

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 615.065

К ВОПРОСУ О РАЗВИТИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИЕМА МАТЕРЯМИ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Торопова И.А.¹, Аляутдин Р.Н.¹, Аляутдина О.С.², Романов Б.К.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, Россия

Резюме. Дефект нервной трубки относится к врожденным дефектам, возникающим при дефиците или нарушении обмена фолиевой кислоты. Профилактический прием фолиевой кислоты беременными женщинами позволил в значительной степени снизить частоту этих дефектов развития. Однако, несмотря на профилактические меры, сообщения о подобных серьезных нежелательных реакциях на фоне приема фолиевой кислоты продолжают регистрироваться. Анализ данных литературы показал, что причинами развития врожденных пороков может быть несвоевременное назначение фолатов, а также наличие полиморфизма гена, кодирующего 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазу. Рассмотрено влияние этого полиморфизма на обмен фолиевой кислоты. Сделано предположение о том, что своевременное применение фолиевой кислоты, профилактическое генотипирование и в случае наличия полиморфизма 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, увеличение дозы фолиевой кислоты может снизить частоту указанных осложнений.

Ключевые слова: дефект нервной трубки, фолиевая кислота, 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза, гипергомоцистеинемия

Библиографическое описание: Торопова ИА, Аляутдин РН, Аляутдина ОС, Романов БК. К вопросу о развитии врожденных пороков у детей в условиях профилактического приема матерями фолиевой кислоты в перинатальном периоде. Безопасность и риск фармакотерапии. 2015; 1: 13–20.

ON THE QUESTION OF THE DEVELOPMENT OF FETAL CONGENITAL MALFORMATIONS IN THE CONDITIONS OF PREVENTIVE USE BY MOTHERS OF FOLIC ACID IN THE PERINATAL PERIOD

Toropova I.A.¹, Alyautdin R.N.¹, Alyautdina O.S.², Romanov B.K.¹

¹Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Russia, Moscow

Summary. Neural tube defect relates to congenital defects caused by folic acid deficiency or violation of its exchange. Prophylactic administration of folic

acid by pregnant women has greatly reduce the incidence of these malformations. However, despite preventive measures, reports of such serious adverse events continue to be recorded. The analysis showed that one of the possible causes of malformations may be the presence of the polymorphism of the gene encoding 5,10-methylenetetrahydrofolate. The effect of this mutation on the metabolism of folic acid and possible recommendations to patients are discussed.

Key words: neural tube defect, folic acid, methylenetetrahydrofolate reductase, hyperhomocysteinemia

Bibliographic description: Toropova IA, Alyautdin RN, Alyautdina OS, Romanov BK. On the question of the development of fetal congenital malformations in the conditions of preventive using by mothers of folic acid in the perinatal period. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2015; 1: 13–20.

Введение

Дефект нервной трубки (ДНТ) является врожденным пороком развития ЦНС, обусловленным незавершенным формированием нервной трубки в процессе эмбриогенеза. Частота этого порока развития колеблется в пределах 1–1000 родов в зависимости от региона и этнической принадлежности, что делает его одним из наиболее часто встречающихся дефектов развития.

Фолаты – соединения, содержащие фолиевую кислоту, входят в состав многих пищевых продуктов, также в комплекс витаминов В, являясь незаменимым компонентом диеты. Известны более 150 соединений, относящихся к фолатам. Фолиевая кислота представляет собой синтетическое соединение, применяемое в составе лекарственных средств и пищевых добавок.

Таким образом, под термином «фолаты» подразумеваются все соединения, входящие в пищевые источники, в то время как термин «фолиевая кислота» относится к синтетическим витаминам.

Основное значение фолатов обусловлено их ролью предшественника 5-метилтетрагидрофолатов, которые являются донорами для реметилирования гомоцистеината в метионин [1].

