

УДК 618.33-007-084:615.35

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD472088>

Микронутриентный статус беременных с врожденными пороками развития плода

Ю.П. Милютина, М.О. Шенгелия, О.Н. Беспалова, О.В. Пачулия, А.А. Блаженко, К.А. Денисов, А.П. Сазонова, А.В. Кореневский

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Врожденные пороки центральной нервной системы приводят к чрезвычайно тяжелым последствиям, что обуславливает важность изучения их развития и диагностики в процессе эмбриогенеза. Особенно актуальны исследования в области профилактики формирования врожденных пороков развития плода.

Цель исследования — оценить микронутриентный статус (уровни витамина D, фолиевой кислоты в сыворотке крови и эритроцитах, витамина B₁₂) и содержание гомоцистеина у женщин с индуцированным прерыванием беременности во II триместре по показаниям со стороны плода (при выявлении врожденных пороков развития плода).

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование у 53 женщин с индуцированным прерыванием беременности по медицинским показаниям со стороны плода во II триместре гестации. Все беременные с врожденными пороками развития плода разделены на две группы: в 1-ю группу вошли 28 женщин без установленной хромосомной аномалии у плода [без дефектов нервной трубки ($n = 16$) и с их наличием ($n = 12$)], во 2-ю группу — 25 беременных с установленными хромосомными аномалиями у плода.

Результаты. У беременных женщин с врожденными пороками развития и дефектом нервной трубки плода содержание витамина B₁₂ в сыворотке крови коррелирует с уровнем фолиевой кислоты в эритроцитах, а также значимо ниже, чем у женщин с врожденными пороками развития плода, но без дефектов нервной трубки плода ($p < 0,05$). По остальным показателям значимые отличия не обнаружены. У беременных женщин с врожденными пороками развития плода уровень гомоцистеина не отличается от такового у женщин с нормальным развитием плода на данном сроке беременности. При этом уровни фолиевой кислоты и витамина B₁₂ у женщин с врожденными пороками развития плода значимо ниже, чем у беременных без данной патологии ($p < 0,001$).

Заключение. Обнаруженные у пациенток с врожденными пороками развития плода, в частности, с дефектом нервной трубки, особенности микронутриентного статуса, а также взаимосвязи между отдельными его показателями свидетельствуют о сложной этиологии развития данных патологий. Полученные результаты указывают на целесообразность оценки микронутриентного статуса и содержания гомоцистеина у матери не только в период беременности, но и на этапе прегравидарной подготовки, а также на необходимость дополнительных исследований, связанных с адекватным контролем приема витаминов и оценкой полиморфизма генов метионинового цикла.

Ключевые слова: врожденные пороки развития плода; дефект нервной трубки; прерывание беременности; микронутриентный статус; витамины; II триместр; беременность.

Как цитировать

Милютина Ю.П., Шенгелия М.О., Беспалова О.Н., Пачулия О.В., Блаженко А.А., Денисов К.А., Сазонова А.П., Кореневский А.В. Микронутриентный статус беременных с врожденными пороками развития плода // Журнал акушерства и женских болезней. 2023. Т. 72. № 5. С. 61–74. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD472088>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD472088>

Micronutrient status of pregnant women with fetal congenital malformations

Yulia P. Milyutina, Margarita O. Shengelia, Olesya N. Beshpalova, Olga V. Pachuliia, Alexandra A. Blazhenko, Kirill A. Denisov, Anastasia P. Sazonova, Andrey V. Korenevsky

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Congenital malformations of the central nervous system have extremely severe consequences, which makes it important to study their development and diagnosis during embryogenesis. Therefore, particularly relevant are studies in the field of prevention of fetal congenital malformations.

AIM: The aim of this study was to assess the micronutrient status (vitamin D, serum and erythrocyte folic acid, vitamin B₁₂) and homocysteine levels in women with induced abortion in the second trimester of pregnancy based on fetal indications (fetal congenital malformations).

MATERIALS AND METHODS: This prospective cohort study enrolled 53 women with induced abortion for medical reasons from the fetus in the second trimester of gestation. All pregnant women were divided into two groups. Group 1 included 28 individuals without an established chromosomal abnormality in the fetus: with fetal congenital malformations and no neural tube defects ($n = 16$) or with fetal congenital malformations and neural tube defects ($n = 12$). Group 2 consisted of 25 pregnant women with established chromosomal abnormalities in the fetus.

RESULTS: In pregnant women with fetal congenital malformations and neural tube defects, blood serum vitamin B₁₂ level correlated with erythrocyte folic acid level and was lower compared with women with fetal congenital malformations and no neural tube defects ($p < 0.05$). No significant differences were found for other parameters. In pregnant women with fetal congenital malformations, homocysteine level did not differ from that in women with normal fetal development at this stage of pregnancy. Meanwhile, folic acid and vitamin B₁₂ levels in women with fetal congenital malformations were lower compared with pregnant women without this pathology ($p < 0.001$).

CONCLUSIONS: The features of micronutrient status found in patients with fetal congenital malformations, in particular with neural tube defects, and the relationships between its individual parameters indicate complex etiologies of these pathologies. The data obtained indicate the expediency of assessing one-carbon metabolic parameters in the mother not only during pregnancy, but also at the stage of preconception preparation, as well as the need for additional research related to adequate control of vitamin intake and assessment of methionine cycle gene polymorphism.

Keywords: fetal congenital malformations; neural tube defect; abortion; micronutrient status; vitamins; II trimester; pregnancy.

To cite this article

Milyutina YuP, Shengelia MO, Beshpalova ON, Pachuliia OV, Blazhenko AA, Denisov KA, Sazonova AP, Korenevsky AV. Micronutrient status of pregnant women with fetal congenital malformations. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2023;72(5):61–74. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD472088>

Received: 02.06.2023

Accepted: 09.10.2023

Published: 31.10.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденные пороки развития (ВПР) плода считаются важнейшей медицинской и социальной проблемой, поскольку занимают ведущее место в структуре причин перинатальных, неонатальных и младенческих заболеваемости, смертности и инвалидности. По причине ВПР, несовместимых с жизнью, или при наличии сочетанных множественных аномалий с неблагоприятным прогнозом для жизни и здоровья плода, а также при отсутствии методов эффективного лечения происходит большинство прерываний беременности во II триместре (до 22 нед. гестации) — до того, как плод станет жизнеспособным.

Врожденные пороки центральной нервной системы приводят к чрезвычайно тяжелым последствиям, что обуславливает важность изучения их развития и диагностики в процессе эмбриогенеза. Особенно актуальны исследования в области профилактики формирования ВПР плода [1], так как на долю аномалий, вызванных неблагоприятным совместным действием экзо- и эндогенных факторов (дисбаланса в микронутриентной среде организма матери), приходится до 20 % случаев развития данных патологий [2, 3].

Дефекты нервной трубки (ДНТ) представляют собой распространенные сложные врожденные дефекты центральной нервной системы, возникающие в результате нарушения закрытия нервной трубки во время эмбриогенеза, включая анэнцефалию, энцефалоцеле, расщепление позвоночника и др. [4, 5]. ДНТ являются вторыми по распространенности врожденными дефектами в популяции [6, 7] с частотой от 0,5 до 5 на 1000 рождений [8–10]. Этиология ДНТ включает генетические факторы и факторы окружающей среды, такие как дефицит фолиевой кислоты — ведущую причину формирования ДНТ. Данные, накопленные за последние 40 лет, показали, что прием фолиевой кислоты перед зачатием снижает риск формирования ДНТ в популяции, а также идентифицировано более 240 генов, участвующих в процессах закрытия нервной трубки на начальных этапах эмбриогенеза [11]. Исследования показали, что при наличии установленных факторов, включая генетические, пищевые и экологические, связанных с возникновением ДНТ, основной механизм развития заболевания недостаточно известен, что создает большие трудности для его профилактики и лечения.

Закрытие нервной трубки складывается из нескольких этапов. Доказано, что у человека оно происходит на пяти участках [12, 13]. В зависимости от участка, где возникло нарушение закрытия нервной трубки, формируются различные аномалии во время раннего эмбрионального развития. Нарушения в переднем отделе (участках 2 или 3) приводит к экзэнцефалии/анэнцефалии, а отказ в каудальной части (участке 5) вызывает расщепление позвоночника [14, 15]. Если нервная трубка от среднего мозга до нижнего отдела позвоночника (участка 1) не срастается, возникает краниорахишизис [16].

Этиология ДНТ многогранна. За последние десятилетия с помощью эпидемиологических исследований и экспериментальных моделей идентифицировано большое количество генов-кандидатов и факторов окружающей среды [1], вызывающих данную патологию. Однако в настоящее время остается актуальной проблема с установлением причины ДНТ у отдельных пациентов. Так, доказано, что среди факторов окружающей среды дефицит фолиевой кислоты опосредованно влияет на возникновение ДНТ. Многочисленные данные подтвердили, что добавки фолиевой кислоты во время прегравидарной подготовки могут снизить риск ДНТ у новорожденных [17, 18], однако основной механизм ДНТ, вызванных дефицитом фолиевой кислоты, остается неясным.

