

УДК 616-007-053.1

ПРОФИЛАКТИКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ПЛОДА (обзор литературы)

¹*Воеводин С.М.,* ²*Шеманаева Т.В.*

¹*МГМСУ им. И.А. Евдокимова*

²*Первый МГМУ им. И.М. Сеченова*

Проведен анализ современных литературных данных посвященных профилактике врожденных пороков развития у плода. Обсуждается вопрос недостатка фолатов в сыворотке крови беременных как фактор, влияющий на частоту пороков развития невральной трубки. Приведены биохимические механизмы действия фолиевой кислоты. Указаны данные, позволяющие применять фолиевую кислоту (ФК) у женщин высоких групп риска (ожирение, наличие рождения детей с дефектами в анамнезе и др.) для профилактики пороков у плода. Приводятся данные о возможном отрицательном влиянии повышенной концентрации фолатов. Указано на значение дальнейших исследований в области профилактики врожденных пороков развития у плода.

Ключевые слова: плод, врожденные пороки развития, профилактика.

UDK 616-007-053.1

PREVENTION OF CONGENITAL MALFORMATIONS IN THE FETUS (literature review)

¹*Voevodin S. M.,* ²*Shemanaeva T. V.*

¹*MSMSU them. I. A. Evdokimova*

²*The First MGMU them. I. M. Sechenov*

The analysis of modern literature data on the prevention of congenital malformations in the fetus. The problem of lack of folates in the blood serum of pregnant women as a factor affecting the frequency of malformations of the neural tube is discussed. The biochemical mechanisms of action of folic acid are given. The data allowing to use folic acid (FC) in women of high risk groups (obesity, the presence of birth of children with defects in history, etc.) for the prevention of fetal defects are indicated. The data on the possible negative impact of elevated folate concentration are presented. The purpose of further research in the field of prevention of congenital malformations in the fetus is indicated.

Key words: fetus, congenital malformations, prevention.

Актуальность внедрения методов профилактической медицины врожденных пороков развития (ВПР) и наследственных заболеваний обусловлена тем, что повышается роль наследственных болезней в структуре детской инвалидности и заболеваемости. В настоящее время профилактику врожденных болезней плода разделяют на первичную и вторичную. Первичная профилактика направлена на оздоровление окружающей среды и на принятие ряда мер по улучшению здоровья родителей перед и во время предстоящей беременности с целью

предупреждения формирования нарушений развития плода. Вторичная включает в себя комплекс мероприятий пренатальной и постнатальной помощи родителям с отягощенным общим, акушерско-гинекологическим и генетическим анамнезами.

Частота развития тяжелых пороков составляет 2-3 на каждые 1000 случаев родов [13]. Выделяют генетические и негенетические факторы. По данным проведенных исследований возможно развитие дефектов нервной трубки (ДНТ) в результате авитаминоза, при этом, экзогенное или периконцепционное поступление фолиевой кислоты (ФК) в организм женщины снижает риск ДНТ у её будущего ребёнка [17].

По мнению различных авторов, дефицит фолатов связан с множественными нарушениями, включая пороки развития у плода (в том числе ДНТ) [4-6]. Биохимические внутриклеточные реакции: метилирования ДНК играет важную роль для формирования эмбриогенеза [1-3]. В процессе метилирования огромное значение имеет ФК. Нормальный диапазон содержания фолата 2,7-17 нг/мл [7]. Безусловно, важным является факт оценки принятой суточной дозы фолата женщиной, во время беременности. Учитывая, что женщины потребляют 400 мкг/сут фолата с пищей, а также принимают пищевые добавки для беременных, содержащие ФК, может привести к повышенному содержанию сывороточного фолата у беременных женщин. [8,9].

Дефекты нервной трубки (ДНТ) представляют собой общие комплексные многофакторные нарушения нейруляции при закладке головного и спинного мозга у эмбриона человека на 21-28 дней после зачатия [11]. С одной стороны дефицит фолата является фактором риска ДНТ, с другой стороны - весь процесс метилирования может приводить к указанным дефектам [12-14]. В литературе встречаются исследования, в ходе которых проводилась оценка уровня сывороточного фолата у женщин, во время беременности которых, выявлены ДНТ у плода. В тоже время исследования на культивируемых эмбрионах крысы или мышей с дефицитом ФК показали отсутствие ДНТ при дефиците ФК (15-20).