Дефицит фолатов опосредованно приводит к повышению уровня гомоцистеина в плазме крови. Наряду с поступлением в организм прандиальных фолатов важное значение для поддержания гомеостаза 5-метилтетрагидрофолата играет функциональное состояние фермента 5,10-метилентетраги-

дрофолатредуктаза (МТГФР). Мутации гена, кодирующего МТГФР, приводят к нарушению стабильности и функциональной активности этого важного фермента. Гомозиготная мутация МТГФР приводит к снижению активности этого фермента на 70%, а при гетерозиготной – на 35% [2, 3, 4].

Полиморфизм МТГФР имеет клиническое значение, так как вызывает повышение концентрации гомоцистеина и снижает доступность S-аденозилметионина как донора метильных групп [5, 6]. В настоящее время установлено, что это может быть компенсировано за счет увеличения потребления фолиевой кислоты и 5-тетрагидрофолата [7, 8].

При беременности известны несколько симптомов, указывающих как на дефицит фолатов, так и на комбинацию дефицита с мутацией МТГФР, приводящих к гипергомоцистеинемии, обуславливающей так называемую беременность высокого риска [8, 9].

Наиболее драматичным проявлением недостаточности фолиевой кислоты является формирование дефекта нервной трубки. Назначение фолиевой кислоты при беременности для профилактики этого осложнения было предложено в середине 60-х годов прошлого века.

Hibbard и соавт. предположили взаимосвязь между дефицитом фолиевой кислоты и развитием ДНТ [10]. Добавление в диету беременных поливитаминов, содержащих 0,36 мг фолиевой кислоты снизило частоту возникновения ДНТ с 5,9% до 0,5%. Эффективность этого метода была многократ-

но подтверждена [11, 12], поэтому в настоящее время назначение фолиевой кислоты беременным является обязательным во многих странах.

Вместе с тем, прием фолиевой кислоты не приводит к полному предотвращению развития ДНТ и других врожденных дефектов.

В связи с вышеуказанным, **целью** исследования является поиск возможных причин развития врожденных пороков у детей беременных, принимающих фолиевую кислоту.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ спонтанных сообщений о случаях возникновения нежелательных реакций при применении лекарственных средств на территории России, поступивших в федеральную базу данных и в Центр экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в 2009–2014 гг.

Для анализа использовали метод оценки степени достоверности причинно-следственной связи между применением лекарственных средств и развитием нежелательного явления (НЯ), и качественный метод оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного средства для медицинского применения.

Результаты исследования

За более чем 5-летний период времени наблюдения (с 01.01.2009 по 30.11.2014) в базе данных «АИС Росздравнадзор Фармаконадзор» зарегистри-

стрировано 69833 сообщений о случаях нежелательных реакций (НР) при применении лекарственных средств (ЛС).

Из этого общего количества сообщений для дальнейшего исследования были отобраны сообщения о случаях развития врожденных аномалий. За указанный период времени в базу данных поступило 226 таких сообщений.

Анализ этих сообщений показал, что в 99 случаях из 226 (43,8%) сообщалось о возникновении пороков развития на фоне применения ЛС, содержащих фолиевую кислоту (монопрепараты фолиевой кислоты – 72 случая; поливитамины, содержащие фолиевую кислоту – 25 случаев; препараты железа и фолиевой кислоты – 2 случая).

Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств, лекарственные препараты, содержащие фолиевую кислоту, были зарегистрированы на период наблюдения в России под 31 торговым наименованием.

В разделе «Показания» инструкций по медицинскому применению этих препаратов среди прочего указана профилактика врожденных пороков развития у плода в I триместре беременности.

Анализ описаний 226 сообщений о случаях возникновения пороков развития показал, что в целом в популяции частота возникновения врожденных пороков развития одинакова среди женщин разных возрастов. При этом показатели частоты возникновения врожденных пороков развития у женщин, принимавших и не принимавших фолаты, были одинаковы (таблица 1).