Внутриклеточный фолат сам по себе не обладает кофакторной активностью, пока не превратится в тетрагидрофолат (ТГФ) с помощью дигидрофолатредуктазы. ТГФ, как биологически активная форма фолиевой кислоты, играет критическую роль в одноуглеродном метаболизме. Он действует как одноуглеродный носитель, получая один углерод из серина с образованием глицина и 5,10-метилтен-ТГФ, действующего как кофактор, обеспечивая метильные группы для превращения 2'-дезоксидеоксиуридин-5'-монофосфата в дезокситимидинмонофосфат, что имеет решающее значение для синтеза ДНК. Кроме того, 5,10-метилтен-ТГФ превращается в 5-метил-ТГФ, действующий как донор метила для реакций реметилирования гомоцистеина и клеточного метилирования посредством его превращения в S-аденозилметионин. Таким образом, низкий статус фолиевой кислоты не только вызывает накопление 2'-дезоксидеоксиуридин-5'-монофосфата и нарушает путь синтеза дезокситимидинмонофосфата *de novo* [19], но также приводит к нарушению одноуглеродного метаболизма и паттерна метилирования за счет снижения уровня донора метила — S-аденозилметионина [20] и вызывает окислительный стресс с последствиями, влияющими на целостность митохондриальной ДНК [21]. Это приводит к нестабильности генома.

В большинстве стран мира до сих пор вопросы, связанные с однозначной пользой обогащения продуктов питания фолиевой кислотой, остаются предметом постоянных дискуссий [14, 22]. В литературе появляется все больше данных о негативных последствиях потребления высоких доз фолиевой кислоты для здоровья детей, особенно в отсутствие адекватного контроля показателей нарушения фолатного обмена у матери в период беременности [23–26]. Уровни фолиевой кислоты в сыворотке крови отражают недавнее потребление этого витамина, поэтому для оценки долгосрочного фолатного статуса предпочтительнее использовать ее содержание в эритроцитах, поскольку оно гораздо медленнее изменяется в зависимости от потребления [27, 28]. Еще в 1976 г. R. Smithells показал, что у матерей, родивших детей с ДНТ, значительно более низкий уровень фолиевой кислоты в эритроцитах в I триместре беременности, чем у матерей здоровых детей [29].

Позднее получены убедительные доказательства того, что существует обратная зависимость риска развития ДНТ от содержания фолиевой кислоты в эритроцитах, однако эти данные весьма немногочисленны [30, 31].

В настоящее время отсутствует детальный анализ уровней витаминов группы В в сыворотке крови и фолиевой кислоты в эритроцитах беременных женщин с ДНТ плода на сроке до 22-й недели беременности. Разработка новых технологий предикции данных патологий у беременных, несомненно, позволит оптимизировать тактику ведения таких больных и улучшить перинатальные исходы при последующих беременностях.

Цель работы — оценить микронутриентный статус (уровни фолиевой кислоты в сыворотке крови и эритроцитах, а также витаминов В₁₂ и D) и содержание гомоцистеина, у женщин с индуцированным прерыванием беременности во II триместре по показаниям со стороны плода (при выявлении ВПР).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование у 53 женщин с индуцированным прерыванием беременности по медицинским показаниям со стороны плода во II триместре гестации. Материал собран на базе Центра планирования семьи и репродукции ($n = 53$). В зависимости от причины выявленной патологии у плода все беременные на сроке от 14,5 до 20,5 нед. (медиана срока 16,5 нед.) разделены на две группы:

- в группу 1 вошли беременные с ВПР без установленной хромосомной аномалии у плода ($n = 28$) — без ДНТ ($n = 16$) и с ДНТ ($n = 12$);
- в группу 2 вошли беременные с ВПР и установленными хромосомными аномалиями у плода ($n = 25$), преимущественно с синдромом Дауна.

Критериями включения были одноплодная беременность во II триместре гестации, заключение перинатального

Таблица. Характеристики исследованных групп

Table. Characteristics of the study groups

Показатель	Группа беременных без хромосомных аномалий		Группа беременных с хромосомными аномалиями
	без дефектов нервной трубки	с дефектами нервной трубки	
Возраст, Ме (Q_1 – Q_3), лет	32,5 (28,0–35,0)		40,0 (35,3–42,0)*
	31,5 (28,0–35,0)	33,5 (27,8–36,5)	
Индекс массы тела, Ме (Q_1 – Q_3), кг/м ²	22,62 (20,65–24,13)		23,22 (20,22–25,89)
	22,62 (20,64–25,23)	22,40 (20,63–23,83)	
Курение до беременности, n (%)		13,0 (3)	16,7 (3)
	15,4 (2)	10,0 (1)	
Курение на ранних сроках беременности (до 12 нед.), n (%)		0,0 (0)	5,6 (1)
	0,0 (0)	0,0 (0)	
Гестационный сахарный диабет, n (%)		15,4 (4)	8,3 (2)
	14,3 (2)	16,7 (2)	
Хронический гастрит, n (%)		7,7 (2)	37,5 (9)
	7,1 (1)	8,3 (1)	
Дискинезия желчевыводящих путей, n (%)		11,5 (3)	0,0 (0)
	14,3 (2)	8,3 (1)	
Хронический холецистит, n (%)		8,0 (2)	0,0 (0)
	7,7 (1)	8,3 (1)	
Хроническая бронхиальная астма, n (%)		3,9 (1)	4,2 (1)
	7,1 (1)	0,0 (0)	
Хронический тонзиллит, n (%)		3,9 (1)	16,7 (4)
	7,1 (1)	0,0 (0)	
Хронический пиелонефрит, n (%)		7,7 (2)	4,2 (1)
	14,3 (2)	0,0 (0)	
Хронический цистит, n (%)		23,1 (6)	4,2 (1)
	35,7 (5)	8,3 (1)	
Вагинит/вагиноз, n (%)		13,0 (3)	5,9 (1)
	15,4 (2)	10,0 (1)	
Пороки развития сердца, n (%)		3,9 (1)	0,0 (0)
	7,1 (1)	0,0 (0)	
Избыточная масса тела, n (%)		7,7 (2)	20,8 (5)
	7,1 (1)	8,3 (1)	
Ожирение I степени, n (%)		7,7 (2)	4,4 (1)
	14,3 (2)	0,0 (0)	
Гипотиреоз, n (%)		7,7 (2)	12,5 (3)
	0,0 (0)	16,7 (2)	
Аутоиммунный тиреоидит, n (%)		3,9 (1)	4,2 (1)
	7,1 (1)	0,0 (0)	
Миопия, n (%)		15,4 (4)	16,7 (4)
	7,1 (1)	25,0 (3)	
Острая респираторная вирусная инфекция на ранних сроках беременности, n (%)		13,0 (3)	0,0 (0)
	15,4 (2)	10,0 (1)	

Примечание: М (Q_1 – Q_3) — медиана, верхний и нижний квартили; * $p < 0,001$ (отличие от группы беременных с отсутствием хромосомной аномалии).

консилиума о рекомендованном прерывании беременности по медицинским показаниям со стороны плода. Критериями исключения были серьезные соматические заболевания и прерывание беременности по медицинским показаниям со стороны матери.

Пациентки были сопоставимы по индексу массы тела, однако статистически значимо отличались по возрасту. Так, возраст в группе 1 варьировал в пределах от 28 до 35 лет (медиана показателя — 32,5 года), а в группе с выявленной хромосомной аномалией плода составил в среднем 40 (35,3–42,0) лет, что подтверждает общемировые данные о повышенном риске развития данной патологии среди женщин старше 35 лет.

Характеристики пациенток, их анамнез и особенности течения I и II триместров беременности представлены в таблице.

В группу контроля ($n = 5330$) вошли пациентки при физиологическом развитии плода — отсутствии маркеров хромосомной аномалии и ВПР плода, по данным комбинированного скрининга в I триместре и промежуточного

ультразвукового исследования в сроке 15–16 нед. гестации. Информация об их состоянии с 14-й по 21-ю неделю беременности собрана из Базы данных стационара НИИ АГиР им. Д.О. Отта за 2012–2021 гг. и включала в качестве основных показателей содержание фолиевой кислоты, витамина B_{12} , гомоцистеина.

Цельную кровь собирали в пробирки с калия этилендиаминтетраацетатом трехзамещенным ($K_3ЭДТА$) для последующего клинического анализа крови и исследования уровня фолиевой кислоты в эритроцитах. Остальные параметры оценивали в сыворотке крови, полученной путем центрифугирования в течение 15 мин при 3000 g. Изучено содержание гомоцистеина, кальциферола (25-ОН витамина D) и B_{12} в сыворотке крови, а также фолиевой кислоты в сыворотке крови и эритроцитах беременных женщин с ВПР плода. Данные исследования выполнены на приборе Architect (Abbot, Германия). Показатели эритроцитов оценивали на гематологическом анализаторе Sysmex XP-300 (Sysmex, Япония).

