women who have epilepsy. *Neurol Clin*. 2004;22(4):799–820. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2004.07.004>.
3. Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, Kalviainen R. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(1):185–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00386.x>.
4. Katz O, Levy A, Wiznitzer A, Sheiner E. Pregnancy and perinatal outcome in epileptic women: a population based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006;19(1):21–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/14767050500434096>.
5. Tomson T, Hiilesmaa V. Epilepsy in pregnancy. *BMJ*. 2007;335(7623):769–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39266.473113.BE>.
6. Карлов ВА, Власов ПН, Петрухин ВА, Краснополянский ВИ. Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности. Методические указания МЗ РФ. Москва; 2001; 15 с. [Karlova VA, Vlasov PN, Petrukhin VA, Krasnopol'skii VI. *Terapevticheskaya taktika pri epilepsii vo vremya beremennosti*. Metodicheskie ukazaniya MZ RF. Moscow; 2001; 15 p.]
7. Карлов ВА. Стратегия и тактика терапии эпилепсии сегодня. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004;104(8):28. [Karlova VA. *Strategiya i taktika terapii epilepsii segodnya*. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2004;104(8):28.]
8. Течане ХТ, Доброхотова ЮЭ, Хейдар ЛХ и др. Взаимное влияние беременности и симптоматической посттравматической эпилепсии. Проблемы репродукции. 2008;(3):77–82. [Techane HT, Dobrokhotova YuE, Kheidar LKh, et al. *Interferention between pregnancy and symptomatic posttraumatic epilepsy*. Problemy reprodukcii. 2008;(3):77–82.]
9. Власов ПН. Беременность при эпилепсии, проблемы и перспективы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011;3(4):45–6. [Vlasov PN. *Beremennost' pri epilepsii, problemy i perspektivy*. Epilepsiya i
10. Островская АВ, Шер СА. Проблемы лекарственной безопасности плода. Педиатрическая фармакология. 2010;7(1):25–8. [Ostrovskaya AV, Sher SA. *Issues of fetus drug safety*. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2010;7(1):25–8.]
11. Tomson T, Battino D, Bonnizoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011;10(7):609–17. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70107-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70107-7).
12. Tomson T, Battino D. Teratogenicity of antiepileptic drugs: State of the art. *Curr Opin Neurol*. 2005;18(2):135–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.wco.0000162854.67767.06>.
13. Власов ПН. Беременность при эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2009;1(1):8–13. [Vlasov PN. *Beremennost' pri epilepsii*. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya. 2009;1(1):8–13.]
14. Кучко АМ. Безопасность лекарственных средств. Вестник фармации. 2011;3(53):100–2. [Kuchko AM. *Bezopasnost' lekarstvennykh sredstv*. *Vestnik farmatsii*. 2011;3(53):100–2.]
15. Киселева ЛГ, Калинина Л, Чумакова ГН. Влияние противосудорожной терапии матери на состояние плода и новорожденного. Врач-аспирант. 2011;45(2.2):363–72. [Kiseleva LG, Kalinina LP, Chumakova GN. *Effect of pregnant woman anticonvulsant drugs on fetus condition and newborn adaptation*. *Vrach-aspirant*. 2011;45(2.2):363–72.]
16. Herndandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative Safety of Antiepileptic Drugs During Pregnancy. *Neurology*. 2012;78(21):1692–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182574f39>.
17. Finnell RH, Buechler BA, Kerr BM, et al. Clinical and experimental studies linking oxidative metabolism to phenytoin-induced teratogenesis. *Neurology*. 1992;42(5):25–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.75.6.517>.
18. Ornoy A, Cohen E. Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch Dis Child*. 1996;75(6):517–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.75.6.517>.
19. Dansky LV, Rosenblatt DS, Andermann E. Mechanisms of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy. *Neurology*. 1992;42(4 Suppl 5):32–42.
20. Lewis DP, van Dyke DC, Stumbo PJ, Berg MJ. Drug and environmental factors associated with adverse pregnancy outcomes. Part I: Antiepileptic drugs, contraceptives, smoking, and folate. *Ann Pharmacother*. 1998;32(7–8):802–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1345/aph.17297>.
21. Chen L, Liu F, Yoshida S, Kaneko S. Is breast-feeding of infants advisable for epileptic mothers taking antiepileptic drugs? *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64(5):460–8. DOI: [10.1111/j.1440-1819.2010.02126.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02126.x).