Таблица 1. Возраст женщин с выявленными аномалиями развития плода, принимавших и не принимавших во время беременности препараты фолиевой кислоты

Возраст женщин	Женщина принимала во время беременности препараты фолиевой кислоты		Женщина не принимала во время беременности препараты фолиевой кислоты	
	n	%	n	%
С 17 до 28 лет включительно	57	57,6	59	46,4
Старше 28 лет до 39 лет	40	40,4	64	50,4
40 лет и старше	2	2	4	3,2
Всего	99	100	127	100

Около 25% всех зарегистрированных врожденных аномалий развития имели мультиорганный характер поражения плода. Как правило, отмечалось сочетание 2-3 аномалий.

Среди моноорганных нарушений наиболее часто встречались пороки развития сердечнососудистой, мочеполовой системы, а также ЦНС и костей черепа (таблица 2).

Анализ частоты возникновения дефектов развития по органам не выявил различия между двумя исследованными популяциями женщин.

Полученные результаты стали основанием для изучения причин отсутствия профилактической эффективности у фолиевой кислоты.

Проведение анализа адекватности дозирования фолиевой кислоты для профилактики развития врожденных пороков затруднялось тем, что лишь в 35 сообщениях (35,4%) были указаны суточные дозы лекарственных препаратов, содержащих фолиевую кислоту. В большинстве же случаев установить суточные дозы не было возможности.

Таблица 2. Анализ врожденных аномалий плода у женщин, получавших и не получавших препараты фолиевой кислоты во время беременности

Врожденные аномалии органов и систем	Женщина принимала во время беременности препараты фолиевой кислоты		Женщина не принимала во время беременности препараты фолиевой кислоты	
	n	%	n	%
Один порок развития	78	78,8	92	74,4
Мультиорганные аномалии развития	20	21,2	32	25,6
Нарушения развития головного мозга	20	20,2	16	12,6
Пороки развития костей черепа	16	16,2	12	9,4
Пороки развития сердца и магистральных сосудов	35	35,4	39	30,7
Пороки развития желудочно-кишечного тракта	9	9,1	12	9,4
Пороки развития мочеполовой системы	25	25,3	26	20,5
Пороки развития костей и суставов	12	12,1	21	16,5
Пороки развития дыхательной системы	5	5,1	7	5,5
Хромосомные аномалии, в том числе:	13		15	
– Синдром Дауна:	9	13,1	11	11,8
– Синдром Патау:	1		2	
– Синдром Эдвардса:	1		1	
– прочее	2		1	
Неуточненные врожденные аномалии			6	

Вместе с тем, имевшиеся в нашем распоряжении данные позволили установить, что в подавляющем большинстве случаев фолаты применялись с нарушением инструкции по медицинскому применению (таблица 3).

В частности, женщины начинали фолатную терапию лишь с 4-5 недели беременности, а в большинстве случаев – только в период госпитализации при угрозе выкидыша или преждевременных родов на сроке от 12 недель беременности.

Поливитамины содержащие фолиевую кислоту в подавляющем большинстве случаев применялись только со второго триместра беременности.

Изучение представленных сведений показало, что у двух женщин был диагностирован гомозиготный полиморфизм в гене, кодирующем 1,5-метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR). Возможно, что при более широком проведении этого лабораторного исследования было бы выявлено большее коли-

чество женщин, носителей данного полиморфизма.

Было сделано предположение, что причиной исследования генома на эту

мутацию скорее всего послужило привычное невынашивание плода или наличие в анамнезе случаев развития врожденных дефектов.

Таблица 3. Сроки начала приема препаратов фолиевой кислоты беременными женщинами

Сроки начала приема фолиевой кислоты	Количество женщин	
	n	%
За 1-3 месяца до наступления беременности	0	0
Всю беременность (с 4-5 недели и до родов)	7	7,1
С 5-6 и до 11 недели	17	17,2
С 12 недели и позднее	42	42,4
Точные сроки применения не указаны	33	33,3
Итого	99	100

Обсуждение результатов

В организме фолаты участвуют в переносе одно-карбонных радикалов в реакциях биосинтеза пуринов и пиримидинов и метаболизме аминокислот [13].