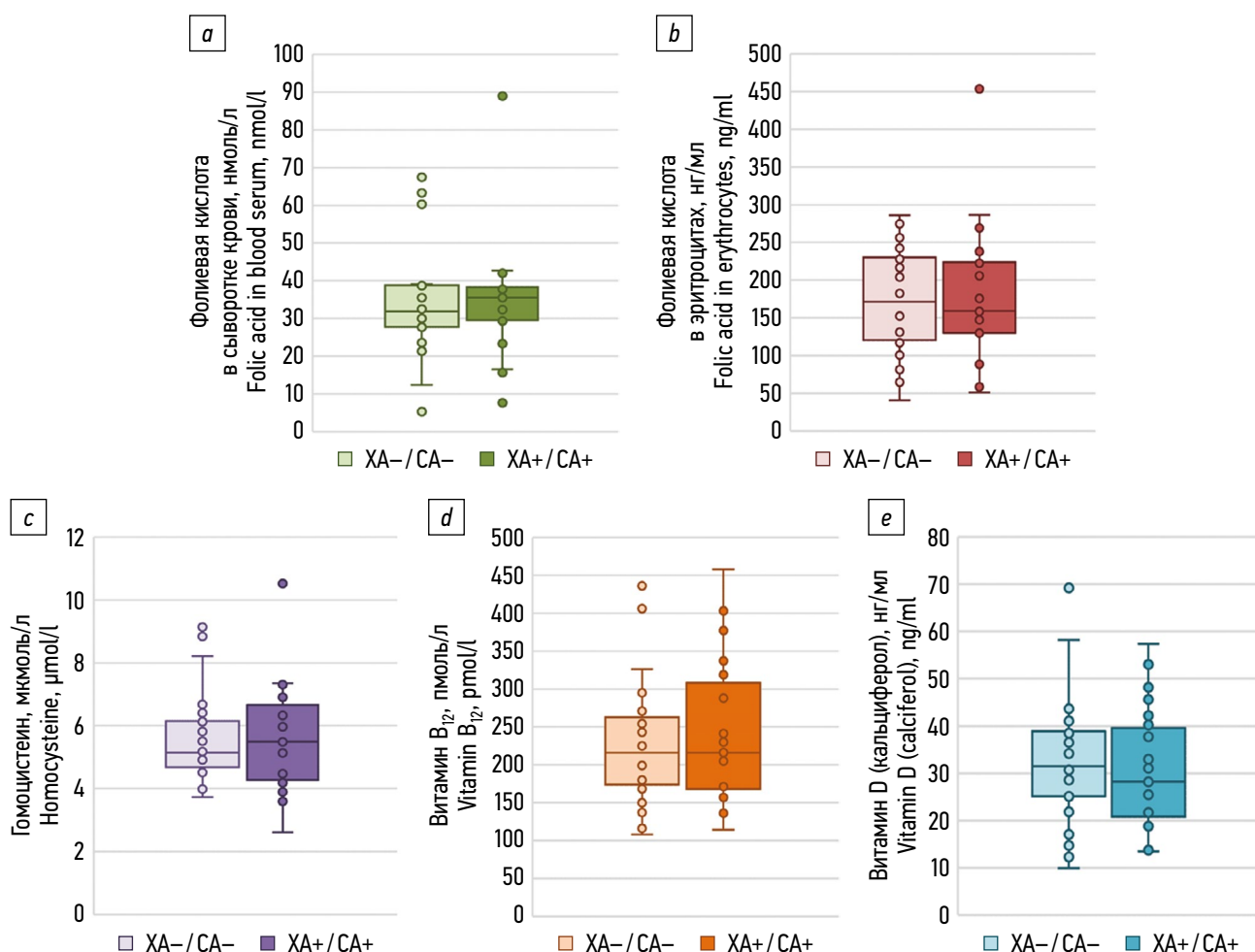


Рис. 1. Сравнение показателей микронутриентного статуса и содержания гомоцистеина в группах беременных с врожденными пороками развития плода с наличием или отсутствием хромосомной аномалии: *a* — содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови; *b* — содержание фолиевой кислоты в эритроцитах; *c* — содержание гомоцистеина в сыворотке крови; *d* — содержание витамина B_{12} в сыворотке крови; *e* — содержание витамина D в сыворотке крови. XA — хромосомные аномалии

Fig. 1. Nutrient status parameters and homocysteine levels in groups of pregnant women with fetal congenital malformations with or without a chromosomal abnormality: *a*, serum folic acid; *b*, erythrocyte folic acid; *c*, serum homocysteine; *d*, serum vitamin B_{12} ; *e*, serum vitamin D. CA, chromosomal abnormalities

При обработке полученных данных использован пакет статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Для проверки нормальности распределения применяли критерий Шапиро – Уилка. Для сравнения исследуемых параметров использовали непараметрический U -критерий Манна – Уитни. Данные представлены в виде медианы с межквартильным интервалом [Me (Q_1 – Q_3)]. При оценке взаимосвязей между исследуемыми показателями применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена r_s . При сопоставлении показателей, измеренных по номинальной шкале, применяли критерий χ^2 Пирсона, при малых выборках его рассчитывали с поправкой Йетса или использовали двусторонний критерий Фишера. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено исследование содержания биологических микронутриентов в крови всех беременных (фолиевой кислоты в сыворотке крови и эритроцитах, витаминов B_{12} и D) и гомоцистеина. При сравнении полученных данных в группах значимые различия не обнаружены (рис. 1). При этом распределение данных было отлично от нормального с высокими показателями «выброса».

Анализ корреляционных связей данных показателей у всех обследованных женщин выявил взаимосвязь уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови и эритроцитах

(рис. 2, а) и витамина D. При этом уровень гомоцистеина у данных пациенток не коррелировал с показателями фолиевой кислоты ни в эритроцитах, ни в сыворотке крови и показал обратную корреляцию исключительно с количеством витамина B_{12} .

Показано, что уровни фолиевой кислоты в эритроцитах и сыворотке крови коррелируют не во всех исследованных группах. Так, в группе женщин с ДНТ плода данная положительная корреляция есть, тогда как в группе без ДНТ плода она отсутствует (рис. 2, б, с). Кроме того, в данных группах женщин наблюдали разнонаправленные корреляционные зависимости между содержанием витамина B_{12} в сыворотке крови и уровнем фолиевой кислоты в эритроцитах (рис. 2, б, с).

Показано, что у беременных женщин с ВПР при наличии ДНТ плода значимо ниже содержание витамина B_{12} , чем у женщин без ДНТ ($p < 0,05$). По остальным показателям значимые отличия не обнаружены (рис. 3).

Анализ количества эритроцитов, их объема, коэффициентов вариации объема эритроцитов и содержания гемоглобина не выявил значимых различий в исследованных группах. При этом в подтверждение значимости данных маркеров в диагностике фолатдефицитной анемии показана отрицательная корреляция уровня фолиевой кислоты в эритроцитах со средним объемом эритроцитов ($r_s = -0,597$; $p < 0,01$) и средним содержанием гемоглобина в эритроците ($r_s = -0,488$; $p < 0,05$) в группе ВПР без хро-

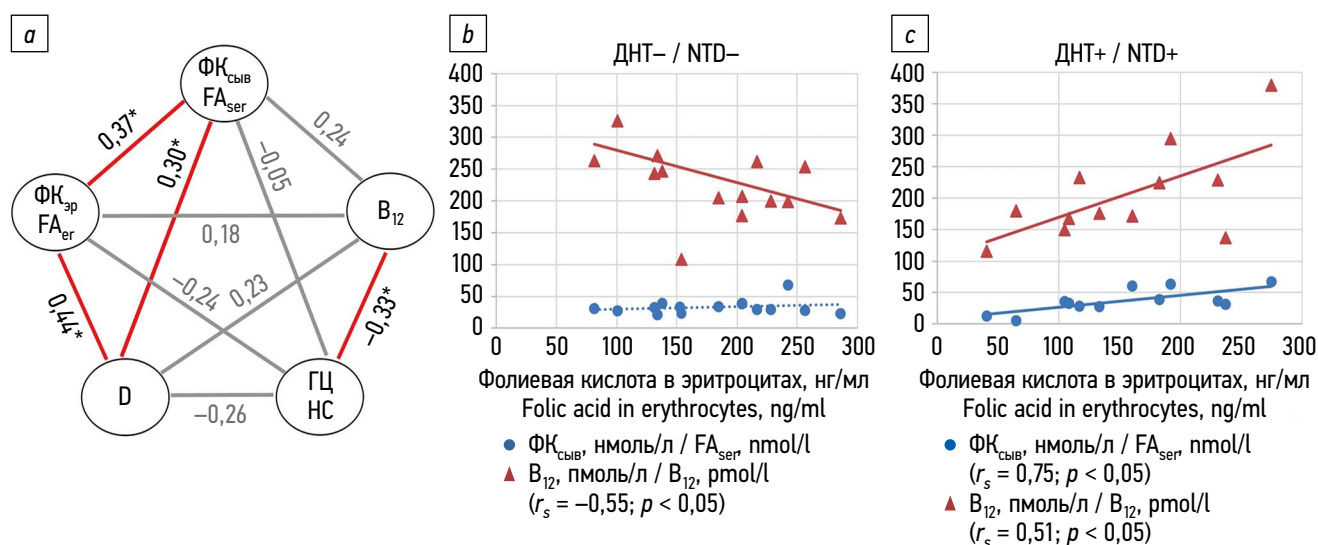


Рис. 2. Корреляции между показателями микронутриентного статуса в группах беременных с врожденными пороками развития плода: а — корреляционные взаимосвязи (красные линии — значимые корреляционные взаимосвязи); б — корреляционные взаимосвязи между уровнями фолиевой кислоты и витамина B_{12} в группе женщин без дефектов нервной трубки плода; с — корреляционные взаимосвязи между уровнями фолиевой кислоты и витамина B_{12} в группе женщин с дефектами нервной трубки плода. ФК_{сыв} — содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови; ФК_{эп} — содержание фолиевой кислоты в эритроцитах; ГЦ — содержание гомоцистеина в сыворотке крови; B_{12} — содержание витамина B_{12} в сыворотке крови; D — содержание витамина D в сыворотке крови; ДНТ — дефект нервной трубки; r_s — значение ранговой корреляции Спирмена; * $p < 0,05$

Fig. 2. Correlations between nutrient status parameters in groups of pregnant women with fetal congenital malformations: а, correlation relationships (red lines indicate significant associations); б, correlation relationships between folic acid and vitamin B_{12} levels in the group of women without neural tube defects; с, correlation relationships between folic acid and vitamin B_{12} levels in the group of women with neural tube defects. FA_{ser}, serum folic acid; FA_{er}, erythrocyte folic acid; HC, serum homocysteine; B_{12} , serum vitamin B_{12} ; D, serum vitamin D; NTD, neural tube defect; r_s , Spearman's rank correlation value; * $p < 0,05$