22. Strickler SM, Dansky LV, Miller MA, et al. Genetic predisposition to phenytoin-induced birth defects. *Lancet*. 1985;326(8458):746–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)90629-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(85)90629-4).
23. Meier UT, Meyer UA. Genetic polymorphism of human cytochrome P-450 (S)-mephenytoin 4-hydroxylase. Studies with human autoantibodies suggest a functionally altered cytochrome P450 isozyme as a cause of the genetic deficiency. *Biochemistry*. 1987;26(25):8466–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/bi00399a065>.
24. Шнайдер НА, Сычев ДА, Пилюгина МС и др. Значение фармакогенетики вальпроевой кислоты в индивидуальном подходе к лечению страдающих эпилепсией женщин фертильного возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;(S5):31–7. [Shneider NA, Sychev DA, Pilyugina MS, et al. *Znachenie farmakogenetiki val'proevoi kisloty v individual'nom podkhode k lecheniyu stradayushchikh epilepsiei zhenshchin fertil'nogo vozrasta*. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;(S5):31–7.]
25. Сычев ДА, Раменская ГВ, Игнатъев ИВ, Кукес ВГ. Клиническая фармакогенетика. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 230 с. [Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignat'ev IV, Kukes VG. *Klinicheskaya farmakogenetika*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 230 p.]
26. Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, et al. Geneticsusceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450C9 polymorphism. *Gastroenterology*. 2007;133(2):465–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.05.025>.
27. Kiang TK, Ho PC, Anari MR, et al. Contribution of CYP2C9, CYP2A6, and CYP2B6 to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the CYP2C9*1/CYP2C9*1 genotype. *Toxicol Sci*. 2006;94(2):261–71. DOI:

- <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfl096>.
28. Пилюгина МС. Пути метаболизма препаратов вальпроевой кислоты и карбамазепина. Вестник Клинической больницы № 51. 2010;3(10):52–5. [Пилюгина МС. Пути метаболизма препаратов вальпроевой кислоты и карбамазепина. Вестник Клинической больницы № 51. 2010;3(10):52–5.]
 29. Шнайдер НА, Пилюгина МС, Дмитренко ДВ и др. Индивидуальный подход к выбору антиэпилептической терапии и клинический фармакомониторинг антиконвульсантов – путь к рациональному использованию лекарственных средств. Клиническая фармакология и терапия. 2010;(6):178–80. [Shnaider NA, Pilyugina MS, Dmitrenko DV, et al. Individual'nyi podkhod k vyboru antiepilepticheskoi terapii i klinicheskii farmakomonitoring antikongvulsantov – put' k ratsional'nomu ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2010;(6):178–80.]
 30. Шнайдер НА, Пилюгина МС, Дмитренко ДВ. Стратификация больных эпилепсией по группам риска развития нежелательных лекарственных явлений на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты. Заместитель главного врача. 2011;7(62):50–63. [Shnaider NA, Pilyugina MS, Dmitrenko DV. Stratifikatsiya bol'nykh epilepsiei po gruppam riska razvitiya nezhelel'nykh lekarstvennykh yavlenii na fone priema preparatov val'proevoi kisloty. Zamestitel' glavnogo vracha. 2011;7(62):50–63.]
 31. Добролюбов АС, Липин МА, Поляков АВ, Фетисова ИН. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека. Вестник новых медицинских технологий. 2006;XIII(4):71–3. [Dobrolyubov AS, Lipin MA, Polyakov AV, Fetisova IN. The Polymorphism of Folate Metabolism Genes and Human Diseases. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. 2006;XIII(4):71–3.]
 32. Fryer AA, Nafee TM, Ismail KM, et al. LINE-1 DNA methylation is inversely correlated with cord plasma homocysteine in man: a preliminary study. Epigenetics. 2009;4(6):394–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/epi.4.6.9766>
 33. Fryer AA, Emes RD, Ismail KM, et al. Quantitative, high-resolution epigenetic profiling of CpG loci identifies associations with cord blood plasma homocysteine and birth weight in humans. Epigenetics. 2011;6(1):86–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/epi.6.1.13392>.
 34. Verrotti A, Pascarella R, Trotta D, et al. Hyperhomocysteinemia in children treated with sodium valproate and carbamazepine. Epilepsy Res. 2000;41(3):253–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0920-1211\(00\)00150-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0920-1211(00)00150-9).
 35. Iqbal MM, Gundlapalli SP, Ryan WG, et al. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. South Med J. 2001;94(3):304–22.