Биосинтез пуринов и пиримидинов относится к фундаментальным потребностям при синтезе ДНК и РНК, что безусловно указывает на потребность достаточной концентрации фолиевой кислоты при беременности. Кроме того, аминокислоты метионин, серин, глицин и гистидин метаболизируются через фолат-зависимый путь.

Вместе с тем известно, что концентрация фолатов в крови беременной женщины снижается без дополнительного введения фолиевой кислоты.

Так, только за одну сороковую неделю беременности уровень фолиевой кислоты снижается на 10 нМ/л [14].

Возможными причинами уменьшения концентрации фолатов в крови беременных являются повышенное использование фолатов для развития плода и утероплацентарных органов, разбавление фолатов за счет увеличения объема крови, ускорение катаболизма фолатов, увеличение клиренса фолатов, уменьшение всасывания гормональные влияния на метаболизм фолатов при физиологической беремен-

ности, сниженное потребление фолатов [14, 15, 16].

Если необходимость назначения фолиевой кислоты беременным женщинам не вызывает сомнений, то дозировка длительное время была предметом дискуссии.

Например, Управление по продуктам питания и лекарственным средствам США в 1970 году рекомендовало прием беременными женщинами 0,4 мг фолиевой кислоты в сутки [17].

В 1989–1991 гг. был рекомендован прием 0,23 мг фолиевой кислоты, что соответствовало потреблению фолатов здоровыми женщинами в детородном возрасте [17].

Вместе с тем, после пересчета биодоступности эту дозу увеличили до 0,6 мг в сутки [17].

Позднее, при исследовании метаболизма фолиевой кислоты в организме беременной женщины пришли к заключению, что 0,4 мг в день является оптимальной дозой [17].

Рациональное применение фолиевой кислоты, особенно в регионах с высокой частотой мутаций генов, участвующих в обмене фолиевой кислоты, позволило получить впечатляющие результаты.

Назначение беременным фолиевой кислоты в дозе 0,4 мг в день на севере

Китая, где врожденные пороки развития ЦНС встречаются часто, позволило снизить частоту ДНТ почти в 5 раз – с 4,8 до 1,0 на 1000 родов [17].

Анализируя применение фолиевой кислоты при беременности важно принять во внимание реакции, катализируемые 5,10-метилентетрагидрофолат редуктазой (МТГФР).

Эти реакции вовлечены в частности в метаболизм гомоцистеиновой кислоты.

Содержание гомоцистеиновой кислоты в плазме крови определяется уровнем фолатов.

Повышенный уровень гомоцистеина – гипергомоцистеинемия, осложняет течение беременности за счет развития тромбофилических состояний [18].

Одной из основных причин гипергомоцистеинемии является мутация МТГФР по типу С667Т.

Показано, что гипергомоцистеинемия может быть причиной развития ДНТ [17, 19].

Взаимосвязь мутации гена, кодирующего МТГФР с возникновением ДНТ была исследована Van der Put и соавт. У 55 детей со spina bifida и у их родителей (70 матерей и 60 отцов) оценивали частоту мутаций этого гена.

Было показано, что гомозиготными по мутации С677Т в гене МТГФР в контроле были 5% испытуемых, в то время как у пациентов со spina bifida этот показатель был 13%, а у их матерей – 16%, у отцов – 10%. Мутации сопровождались низким уровнем активности фермента МТГФР и высоким уровнем гомоцистеина в крови [19].

Гипергомоцистеинемия может быть причиной развития у плода дефек-

тов лицевого черепа и тканей, а также врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы [17].

Прием фолиевой кислоты позволяет снизить уровень гомоцистеина у беременных.

Нормализация изначально повышенного уровня гомоцистеина при назначении фолиевой кислоты в дозе 0,8 мг в день происходит в течение нескольких недель [9, 20].