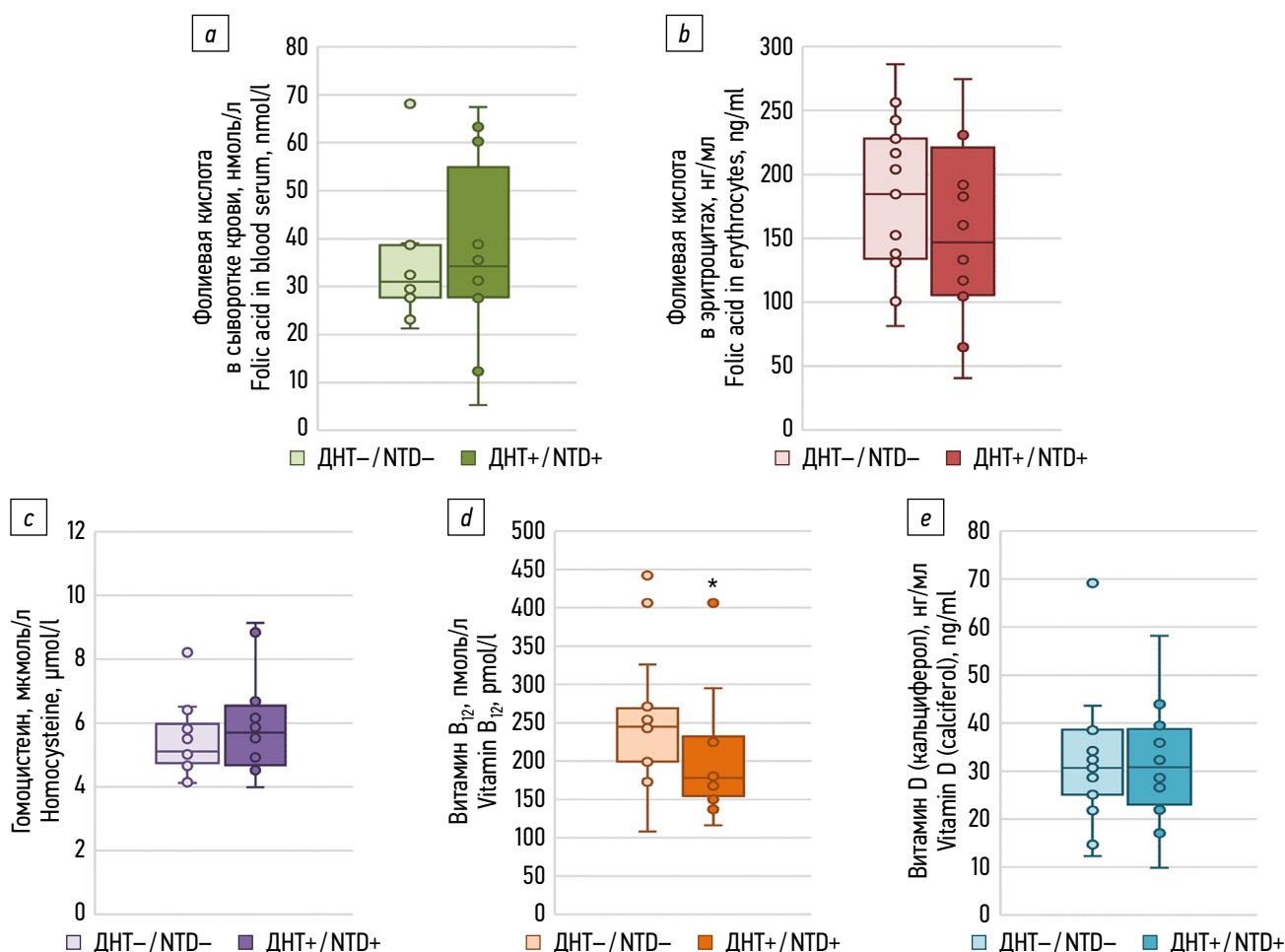


Рис. 3. Сравнение показателей микронутриентного статуса и содержания гомоцистеина в группах беременных с врожденными пороками развития плода с наличием или отсутствием дефекта нервной трубки: *a* — содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови; *b* — содержание фолиевой кислоты в эритроцитах; *c* — содержание гомоцистеина в сыворотке крови; *d* — содержание витамина B_{12} в сыворотке крови; *e* — содержание витамина D в сыворотке крови. ДНТ — дефект нервной трубки; * $p < 0,05$

Fig. 3. Nutrient status parameters and homocysteine levels in groups of pregnant women with fetal congenital malformations with or without neural tube defects: *a*, serum folic acid; *b*, erythrocyte folic acid; *c*, serum homocysteine; *d*, serum vitamin B_{12} ; *e*, serum vitamin D. NTD, neural tube defect; * $p < 0,05$

материнских аномалий. Показано, что в группе с ДНТ сила связи данных показателей была еще выше и составила $r_s = -0,753$ ($p < 0,01$) и $r_s = -0,594$ ($p < 0,05$) соответственно. Кроме того, обнаружена положительная корреляционная взаимосвязь уровня фолиевой кислоты в эритроцитах с индексом ширины распределения эритроцитов (процентом отклонения от среднего) ($r_s = 0,545$; $p < 0,05$). Однако в группе с хромосомными аномалиями эти взаимосвязи не обнаружены. Стоит отметить, что в группе ВПР без хромосомных аномалий данные показатели не продемонстрировали значимых корреляций с уровнями фолиевой кислоты и витамина B_{12} в сыворотке крови, однако содержание витамина D в сыворотке крови показало обратную корреляцию со средним объемом эритроцитов ($r_s = -0,455$; $p < 0,01$) и средним содержанием гемоглобина в эритроците ($r_s = -0,461$; $p < 0,05$). Наряду с этим в группе с хромосомными аномалиями показана прямая корреляция количества эритроцитов с уровнем фолиевой кислоты в сыворотке крови ($r_s = 0,447$; $p < 0,05$).

Установлено, что у беременных с ВПР плода уровень гомоцистеина не отличается от такового у женщин с нормальным развитием плода на данном сроке гестации (рис. 4, *a*). При этом уровни фолиевой кислоты и витамина B_{12} у женщин с ВПР плода значимо ниже, чем у беременных без данной патологии ($p < 0,001$) (рис. 4, *b*, *c*).

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании показано, что при ВПР плода как с ДНТ, так и с другими системными нарушениями уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови беременных женщин значимо не отличается от ее содержания у пациенток с хромосомными аномалиями плода и преимущественно находится в пределах нормальных значений. Обращает на себя внимание, что в группе с ДНТ у этого показателя наибольший межквартильный размах. Его отличие от соответствующего показателя у пациенток без ВПР, возможно, обусловлено большей долей среди них

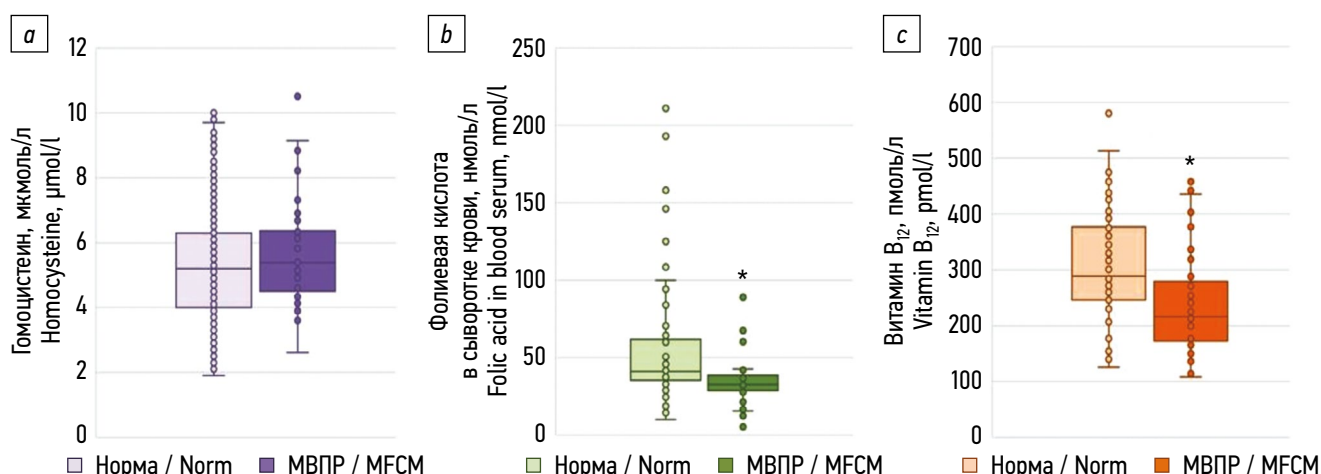


Рис. 4. Сравнение показателей микронутриентного статуса и содержания гомоцистеина в группах беременных с врожденными пороками развития плода и нормально протекающим развитием плода: *a* — содержание гомоцистеина в сыворотке крови ($n = 434$ в норме, $n = 53$ с врожденными пороками развития плода); *b* — содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови ($n = 71$ в норме, $n = 53$ с врожденными пороками развития плода); *c* — содержание витамина B_{12} в сыворотке крови ($n = 71$ в норме, $n = 53$ с врожденными пороками развития плода). МБПР — множественные врожденные пороки развития плода; * $p < 0,001$

Fig. 4. Nutrient status parameters and homocysteine levels in groups of pregnant women with fetal congenital malformations or with normal fetal development: *a*, serum homocysteine ($n = 434$ with normal development, $n = 53$ with congenital malformations); *b*, serum folic acid ($n = 71$ with normal development, $n = 53$ with congenital malformations); *c*, serum vitamin B_{12} ($n = 71$ with normal development, $n = 53$ with congenital malformations). MFCM, multiple fetal congenital malformations; * $p < 0.001$

женщин с повышенным уровнем фолиевой кислоты в сыворотке крови вследствие приема высоких доз препаратов фолиевой кислоты. Однако стоит особо отметить, что подавляющее большинство детей с ДНТ рождаются от матерей с отсутствием дефицита фолиевой кислоты: около 70 % случаев ДНТ обусловлено генетическими факторами. Например, полиморфизмы в генах *XRCC1* (Arg399Gln) и *OGG1* (Ser326Cys) могут повышать риск формирования *spina bifida*, так как данные гены участвуют в репарации одноцепочечных разрывов ДНК и эксцизионной репарации оснований для сохранения генетической стабильности клеточного аппарата [32]. В настоящее время эти и многие другие данные о генетической этиологии формирования ДНТ у эмбриона активно обсуждают зарубежные и отечественные исследователи [14, 22, 33, 34]. Появляется все больше свидетельств о модуляции фенотипа посредством взаимодействий ген – ген и ген – окружающая среда, но крупномасштабные геномные исследования у пациентов с ДНТ еще предстоит провести [22].