В ходе клинических наблюдений у женщин, родивших детей с пороками развития (анэнцефалия, spina bifida), выявлена измененная формиминоглутаминовая кислота в отличие от женщин, родившими здоровых детей [21].

Анализ проведенных в мире исследований показал, что содержание фолата может явиться важным фактором развития ДНТ на основании клинических наблюдений. Так, исследование включало использование диеты, в периконцепционный период у женщин, ранее имевших детей с ДНТ, обогащенной мультивитаминами (ФК 0,36 мг/сут). Контрольную

группу составили женщины, забеременевшие без приема витаминов. Результаты проведенного многоцентрового исследования показали снижение частоты ДНТ плода у женщин, принимавших витамины, на 83-91% в сравнении с контрольной группой [22-25]. Полученные результаты указывают на важную роль в потреблении витаминов или ФК для снижения частоты ДНТ у новорожденных.

В 90-х годах в ходе проведенного рандомизированного контролируемого исследования в 33 центрах (7 стран), Британский совет медицинских исследований предположил, что у женщин с ДНТ плода в анамнезе суточное потребление ФК 400 мкг является эффективным методом снижения ДНТ при повторной беременности на 70% [26]. Аналогичное исследование, проведенное в Венгрии, подтвердило необходимость потребления ФК в дозе 0,8 мг/сут в периконцепционный период, для снижения первичных ДНТ (26).

В 2007 году в Канаде было предложено включить в факторы риска ожирение (ИМТ более 35), рекомендовать прием ФК в дозах 5 мг для пациентов с низкой комплаентностью при приеме лекарственных средств в анамнезе, а также имеющих нарушение рациона питания, употребление алкоголя, курение, прием лекарственных средств без рецепта, наличие у матери эпилепсии и сахарного диабета [27-29].

ФК необходима для одноуглеродного метаболизма, играющего важную роль в различных клеточных реакциях (метаболизм аминокислот, биосинтез пурина и пиримидина) [10]. Трансмембранный перенос и транспортировка фолата осуществляются за счет рецепторов и специфических переносчиков. Весь метаболизм ФК модулируется несколькими фолатными коэнзимами. Основной функцией такого коэнзима является модулирование метаболического пути за счет приема или отдачи одноуглеродной группы [30]. Ключевыми генами этого метаболического пути, участвующими в процессе переноса метильной группы к молекуле гомоцистеина, являются метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), метионинсинтаза редуктаза (MTRR), редуцированный переносчик фолата (RFC), а также кобаламин-зависимая метионинсинтаза (MTR) [31]. По данным литературы этиология ДНТ связана с нарушением регуляции генов основного метаболического пути фолата или метионинсинтазы, а также с однонуклеотидным полиморфизмом, таким как 677C>T в гене MTHFR [32].

По данным зарубежной литературы нутритивные эпигенетические факторы, например ФК (кофактор в одноуглеродном метаболизме в период гестации), могут повлиять на программирование клеток плода, модулировать схемы метилирования ДНК во всем геноме и

вызывать дисрегуляцию экспрессии генов [33]. В ходе анализа, проведенного исследования у детей младшего возраста, матери которых принимали ФК в периконцепционный период в дозе 400 мкг, было отмечено улучшение процесса метилирования импринтингового гена инсулиноподобного фактора роста II в сравнении с женщинами, не принимавшими ФК в периконцепционный период [34].

Для понимания ФК-индуцированного эпигенетического механизма регуляции закрытия нервной трубки было проведено недавнее исследование на эмбрионах *Splootch* (*Sp^{-/-}*), показавшее, что употребление матерью фолата в периконцепционный период снижает количество маркеров метилирования *H3K27* и ремоделирует хроматин в промоторах *Hes1* и *Neurog2* — генах, необходимых для развития нервной трубки [35].

На сегодняшний день остается дискуссионным вопрос о клинической значимости постоянного или избыточного потребления ФК. Проведенное исследование на мышах показало, что увеличение потребления ФК матерью во время гестации в 10 раз изменяло экспрессию нескольких генов в лобной коре головного мозга однодневных детенышей [36]. Потребление ФК может предотвратить появление новообразований на ранней стадии или потенциально навредить за счет стимуляции прогрессирования имеющихся пренеопластических образований [37]. Однако мета-анализ 50 000 случаев для оценки действия ФК показал, что прием ФК не вызывает значимого увеличения или снижения частоты рака отдельной локализации в течение первых 5 лет лечения ($RR=1,06$, ДИ 95%, 0,99-1,13) в сравнении с плацебо (38). На сегодняшний день вопрос о дозировании и потенциальных побочных эффектах ФК остается дискуссионным [39].