Частота мутаций гена МТГФР зависит от расы и региона проживания. Анализ литературы показывает, что мутация этого гена и гомоцистеинемия являются весьма актуальной проблемой для стран Азии и Дальнего Востока, включая Индию, Китай, Корею, Тайвань [17, 21].

При анализе выявленных случаев НР необходимо отметить, что, как показывает мировой опыт, прием фолиевой кислоты снижает риск, но не исключает возможность развития ДНТ.

Вместе с тем, можно предположить, что причинами развития врожденных аномалий может являться нарушение схемы приема фолиевой кислоты.

Наряду с этим, полиморфизм гена МТГФР, обуславливающий гипергомоцистеинемия, также может иметь важное значение в возникновении дефектов развития плода.

Своевременное применение фолиевой кислоты, профилактическое генотипирование, и в случае наличия полиморфизма увеличение дозы фолиевой кислоты могут снизить частоту указанных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thaler CJ. Folate metabolism and human reproduction. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 74(9): 845-851.
2. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet.* 1995;10:111-113.
3. Kang SS, Zhou J, Wong PW, et al. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile

REFERENCES

1. Thaler CJ. Folate metabolism and human reproduction. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 74(9): 845-851.
2. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet.* 1995;10:111-113.
3. Kang SS, Zhou J, Wong PW, et al. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile

- variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet.* 1988;43:414–421.
4. McAndrew PE, Brandt JT, Pearl DK, et al. The incidence of the gene for thermolabile methylene tetrahydrofolate reductase in African Americans. *Thromb Res.* 1996;83:195–198.
5. Verhoeff BJ, Trip MD, Prins MH, et al. The effect of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation on levels of homocysteine, folate, vitamin B12 and on the risk of premature atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1998;141:161–166.
6. Harmon DL, Woodside JV, Yarnell JW, et al. The common thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase is a major determinant of mild hyperhomocysteinaemia. *QJM.* 1996;89:571–577.
7. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation.* 1996; 93:7–9.
8. Strühle A, Wolters M, Hahn A. Nährstoff-supplemente – Möglichkeiten und Grenzen. Teil 2: Ausgewählte Risikogruppen – Supplemente in der Schwangerschaft. *Med Monatsschr Pharm.* 2013;36:252–266.
9. Nelen WL, Blom HJ, Thomas CM, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *J Nutr.* 1998;128:1336–1341.
10. Hibbard BM, Hibbard ED, Jeffcoate TN. Folic acid and reproduction. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1965, 44, 375–400.
11. Smithells RW. Multivitamins for the prevention of neural tube defects. How convincing is the evidence? *Drugs.* 1989;38:849–854.
12. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet.* 1991;338:131–137.
13. Wagner C. Biochemical role of folate in cellular metabolism. In: Bailey LB, ed. *Folate in health and disease.* New York, NY: Marcel Dekker, 1995:23–42.
14. Chanarin I. *The megaloblastic anaemias.* London, United Kingdom: Blackwell, 1969;786 – 829.
15. McPartlin J, Halligan A, Scott JM, Darling M, Weir DG. Accelerated folate breakdown in pregnancy. *Lancet* 1993;341:148 –9.
16. Fleming AF. Urinary excretion of folate in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Comm* 1972;79:916 –20.
17. Tamura T., Picciano M. Folate and human reproduction. *Am.J.Clin. Nutr.,* 2006;83:993–1016.
- variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet.* 1988;43:414–421.
4. McAndrew PE, Brandt JT, Pearl DK, et al. The incidence of the gene for thermolabile methylene tetrahydrofolate reductase in African Americans. *Thromb Res.* 1996;83:195–198.
5. Verhoeff BJ, Trip MD, Prins MH, et al. The effect of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation on levels of homocysteine, folate, vitamin B12 and on the risk of premature atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1998;141:161–166.
6. Harmon DL, Woodside JV, Yarnell JW, et al. The common thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase is a major determinant of mild hyperhomocysteinaemia. *QJM.* 1996;89:571–577.
7. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation.* 1996; 93:7–9.
8. Strühle A, Wolters M, Hahn A. Nährstoff-supplemente – Möglichkeiten und Grenzen. Teil 2: Ausgewählte Risikogruppen – Supplemente in der Schwangerschaft. *Med Monatsschr Pharm.* 2013;36:252–266.
9. Nelen WL, Blom HJ, Thomas CM, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *J Nutr.* 1998;128:1336–1341.
10. Hibbard BM, Hibbard ED, Jeffcoate TN. Folic acid and reproduction. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1965, 44, 375–400.
11. Smithells RW. Multivitamins for the prevention of neural tube defects. How convincing is the evidence? *Drugs.* 1989;38:849–854.
12. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet.* 1991;338:131–137.
13. Wagner C. Biochemical role of folate in cellular metabolism. In: Bailey LB, ed. *Folate in health and disease.* New York, NY: Marcel Dekker, 1995:23–42.
14. Chanarin I. *The megaloblastic anaemias.* London, United Kingdom: Blackwell, 1969;786 – 829.
15. McPartlin J, Halligan A, Scott JM, Darling M, Weir DG. Accelerated folate breakdown in pregnancy. *Lancet* 1993;341:148 –9.
16. Fleming AF. Urinary excretion of folate in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Comm* 1972;79:916 –20.
17. Tamura T., Picciano M. Folate and human reproduction. *Am.J.Clin. Nutr.,* 2006;83:993–1016.