Закрытие нервной трубки зависит от нескольких биологических процессов: конвергентного расширения нервной пластинки, миграции клеток нервного гребня, нейроэпителиального апоптоза, пролиферации и дифференцировки. Нарушение перечисленных процессов может повлиять на развитие и закрытие нервной трубки, что приводит к ДНТ. На сегодняшний день исследования сосредоточены на гипотезе о том, что лежащая в основе этого порока развития генетическая предрасположенность сочетается с чувствительными к фолиевой кислоте метаболическими процессами во время зародка нервной трубки [35]. Прием фолиевой кислоты в условиях ее дефицита снижает риск развития ДНТ и является важной предпосылкой

поддержания здоровья беременных женщин. Экзогенная фолиевая кислота, вероятно, предотвращает возникновение ДНТ, регулируя эпигенетические модификации (процессы метилирования) [14] и/или пролиферацию эмбриональных клеток за счет стимуляции синтеза пиримидинов и пуринов [36]. Однако основные механизмы, с помощью которых фолиевая кислота способствует снижению риска ДНТ, до сих пор остаются недостаточно изученными [14, 37]. Не ясна, в частности, причина развития ДНТ плода во время беременности, несмотря на регулярный прием добавок фолиевой кислоты в прегравидарный период. В данном контексте есть исследования полиморфизмов генов, кодирующих белки, участвующие в транспорте и метаболизме фолиевой кислоты [38–40].

Существуют также фолатнезависимые факторы риска развития ДНТ. К ним, например, относятся избыточная масса тела до беременности [41, 42], прием противосудорожных средств на ранних сроках гестации [43], сахарный диабет [44]. При этом частота встречаемости многих описанных в литературе факторов риска развития ВПР и ДНТ, в частности в настоящем исследовании, значимо не отличалась от таковой у пациенток с хромосомными аномалиями плода. Однако есть сведения о том, что дисбаланс уровней ретиноевой кислоты, цинка и железа изменяет экспрессию генов и клеточные процессы, способствуя развитию ДНТ [45], поэтому данные показатели также могут представлять интерес для анализа причин возникновения ДНТ плода в настоящем исследовании.

Бесспорно, ограничением данной работы является отсутствие информации о том, применяли ли обследованные пациентки с ВПР препараты фолиевой кислоты в период прегравидарной подготовки и в каком количестве.

Многочисленные исследования показали, что прием фолиевой кислоты на этапе планирования беременности снижает риск возникновения ДНТ на 50–75 % [46]. Однако нормальный уровень фолиевой кислоты в настоящем исследовании может быть следствием начала ее приема после 4-й недели беременности, что уже не влияет на заращение нервной трубки в ее ростральной части (происходящее в течение 3-й или 4-й недели после зачатия). Данное объяснение может также относиться и к полученному нормальному уровню гомоцистеина у женщин с ДНТ. В нескольких исследованиях, но не во всех, обнаружена более высокая концентрация гомоцистеина в плазме крови у женщин, родивших детей с ДНТ, чем у матерей со здоровой беременностью [47, 48]. На основании собственного метаанализа М. Yang и соавт. пришли к выводу, что концентрация гомоцистеина была только на 6 (2–9) % выше у матерей детей с ДНТ, чем в контрольной группе. Авторы подчеркнули, что выбор гестационного срока для отбора образцов в зависимости от изменений содержания гомоцистеина в материнском организме, дополнительный прием фолиевой кислоты матерью или обязательное обогащение фолиевой кислотой продуктов питания, вероятно, повлияют на такие ассоциации [48].

Кроме того, есть данные о том, что сама фолиевая кислота в некоторых случаях может быть негативным фактором для заращения нервной трубки, ухудшая исход беременности и приводя к выкидышу [49]. Она может также «маскировать» мегалобластную макроцитарную анемию у пациентов с невыявленным дефицитом витамина B₁₂ [22]. В настоящем исследовании в группе с ДНТ, несмотря на отсутствие значимых изменений исследованных характеристик эритроцита, показана высокая обратная корреляция основных показателей макроцитарной анемии с уровнем фолиевой кислоты в эритроцитах, для которого, в свою очередь, показана взаимосвязь с уровнем витамина B₁₂ в сыворотке крови. При этом именно в группе с ДНТ установлено снижение уровня витамина B₁₂ в сыворотке крови по сравнению с показателями у пациенток без ДНТ и женщин с хромосомными аномалиями плодов. Известно, что дефицит витамина B₁₂ также связан с функциональным состоянием дефицита фолиевой кислоты, гипергомоцистеинемией и повышенным риском ДНТ [50, 51].

Заслуживают внимание данные о том, что в группе с ДНТ отмечена обратная корреляция среднего объема эритроцитов и среднего содержания гемоглобина в эритроците с уровнями не только фолиевой кислоты в эритроцитах, но и витамина D. Это означает, что, несмотря на относительно небольшую выборку пациентов с ДНТ в данном исследовании, именно благодаря им в общей группе ВПР обнаружена положительная взаимосвязь между уровнями фолиевой кислоты в эритроцитах и витамина D. В литературе представлены исследования, описывающие связь между дефицитом витамина D и аномальным развитием нервной системы [52], при этом они выполнены на выборке свыше 150 человек. Однако данные, полученные

на меньшем количестве пациентов, обнаруживают лишь статистически незначимую тенденцию к снижению витамина D в сыворотке крови женщин с ДНТ по сравнению с показателями у здоровых беременных. Исследователи связывают это не только с малым количеством пациенток в выборке, но и с тем, что дефицит витамина D в целом распространен среди беременных женщин и уровень кальция в сыворотке крови матери ниже при беременности, осложненной ДНТ [53]. Таким образом, роль дефицита витамина D при развитии структурных изменений нервной системы еще предстоит изучить, тогда как на данный момент преимущественно описаны данные, подтверждающие связь между пренатальными уровнями витамина D и повышенным риском развития нейropsychологических расстройств у детей и взрослых [54–56]. При этом подчеркивается, что витамин D играет роль в различных механизмах развития и функционирования мозга, включая дифференцировку нейронов, нейротрансмиссию и синаптическую пластичность, онтогенез дофаминергической системы, регуляцию экспрессии генов [54, 57, 58].

Поиск причин развития ДНТ и способов его предотвращения является приоритетом для будущих исследований и внедрения их результатов в общественное здравоохранение. Активно рассматривают несколько дополнительных или альтернативных стратегий приема пищевых добавок. Добавки, содержащие витамин B₁₂ в качестве кофактора процесса одноуглеродного переноса, могут еще больше снизить частоту ДНТ [59]. Кроме того, некоторые ДНТ не реагируют на экзогенную фолиевую кислоту из-за дефектов промежуточных метаболических ферментов, необходимых для переноса одноуглеродных групп в ключевые нижестоящие метаболиты. В этом случае эффективным может оказаться добавление альтернативных фолатов, таких как 5-метилтетрагидрофолат [60, 61]. Однако необходимо учитывать, что у фолат-транспортеров более высокое сродство к экзогенной фолиевой кислоте, чем к 5-метилтетрагидрофолату, являющемуся основной активной формой эндогенных фолатов и донором метильных групп во многих метаболических реакциях. Избыток приема фолиевой кислоты может привести к накоплению дигидрофолата с последующим снижением активности метилтетрагидрофолатредуктазы [38, 62].

Точный оптимальный уровень фолиевой кислоты в эритроцитах также остается до конца неопределенным. Кроме того, его исследования проводят преимущественно в Европе, где вопрос целесообразности возможной фортификации продуктов питания регулярно поднимают на различных площадках, в частности в Европейском агентстве по безопасности пищевых продуктов, Европейском обществе тератологов и Научном консультативном комитете по питанию, либо в Китае, где проблема высокой частоты встречаемости ДНТ в популяции (до 10 на 1000 беременностей) стоит достаточно остро [63]. В России исследованиям по данной проблеме не уделено должного внимания, при этом количество прерываний беременности

вследствие диагностирования ДНТ до 22-й недели беременности (в результате первого скрининга) в стране остается достаточно высоким.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данном этапе работы в связи с высоким уровнем дисперсии полученных данных и отсутствием выявления факторов ДНТ при анкетировании необходимы дальнейшие исследования зависимости показателей одноуглеродного обмена от приема препаратов, содержащих витамины группы В (изучение доз, схем, особенностей приема витаминов на стадии прегравидарной подготовки и др.). Кроме того, следует сопоставить полученные данные с результатами оценки полиморфизма генов метионинового цикла.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Статья подготовлена к публикации в рамках выполнения государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 1022040700837-4-3.2.2-1-11 «Разработка технологии раннего прогнозирования и профилактики врожденных пороков развития плода и перинатальной патологии на основе оценки нутриентного статуса, биохимических и молекулярно-генетических маркеров на этапе прегравидарной подготовки и при беременности».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Вклад авторов. Ю.П. Милютин — обзор литературы, биохимический анализ и статистическая обработка данных, написание текста; М.О. Шенгелия — обзор литературы, сбор и обработка материалов, анализ данных, написание текста; О.Н. Беспалова — концепция и дизайн исследования, внесение окончательной правки; О.В. Пачулия — анализ данных, написание текста; А.А. Блаженко — сбор и обработка материалов, обзор литературы; К.А. Денисов, А.П. Сазонова — сбор и обработка материалов; А.В. Корневский — сбор и обработка материалов, обзор литературы, написание текста.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы

внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Этическое утверждение. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ АГиР им. Д.О. Отта (протокол № 103 от 18.05.2023).