Несмотря на отсутствие тенденции к снижению частоты врожденной патологии у плода, вопросы профилактики и причин возникновения ВПР должным образом не решаются. Необходимо продолжать поиск путей, повышающих эффективность пренатальной диагностики, а также новых методов исследования, в т.ч. неинвазивных, которые позволяют диагностировать ВПР плода на ранних сроках беременности. Многочисленные неблагоприятные факторы окружающей среды обладают терато- и мутагенной активностью. Воздействуя на организм на различных уровнях его развития, приводят к нарушению морфогенеза, результатом которого являются ВПР. Именно поэтому профилактика врожденной патологии, проводимая на всех уровнях онтогенеза, позволит значительно снизить уровень ВПР, улучшить здоровье как современного человека, так и будущих поколений.

Список литературы

1. Smith ZD, Chan MM, Mikkelsen TS, Gu H, Gnirke A, Regev A, Meissner A: A unique regulatory phase of DNA methylation in the early mammalian embryo. *Nature* 2012, 484:339–344.
2. Jaenisch R, Bird A: Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 2003, 33(Suppl):245–254.
3. Gabory A, Attig L, Junien C: Developmental programming and epigenetics. *Am J Clin Nutr* 2011, 94:1943S–1952S.
4. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ: Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child* 1976, 51:944–950.
5. Li D, Rozen R: Maternal folate deficiency affects proliferation, but not apoptosis, in embryonic mouse heart. *J Nutr* 2006, 136:1774–1778.
6. Blom HJ, Shaw GM, Den Heijer M, Finnell RH: Neural tube defects and folate: case far from closed. *Nat Rev Neurosci* 2006, 7:724–731.
7. Rosati R, Ma H, Cabelof DC: Folate and colorectal cancer in rodents: a model of DNA repair deficiency. *J Oncol* 2012, 2012:105949.
8. Hoyo C, Murtha AP, Schildkraut JM, Forman MR, Calingaert B, Demark-Wahnefried W, Kurtzberg J, Jirtle RL, Murphy SK: Folic acid supplementation before and during pregnancy in the Newborn Epigenetics Study (NEST). *BMC Public Health* 2011, 11:46.
9. West AA, Yan J, Perry CA, Jiang X, Malysheva OV, Caudill MA: Folate-status response to a controlled folate intake in nonpregnant, pregnant, and lactating women. *Am J Clin Nutr* 2012, 96:789–800.
10. Wallingford JB, Niswander LA, Shaw GM, Finnell RH: The continuing challenge of understanding, preventing, and treating neural tube defects. *Science* 2013, 339:1222002.
11. Pitkin RM: Folate and neural tube defects. *Am J Clin Nutr* 2007, 85:285S–288S.
12. Imbard A, Benoist JF, Blom HJ: Neural tube defects, folic acid and methylation. *Int J Environ Res Public Health* 2013, 10:4352–4389.
13. Vandevijvere S, Amsalkhir S, Van Oyen H, Moreno-Reyes R: Determinants of folate status in pregnant women: results from a national cross-sectional survey in Belgium. *Eur J Clin Nutr* 2012, 66:1172–1177.
14. Blom HJ: Folic acid, methylation and neural tube closure in humans. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009, 85:295–302.

15. Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, Burke H, Weir DG, Scott JM: Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Q J Med*1993,86:703–708.
16. Scott JM: Folate and vitamin B12. *Proc Nutr Soc*1999,58:441–448.
17. Scott JM, Weir DG, Molloy A, McPartlin J, Daly L, Kirke P: Folic acid metabolism and mechanisms of neural tube defects. *Ciba Found Symp* 1994,181:180–187.
19. Heid MK, Bills ND, Hinrichs SH, Clifford AJ: Folate deficiency alone does not produce neural tube defects in mice. *J Nutr*1992,122:888–894.
20. Burgoon JM, Selhub J, Nadeau M, Sadler TW: Investigation of the effects of folate deficiency on embryonic development through the establishment of a folate deficient mouse model. *Teratology*2002,65:219–227.
25. Fleming A, Copp AJ: Embryonic folate metabolism and mouse neural tube defects. *Science*1998,280:2107–2109.
21. Hibbard ED, Smithells RW: Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet*1965,285:1254.
22. Smithells RW, Sheppard S, Wild J, Schorah CJ: Prevention of neural tube defect recurrences in Yorkshire: final report. *Lancet*1989,2:498–499.
23. Nevin NC, Seller MJ: Prevention of neural-tube-defect recurrences. *Lancet*1990,335:178–179.
24. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, Seller MJ, Nevin NC, Harris R, Read AP, Fielding DW: Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet*1980,315:339–340.
25. Wald NJ: Commentary: a brief history of folic acid in the prevention of neural tube defects. *Int J Epidemiol* 2011,40:1154–1156.
25. MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*1991, 338:131–137.
26. Czeizel AE, Dudas I: Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*1992, 327:1832–1835.
27. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, Blight C, Audibert F, Desilets V, Brock JA, Koren G, Goh YI, Nguyen P, Kapur B: Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*2007,29:1003–1026.

28. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS: Quantifying the effect of folic acid. *Lancet*2001,358:2069–2073.
29. Fowler B: The folate cycle and disease in humans. *Kidney Int Suppl*2001, 78:S221–S229.
30. Stanger O: Physiology of folic acid in health and disease. *Curr Drug Metab* 2002,3:211–223.
31. Zhang T, Lou J, Zhong R, Wu J, Zou L, Sun Y, Lu X, Liu L, Miao X, Xiong G: Genetic variants in the folate pathway and the risk of neural tube defects: a meta-analysis of the published literature. *PLoS One*2013, 8:e59570.
32. Molloy AM, Brody LC, Mills JL, Scott JM, Kirke PN: The search for genetic polymorphisms in the homocysteine/folate pathway that contribute to the etiology of human neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*2009,85:285–294.
33. Kim KC, Friso S, Choi SW: DNA methylation, an epigenetic mechanism connecting folate to healthy embryonic development and aging. *J Nutr Biochem*2009,20:917–926.
34. Steegers-Theunissen RP, Obermann-Borst SA, Kremer D, Lindemans J, Siebel C, Steegers EA, Slagboom PE, Heijmans BT: Periconceptional maternal folic acid use of 400 microg per day is related to increased methylation of the IGF2 gene in the very young child. *PLoS One*2009,4:e7845.
35. Ichi S, Costa FF, Bischof JM, Nakazaki H, Shen YW, Boshnjaku V, Sharma S, Mania-Farnell B, McLone DG, Tomita T, Soares MB, Mayanil CS: Folic acid remodels chromatin on Hes1 and Neurog2 promoters during caudal neural tube development. *J Biol Chem*2010,285:36922–36932.
36. Barua S, Chadman KK, Kuizon S, Buenaventura D, Stapley NW, Ruocco F, Begum U, Guariglia SR, Brown WT, Junaid MA: Increasing Maternal or Post-Weaning Folic Acid Alters Gene Expression and Moderately Changes Behavior in the Offspring. *PLoS One*2014,9:e101674.
37. Ulrich CM, Potter JD: Folate supplementation: too much of a good thing? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*2006,15:189–193.
38. Vollset SE, Clarke R, Lewington S, Ebbing M, Halsey J, Lonn E, Armitage J, Manson JE, Hankey GJ, Spence JD, Galan P, Bonaa KH, Jamison R, Gaziano JM, Guarino P, Baron JA, Logan RF, Giovannucci EL, Den Heijer M, Ueland PM, Bennett D, Collins R, Peto R: Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet*2013,381:1029–1036.
39. EFSA meeting summary report: Folic Acid: An Update on Scientific Developments2009. <http://www.efsa.europa.eu/en/home/publication/efsafolicacid.pdf>. Ref Type: Report.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Воеводин Сергей Михайлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры Репродуктивной медицины и хирургии МГМСУ им. И.А. Евдокимова, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1, e-mail: voevod37@yandex.ru

Voevodin Sergey Mikhailovich - Ph. D., Professor, Professor of the Department of Reproductive medicine and surgery, MSMSU them. I. A. Evdokimova, 127473, Moscow, Delegatskaya street, 20, bld 1

Шеманаева Татьяна Викторовна - доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2; e-mail: t.shemanaeva@rambler.ru

Shemanaeva Tatiana Viktorovna - Ph. D., Professor, Professor of obstetrics and gynecology Department, The First MG MU them. I. M. Sechenov, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, p. 2

Статья получена: 20.04.2018 г.

Принята к публикации: 20.05.2018 г.