 36. Szyf M. Epigenetics, DNA methylation, and chromatin modifying drugs. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2009;49:243–63. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-061008-103102. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-061008-103102>.
 37. Suzuki MM, Bird A. DNA methylation landscapes: provocative insights from epigenomics. Nat Rev Genet. 2008;9(6):465–76. DOI: 10.1038/nrg2341.
 38. Nafee TM, Farrell WE, Carroll WD, et al. Epigenetic control of fetal gene expression. BJOG. 2008;115(2):158–68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01528.x>.
 39. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. N Engl J Med. 2000;343(22):1608–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200011303432204>.
 40. Kjaer D, Horvath-Puho E, Christensen J, et al. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. BJOG. 2008;115(1):98–103. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01552.x>.
 41. Rothenberg SP, Da Costa MP, Sequeira JM, et al. Autoantibodies against folate receptors in women with a pregnancy complicated by a neural-tube defect. N Engl J Med. 2004;350(2):134–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa031145>.
 42. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. Am J Epidemiol. 2001;153(10):961–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/153.10.961>.
 43. Wilson RD, Davies G, Desilets V, et al. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. J Obstet Gynaecol Can. 2003;25(11):959–73.
 44. Nakken KO, Lillestolen KM, Tauboll E, et al. Epilepsy and pregnancy—drug use, seizure control, and complications. Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(19):2507–10.
 45. Stokes T, Shaw EJ, Juarez-Garcia A, et al. Guidelines and Evidence Review for the Epilepsies: diagnosis and management in adults and children in primary and secondary care. London: UK: Royal College of General Practitioners; 2004.
 46. Бицадзе ВО, Макацария АД. Принципы профилактики развития дефектов нервной трубки плода. Фарматека. 2007;(1):26–8. [Bitsadze VO, Makatsariya AD. Printsipy profilaktiki razvitiya defektov nervnoi trubki ploda. Farmateka. 2007;(1):26–8.]
 47. Гродницкая ЕЭ. Фолацин в профилактике дефектов нервной трубки. Журнал акушерства и женских болезней. 2010;LIX(3):87–91. [Grodnitskaya EE. Folsin v profilaktike defektov nervnoi trubki. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei. 2010;LIX(3):87–91.]
 48. Барашнев ЮИ. Эмбриофетопатии: патогенез, клиника, диагностика, профилактика. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010;55(4):6–12. [Barashnev YuI. Embryofetopathies: pathogenesis, clinical picture, diagnosis, prevention. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2010;55(4):6–12.]
 49. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». [Prkaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 1 noyabrya 2012 g. № 572n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoi pomoshchi po profilu «akusherstvo i ginekologiya (za isklucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii)».]
 50. Shi Q, Savage JE, Hufeisen SJ, et al. L-homocysteine sulfinate and other acidic homocysteine derivatives are potent and selective metabotropic glutamate receptor agonists. J Pharmacol Exp Ther. 2003;305(1):131–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.102.047092>.
 51. Gueant-Rodriguez RM, Rendeli C, Namour B, et al. Transcobalamin and methionine synthase reductase mutated polymorphisms aggravate the risk of neural tube defects in humans. Neurosci Lett. 2003;334(3):189–92. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00468-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00468-3).
 52. Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, Boers GH. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. Am J Hum Genet. 1996;58(1):35–41.
 53. Giovannucci E, Chen J, Smith-Warner SA, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase, alcohol dehydrogenase, diet, and risk of colorectal adenomas. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003;12(10):970–9.
 54. Шнайдер НА, Пилюгина МС, Дмитренко ДВ и др. Структура и частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций на фоне приема противоэпилептических препаратов у женщин, больных эпилепсией. Проблемы женского здоровья. 2011;6(2):74–8. [Shnaider NA, Pilyugina MS, Dmitrenko DV, et al. Structure and incidence of adverse reactions due to the treatment with antiepileptic drugs in women with epilepsy. Problemy zhenckogo zdorov'ya. 2011;6(2):74–8.]
 55. Шнайдер НА, Пилюгина МС, Дмитренко ДВ и др. Индивидуальный подход к выбору антиэпилептической терапии и клинический фармакомониторинг антиконвульсантов – путь к рациональному использованию лекарственных средств. Клиническая фармакология и терапия. 2010;(6):178–80. [Shnaider NA, Pilyugina MS, Dmitrenko DV i dr. Individual'nyi podkhod k vyboru antiepilepticheskoi terapii i klinicheskii farmakomonitoring antikongvulsantov – put' k ratsional'nomu ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2010;(6):178–80.]