Благодарности. Авторы выражают признательность доктору биологических наук профессору А.В. Арутюняну за ценные замечания, высказанные в процессе подготовки статьи к публикации.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. The article is prepared for publication within the framework of the state task of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 1022040700837-4-3.2.2-1-11 "Development of technology for early prediction and prevention of congenital malformations of the fetus and perinatal pathology based on the assessment of the nutrient status, biochemical and molecular genetic markers at the stage of pregravid preparation and during pregnancy".

Conflicts of Interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Author contributions. Yu.P. Milyutina — literature review, biochemical and statistical data analysis, data analysis, writing the main part of the text; M.O. Shengelia — literature review, collecting and preparation of samples, data analysis, writing the main part of the text; O.N. Bepalova — experimental design, making final edits; O.V. Pachulia — data analysis, writing the text; A.A. Blazhenko — collecting and preparation of samples, literature review; K.A. Denisov, A.P. Sazonova — collecting and preparation of samples; A.V. Korenevsky — writing the main part of the text, literature review, writing the text.

Thereby, all authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article, as well as read and approved the final version before its publication).

Ethics approval. The study was approved by the local Ethics Committee of the Research institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott (protocol No. 103 of 18.05.2023).

Acknowledgments. The authors wish to express their most sincere gratitude to Prof. A.V. Arutjunyan, PhD, Dr. Sci. (Biol.) for his continued support and the very valuable criticism during the preparation of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Finnell R.H., Caijaffa C.D., Kim S.E., et al. Gene environment interactions in the etiology of neural tube defects // *Front. Genet.* 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fgene.2021.659612
2. Martino F., Magenta A., Pannarale G., et al. Epigenetics and cardiovascular risk in childhood // *J. Cardiovasc. Med.* 2016. Vol. 17. No. 8. P. 539–546. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000334
3. Morris J.K., Springett A.L., Greenlees R., et al. Trends in congenital anomalies in Europe from 1980 to 2012 // *PLoS One.* 2018. Vol. 13. No. 4. DOI: 10.1371/journal.pone.0194986
4. Detrait E.R., George T.M., Etchevers H.C., et al. Human neural tube defects: developmental biology, epidemiology, and genetics // *Neurotoxicol. Teratol.* 2005. Vol. 27. No. 3. P. 515–524. DOI: 10.1016/j.ntt.2004.12.007
5. Greene N.D., Copp A.J. Neural tube defects // *Annu. Rev. Neurosci.* 2014. Vol. 37. P. 221–242. DOI: 10.1146/annurev-neuro-062012-170354
6. Practice Bulletin No. 187: Neural tube defects // *Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 130. No. 6. P. e279–e290. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002412
7. Avagliano L., Massa V., George T.M., et al. Overview on neural tube defects: from development to physical characteristics // *Birth Defects Res.* 2019. Vol. 111. No. 19. P. 1455–1467. DOI: 10.1002/bdr2.1380
8. Peake J.N., Knowles R.L., Shawe J., et al. Maternal ethnicity and the prevalence of British pregnancies affected by neural tube defects // *Birth Defects Res.* 2021. Vol. 113. No. 13. P. 968–980. DOI: 10.1002/bdr2.1893
9. Geneti S.A., Dimsu G.G., Sori D.A., et al. Prevalence and patterns of birth defects among newborns in southwestern Ethiopia

- pia: a retrospective study // *Pan Afr. Med. J.* 2021. Vol. 40. P. 248. DOI: 10.11604/pamj.2021.40.248.25286
10. Tsiklauri R., Jijeishvili L., Kherkheulidze M., et al. Neural tube defects and micronutrients deficiency prevalence in Georgia // *Georgian Med. News*. 2020. No. 298. P. 61–66.
11. Li H., Zhang J., Chen S., et al. Genetic contribution of retinoid-related genes to neural tube defects // *Hum. Mutat.* 2018. Vol. 39. No. 4. P. 550–562. DOI: 10.1002/humu.23397
12. Golden J.A., Chernoff G.F. Multiple sites of anterior neural tube closure in humans: evidence from anterior neural tube defects (anencephaly) // *Pediatrics*. 1995. Vol. 95. No. 4. P. 506–510.
13. Copp A.J., Greene N.D. Neural tube defects—disorders of neurulation and related embryonic processes // *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* 2013. Vol. 2. No. 2. P. 213–227. DOI: 10.1002/wdev.71
14. Copp A.J., Adzick N.S., Chitty L.S., et al. Spina bifida // *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2015. Vol. 1. DOI: 10.1038/nrdp.2015.7
15. Janik K., Manire M.A., Smith G.M., et al. Spinal cord injury in myelomeningocele: prospects for therapy // *Front. Cell. Neurosci.* 2020. Vol. 14. P. 201. DOI: 10.3389/fncel.2020.00201
16. Greene N.D., Copp A.J. Development of the vertebrate central nervous system: formation of the neural tube. // *Prenat. Diagn.* 2009. Vol. 29. No. 4. P. 303–311. DOI: 10.1002/pd.2206
17. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., et al. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: US preventive services task force recommendation statement // *JAMA*. 2017. Vol. 317. No. 2. P. 183–189. DOI: 10.1001/jama.2016.19438
18. Czeizel A.E., Dudas I., Vereczkey A., et al. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects // *Nutrients*. 2013. Vol. 5. No. 1. P. 4760–4775. DOI: 10.3390/nu5114760
19. Chon J., Field M.S., Stover P.J. Deoxyuracil in DNA and disease: genomic signal or managed situation? // *DNA Repair*. 2019. Vol. 77. P. 36–44. DOI: 10.1016/j.dnarep.2019.02.014
20. Crider K.S., Yang T.P., Berry R.J., et al. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role // *Adv. Nutr.* 2012. Vol. 3. No. 1. P. 21–38. DOI: 10.3945/an.111.000992
21. Lv X., Zhou D., Ge B., et al. Association of folate metabolites and mitochondrial function in peripheral blood cells in Alzheimer's disease: a matched case-control study // *J. Alzheimers Dis.* 2019. Vol. 70. No. 4. P. 1133–1142. DOI: 10.3233/JAD-190477
22. van Gool J.D., Hirche H., Lax H., et al. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: a review // *Reprod. Toxicol.* 2018. Vol. 80. P. 73–84. DOI: 10.1016/j.reprotox.2018.05.004
23. Levine S.Z., Kodesh A., Viktorin A., et al. Association of maternal use of folic acid and multivitamin supplements in the periods before and during pregnancy with the risk of autism spectrum disorder in offspring // *JAMA Psychiatry*. 2018. Vol. 75. No. 2. P. 176–184. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4050
24. Raghavan R., Riley A.W., Volk H., et al. Maternal multivitamin intake, plasma folate and vitamin B₁₂ levels and autism spectrum disorder risk in offspring // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2018. Vol. 32. No. 1. P. 100–111. DOI: 10.1111/ppe.12414
25. Yajnik C.S., Deshpande S.S., Jackson A.A., et al. Vitamin B₁₂ and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the pune maternal nutrition study // *Diabetologia*. 2008. Vol. 51. No. 1. P. 29–38. DOI: 10.1007/s00125-007-0793-y
26. McGowan E.C., Hong X., Selhub J., et al. Association between folate metabolites and the development of food allergy in children // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020. Vol. 8. No. 1. P. 132–140.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.06.017
27. Cordero A.M., Crider K.S., Rogers L.M., et al. Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects: World Health Organization guidelines // *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2015. Vol. 64. No. 15. P. 421–423.
28. Hao L., Yang Q.H., Li Z., et al. Folate status and homocysteine response to folic acid doses and withdrawal among young Chinese women in a large-scale randomized double-blind trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 88. No. 2. P. 448–457. DOI: 10.1093/ajcn/88.2.448
29. Smithells R.W., Sheppard S., Schorah C.J. Vitamin deficiencies and neural tube defects. // *Arch. Dis. Child.* 1976. Vol. 51. No. 12. P. 944–950. DOI: 10.1136/adc.51.12.944
30. Daly L.E., Kirke P.N., Molloy A., et al. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention // *JAMA*. 1995. Vol. 274. No. 21. P. 1698–1702. DOI: 10.1001/jama.1995.03530210052030
31. Crider K.S., Devine O., Hao L., et al. Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: Bayesian model // *BMJ*. 2014. Vol. 349. DOI: 10.1136/bmj.g4554
32. Cortellino S., Wang C., Wang B., et al. Defective ciliogenesis, embryonic lethality and severe impairment of the Sonic Hedgehog pathway caused by inactivation of the mouse complex A intraflagellar transport gene *Ift122/Wdr10*, partially overlapping with the DNA repair gene *Med1/Mbd4* // *Dev. Biol.* 2009. Vol. 325. No. 1. P. 225–237. DOI: 10.1016/j.ydbio.2008.10.020
33. Juriloff D.M., Harris M.J. Insights into the etiology of mammalian neural tube closure defects from developmental, genetic and evolutionary studies // *J. Dev. Biol.* 2018. Vol. 6. No. 3. P. 22. DOI: 10.3390/jdb6030022
34. Lee S., Gleeson J.G. Closing in on mechanisms of open neural tube defects // *Trends Neurosci.* 2020. Vol. 43. No. 7. P. 519–532. DOI: 10.1016/j.tins.2020.04.009
35. Molloy A.M., Pangilinan F., Brody L.C. Genetic risk factors for folate-responsive neural tube defects // *Annu. Rev. Nutr.* 2017. Vol. 37. P. 269–291. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071714-034235
36. Burren K.A., Savery D., Massa V., et al. Gene-environment interactions in the causation of neural tube defects: folate deficiency increases susceptibility conferred by loss of Pax3 function // *Hum. Mol. Genet.* 2008. Vol. 17. No. 23. P. 3675–3685. DOI: 10.1093/hmg/ddn262
37. Buyukkurt S., Binokay F., Seydaoglu G., et al. Prenatal determination of the upper lesion level of spina bifida with three-dimensional ultrasound // *Fetal Diagn. Ther.* 2013. Vol. 33. No. 1. P. 36–40. DOI: 10.1159/000341568
38. Steele J.W., Kim S.-E., Finnell R.H. One-carbon metabolism and folate transporter genes: Do they factor prominently in the genetic etiology of neural tube defects? // *Biochimie*. 2020. Vol. 173. P. 27–32. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.02.005
39. Osterhues A., Ali N.S., Michels K.B. The Role of folic acid fortification in neural tube defects: a review // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2013. Vol. 53. No. 11. P. 1180–1190. DOI: 10.1080/10408398.2011.575966
40. Hesecker H.B., Mason J.B., Selhub J., et al. Not all cases of neural-tube defect can be prevented by increasing the intake of folic acid // *Br. J. Nutr.* 2008. Vol. 102. No. 2. P. 173–180. DOI: 10.1017/S0007114508149200
41. Stothard K.J., Tennant P.W.G., Bell R., et al. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies // *JAM*. 2009. Vol. 301. No. 6. P. 636. DOI: 10.1001/jama.2009.113