18. Баймурадова СМ, Бицадзе ВО, Маров СВ и соавт. Роль антифосфолипидного синдрома и генетических форм тромбофилий в патогенезе гестозов беременных. Тромбоз, гемостаз и реология. 2002. № 4. С. 69.
19. Van der Put NM, Steegers-Theunissen RP, Frosst P, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, Mariman EC, den Heyer M, Rozen R, Blom HJ Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. Lancet 1995, 346, 1070–1071.
20. Holmes V. Homocysteine Is Lower in the Third Trimester of Pregnancy in Women with Enhanced Folate Status from Continued Folic Acid Supplementation. Clin. Chem. 2005, 51, 629–634.
21. Park SB, Georgiades A. Changes in body composition predict homocysteine changes and hyperhomocysteinemia in Korea. J Korean Med Sci. 2013.7:1015–20.
18. Baymuradova SM, Bitsadze VO, Marov SV, et al. The role of antiphospholipid syndrome and genetic thrombophilia in the pathogenesis of toxemia. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2002. № 4. P. 69 (in Russian).
19. Van der Put NM, Steegers-Theunissen RP, Frosst P, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, Mariman EC, den Heyer M, Rozen R, Blom HJ Mutated methylene-tetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. Lancet 1995, 346, 1070–1071.
20. Holmes V. Homocysteine Is Lower in the Third Trimester of Pregnancy in Women with Enhanced Folate Status from Continued Folic Acid Supplementation. Clin. Chem. 2005, 51, 629–634.
21. Park SB, Georgiades A. Changes in body composition predict homocysteine changes and hyperhomocysteinemia in Korea. J Korean Med Sci. 2013.7:1015–20.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая ул., 8-2.

Торопова Ирина Анатольевна. Начальник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Аляутдин Ренад Николаевич. Заместитель директора Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук.

Аляутдина Ольга Сергеевна. Профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Романов Борис Константинович. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Аляутдин Ренад Николаевич, Alyautdin@expmed.ru

Статья поступила 10.12.2014 г.

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya st. 8-2, Moscow 119991, Russia

Toripova IA. Head of Department of Science and Analysis of Center of Expertise of Drug Safety. Candidate of Medical Sciences.

Alyautdin RN. Deputy director of Center of Expertise of Drug Safety. Doctor of Medical Sciences.

Alyautdina OS. Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Romanov BK. Director of Center of Expertise of Drug Safety. Doctor of Medical Sciences.

Принята к печати 16.12.2014 г.