42. Korkmaz L., Baştuğ O., Kurtoğlu S. Maternal obesity and its short- and long-term maternal and infantile effects // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2016. Vol. 8. No. 2. P. 114–124. DOI: 10.4274/jcrpe.2127
43. Werler M.M., Ahrens K.A., Bosco J.L., et al. Use of anti-epileptic medications in pregnancy in relation to risks of birth defects // *Ann. Epidemiol.* 2011. Vol. 21. No. 11. P. 842–850. DOI: 10.1016/j.annepidem.2011.08.002
44. Becerra J.E., Khoury M.J., Cordero J.F., et al. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. // *Pediatrics.* 1990. Vol. 85. No. 1. P. 1–9.
45. Kakebeen A.D., Niswander L. Micronutrient imbalance and common phenotypes in neural tube defects // *Genesis.* 2021. Vol. 59. No. 11. DOI: 10.1002/dvg.23455
46. De Wals P., Tairou F., Van Allen M.I., et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 135–142. DOI: 10.1056/NEJMoa067103
47. Tang K.-F., Li Y.-L., Wang H.-Y. Quantitative assessment of maternal biomarkers related to one-carbon metabolism and neural tube defects // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. P. 8510. DOI: 10.1038/srep08510
48. Yang M., Li W., Wan Z., et al. Elevated homocysteine levels in mothers with neural tube defects: a systematic review and meta-analysis // *J. Matern. Fetal Neonatal. Medicine.* 2016. Vol. 30. No. 17. P. 2051–2057. DOI: 10.1080/14767058.2016.1236248
49. Saraswathy K., Kaur L., Talwar S., et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene-specific methylation and recurrent miscarriages: a case-control study from North India. // *J. Hum. Reprod. Sci.* 2018. Vol. 11. No. 2. P. 142–147. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_145_17
50. Kirke P.N., Molloy A.M., Daly L.E., et al. Maternal plasma folate and vitamin B₁₂ are independent risk factors for neural tube defects // *Q. J. Med.* 1993. Vol. 86. No. 11. P. 703–708.
51. Groenen P.M., van Rooij I.A., Peer P.G., et al. Marginal maternal vitamin B₁₂ status increases the risk of offspring with spina bifida // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 191. No. 1. P. 11–17. DOI: 10.1016/j.ajog.2003.12.032
52. Sirinoglu H.A., Pakay K., Aksoy M., et al. Comparison of serum folate, 25-OH vitamin D, and calcium levels between pregnant with and without fetal anomaly of neural tube origin // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2018. Vol. 31. No. 11. P. 1490–1493. DOI: 10.1080/14767058.2017.1319924
53. Daglar K., Tokmak A., Kirbas A., et al. Maternal serum vitamin D levels in pregnancies complicated by neural tube defects // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2014. Vol. 29. No. 2. P. 298–302. DOI: 10.3109/14767058.2014.999037
54. Larqué E., Morales E., Leis R, et al. Maternal and foetal health implications of vitamin D status during pregnancy // *Ann. Nutr. Metab.* 2018. Vol. 72. No. 3. P. 179–192. DOI: 10.1159/000487370
55. Hamza M., Halayem S., Mrad R., et al. Implication de l'épigénétique dans les troubles du spectre autistique: revue de la littérature // *Encephale.* 2017. Vol. 43. No. 4. P. 374–381. DOI: 10.1016/j.encep.2016.07.007
56. Tous M., Villalobos M., Iglesias L., et al. Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020. Vol. 74. No. 1. P. 36–53. DOI: 10.1038/s41430-018-0373-x
57. Eyles D., Brown J., Mackay-Sim A., et al. Vitamin D3 and brain development // *Neuroscience.* 2003. Vol. 118. No. 3. P. 641–653. DOI: 10.1016/s0306-4522(03)00040-x
58. Sánchez-Hernández D., Anderson G.H., Poon A.N., et al. Maternal fat-soluble vitamins, brain development, and regulation of feeding behavior: an overview of research // *Nutr. Res.* 2016. Vol. 36. No. 10. P. 1045–1054. DOI: 10.1016/j.nutres.2016.09.009
59. Greene N.D., Copp A.J. Inositol prevents folate-resistant neural tube defects in the mouse // *Nat. Med.* 1997. Vol. 3. No. 1. P. 60–66. DOI: 10.1038/nm0197-60
60. Cavalli P., Cavallari U., Unfer V., et al. Caffeine intake and risk of neural tube defects. // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2011. Vol. 91. No. 1. P. 67–67. DOI: 10.1002/bdra.20739
61. Ferrazzi E., Tiso G., Di Martino D. Folic acid versus 5-methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020. Vol. 253. P. 312–319. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.012
62. Керкешко Г.О., Арутюнян А.В., Аржанова О.Н., и др. Оптимизация терапии фолатами при осложнениях беременности // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013. Т. 62. № 6. С. 25–36. DOI: 10.17816/JOWD62625-36
63. Li Z., Ren A., Zhang L., et al. Extremely high prevalence of neural tube defects in a 4-county area in Shanxi Province, China // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006. Vol. 76. No. 4. P. 237–240. DOI: 10.1002/bdra.20248

REFERENCES

1. Finnell RH, Caiaffa CD, Kim SE, et al. Gene environment interactions in the etiology of neural tube defects. *Front Genet.* 2021;12. DOI: 10.3389/fgene.2021.659612
2. Martino F, Magenta A, Pannarale G, et al. Epigenetics and cardiovascular risk in childhood. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016;17(8):539–546. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000334
3. Morris JK, Springett AL, Greenlees R, et al. Trends in congenital anomalies in Europe from 1980 to 2012. *PLoS One.* 2018;13(4). DOI: 10.1371/journal.pone.0194986
4. Detrait ER, George TM, Etchevers HC, et al. Human neural tube defects: developmental biology, epidemiology, and genetics. *Neurotoxicol Teratol.* 2005;27(3):515–524. DOI: 10.1016/j.ntt.2004.12.007
5. Greene ND, Copp AJ. Neural tube defects. *Annu Rev Neurosci.* 2014;37:221–242. DOI: 10.1146/annurev-neuro-062012-170354
6. Practice Bulletin No. 187: Neural tube defects. *Obstet Gynecol.* 2017;130(6):e279–e290. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002412
7. Avagliano L, Massa V, George TM, et al. Overview on neural tube defects: from development to physical characteristics. *Birth Defects Res.* 2019;111(19):1455–1467. DOI: 10.1002/bdr2.1380
8. Peake JN, Knowles RL, Shawe J, et al. Maternal ethnicity and the prevalence of British pregnancies affected by neural tube defects. *Birth Defects Res.* 2021;113(12):968–980. DOI: 10.1002/bdr2.1893
9. Geneti SA, Dimsu GG, Sori DA, et al. Prevalence and patterns of birth defects among newborns in southwestern Ethiopia: a retrospective study. *Pan Afr Med J.* 2021;40:248. DOI: 10.11604/pamj.2021.40.248.25286
10. Tsiklauri R, Jijeishvili L, Kherkheulidze M, et al. Neural tube defects and micronutrients deficiency prevalence in Georgia. *Georgian Med News.* 2020;(298):61–66.
11. Li H, Zhang J, Chen S, et al. Genetic contribution of retinoid-related genes to neural tube defects. *Hum Mutat.* 2018;39(4):550–562. DOI: 10.1002/humu.23397

12. Golden JA, Chernoff GF. Multiple sites of anterior neural tube closure in humans: evidence from anterior neural tube defects (anencephaly). *Pediatrics*. 1995;95(4):506–510.
13. Copp AJ, Greene ND. Neural tube defects—disorders of neurulation and related embryonic processes. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2013;2(2):213–227. DOI: 10.1002/wdev.71
14. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, et al. Spina bifida. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1. DOI: 10.1038/nrdp.2015.7
15. Janik K, Manire MA, Smith GM, Krynska B. Spinal cord injury in myelomeningocele: prospects for therapy. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:201. DOI: 10.3389/fncel.2020.00201
16. Greene ND, Copp AJ. Development of the vertebrate central nervous system: formation of the neural tube. *Prenat Diagn*. 2009;29(4):303–311. DOI: 10.1002/pd.2206
17. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2017;317(2):183–189. DOI: 10.1001/jama.2016.19438
18. Czeizel AE, Dudás I, Vereczkey A, et al. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients*. 2013;5(11):4760–4775. DOI: 10.3390/nu5114760
19. Chon J, Field MS, Stover PJ. Deoxyuracil in DNA and disease: genomic signal or managed situation?. *DNA Repair*. 2019;77:36–44. DOI: 10.1016/j.dnarep.2019.02.014
20. Crider KS, Yang TP, Berry RJ, et al. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Adv Nutr*. 2012;3(1):21–38. DOI: 10.3945/an.111.000992
21. Lv X, Zhou D, Ge B, et al. Association of folate metabolites and mitochondrial function in peripheral blood cells in Alzheimer's disease: a matched case-control study. *J Alzheimers Dis*. 2019;70(4):1133–1142. DOI: 10.3233/JAD-190477
22. van Gool JD, Hirche H, Lax H, et al. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: a review. *Reprod Toxicol*. 2018;80:73–84. DOI: 10.1016/j.reprotox.2018.05.004
23. Levine SZ, Kodesh A, Viktorin A, et al. Association of maternal use of folic acid and multivitamin supplements in the periods before and during pregnancy with the risk of autism spectrum disorder in offspring. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):176–184. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4050
24. Raghavan R, Riley AW, Volk H, et al. Maternal multivitamin intake, plasma folate and vitamin B₁₂ levels and autism spectrum disorder risk in offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32(1):100–111. DOI: 10.1111/ppe.12414
25. Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, et al. Vitamin B₁₂ and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia*. 2008;51(1):29–38. DOI: 10.1007/s00125-007-0793-y
26. McGowan EC, Hong X, Selhub J, et al. Association between folate metabolites and the development of food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):132–140.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.06.017
27. Cordero AM, Crider KS, Rogers LM, et al. Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects: World Health Organization guidelines. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(15):421–423.
28. Hao L, Yang QH, Li Z, et al. Folate status and homocysteine response to folic acid doses and withdrawal among young Chinese women in a large-scale randomized double-blind trial. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):448–457. DOI: 10.1093/ajcn/88.2.448
29. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child*. 1976;51(12):944–950. DOI: 10.1136/adc.51.12.944
30. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, et al. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA*. 1995;274(21):1698–1702. DOI: 10.1001/jama.1995.03530210052030
31. Crider KS, Devine O, Hao L, et al. Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: Bayesian model. *BMJ*. 2014;349. DOI: 10.1136/bmj.g4554
32. Cortellino S, Wang C, Wang B, et al. Defective ciliogenesis, embryonic lethality and severe impairment of the Sonic Hedgehog pathway caused by inactivation of the mouse complex A intraflagellar transport gene *Ift122/Wdr10*, partially overlapping with the DNA repair gene *Med1/Mbd4*. *Dev Biol*. 2009;325(1):225–237. DOI: 10.1016/j.jydbio.2008.10.020
33. Juriloff DM, Harris MJ. Insights into the etiology of mammalian neural tube closure defects from developmental, genetic and evolutionary studies. *J Dev Biol*. 2018;6(3):22. DOI: 10.3390/jdb6030022
34. Lee S, Gleeson JG. Closing in on mechanisms of open neural tube defects. *Trends Neurosci*. 2020;43(7):519–532. DOI: 10.1016/j.tins.2020.04.009
35. Molloy AM, Pangilinan F, Brody LC. Genetic risk factors for folate-responsive neural tube defects. *Annu Rev Nutr*. 2017;37:269–291. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071714-034235
36. Burren KA, Savery D, Massa V, et al. Gene-environment interactions in the causation of neural tube defects: folate deficiency increases susceptibility conferred by loss of Pax3 function. *Hum Mol Genet*. 2008;17(23):3675–3685. DOI: 10.1093/hmg/ddn262
37. Buyukkurt S, Binokay F, Seydaoglu G, et al. Prenatal determination of the upper lesion level of spina bifida with three-dimensional ultrasound. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(1):36–40. DOI: 10.1159/000341568
38. Steele JW, Kim SE, Finnell RH. One-carbon metabolism and folate transporter genes: Do they factor prominently in the genetic etiology of neural tube defects? *Biochimie*. 2020;173:27–32. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.02.005
39. Osterhues A, Ali NS, Michels KB. The role of folic acid fortification in neural tube defects: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013;53(11):1180–1190. DOI: 10.1080/10408398.2011.575966
40. Hesecker HB, Mason JB, Selhub J, et al. Not all cases of neural-tube defect can be prevented by increasing the intake of folic acid. *Br J Nutr*. 2009;102(2):173–180. DOI: 10.1017/S0007114508149200
41. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, et al. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(6):636–650. DOI: 10.1001/jama.2009.113
42. Korkmaz L, Baştuğ O, Kurtuluş S. Maternal obesity and its short- and long-term maternal and infantile effects. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8(2):114–124. DOI: 10.4274/jcrpe.2127
43. Werler MM, Ahrens KA, Bosco JL, et al. Use of antiepileptic medications in pregnancy in relation to risks of birth defects. *Ann Epidemiol*. 2011;21(11):842–850. DOI: 10.1016/j.annepidem.2011.08.002
44. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, et al. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics*. 1990;85(1):1–9.
45. Kakebeen AD, Niswander L. Micronutrient imbalance and common phenotypes in neural tube defects. *Genesis*. 2021;59(11). DOI: 10.1002/dvg.23455

46. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med*. 2007;357(2):135–142. DOI: 10.1056/NEJMoa067103
47. Tang K-F, Li Y-L, Wang H-Y. Quantitative assessment of maternal biomarkers related to one-carbon metabolism and neural tube defects. *Sci Rep*. 2015;5. DOI: 10.1038/srep08510
48. Yang M, Li W, Wan Z, Du Y. Elevated homocysteine levels in mothers with neural tube defects: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(17):2051–2057. DOI: 10.1080/14767058.2016.1236248
49. Saraswathy KN, Kaur L, Talwar S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene-specific methylation and recurrent miscarriages: a case-control study from North India. *J Hum Reprod Sci*. 2018;11(2):142–147. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_145_17
50. Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, et al. Maternal plasma folate and vitamin B₁₂ are independent risk factors for neural tube defects. *Q J Med*. 1993;86(11):703–708.
51. Groenen PM, van Rooij IA, Peer PG, et al. Marginal maternal vitamin B₁₂ status increases the risk of offspring with spina bifida. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):11–17. DOI: 10.1016/j.ajog.2003.12.032
52. Sirinoglu HA, Pakay K, Aksoy M, et al. Comparison of serum folate, 25-OH vitamin D, and calcium levels between pregnant with and without fetal anomaly of neural tube origin. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(11):1490–1493. DOI: 10.1080/14767058.2017.1319924
53. Daglar K, Tokmak A, Kirbas A, et al. Maternal serum vitamin D levels in pregnancies complicated by neural tube defects. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(2):298–302. DOI: 10.3109/14767058.2014.999037
54. Larqué E, Morales E, Leis R, et al. Maternal and foetal health implications of vitamin D status during pregnancy. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(3):179–192. DOI: 10.1159/000487370
55. Hamza M, Halayem S, Mrad R, et al. Implication de l'épigénétique dans les troubles du spectre autistique: revue de la littérature. *Encephale*. 2017;43(4):374–381. (In Fr.) DOI: 10.1016/j.encep.2016.07.007
56. Tous M, Villalobos M, Iglesias L, et al. Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(1):36–53. DOI: 10.1038/s41430-018-0373-x
57. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, et al. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience*. 2003;118(3):641–653. DOI: 10.1016/s0306-4522(03)00040-x
58. Sánchez-Hernández D, Anderson GH, Poon AN, et al. Maternal fat-soluble vitamins, brain development, and regulation of feeding behavior: an overview of research. *Nutr Res*. 2016;36(10):1045–1054. DOI: 10.1016/j.nutres.2016.09.009
59. Greene ND, Copp AJ. Inositol prevents folate-resistant neural tube defects in the mouse. *Nat Med*. 1997;3(1):60–66. DOI: 10.1038/nm0197-60
60. Cavalli P, Cavallari U, Unfer V, et al. Caffeine intake and risk of neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(1):67–68. DOI: 10.1002/bdra.20739
61. Ferrazzi E, Tiso G, Di Martino D. Folic acid versus 5-methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;253:312–319. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.012
62. Kerkeshko GO, Arutjunyan AV, Arzhanova ON, et al. Folate therapy optimization in complicated pregnancy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013;62(6):25–36. (In Russ.) DOI: 10.17816/JOWD62625-36
63. Li Z, Ren A, Zhang L, et al. Extremely high prevalence of neural tube defects in a 4-county area in Shanxi Province, China. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006;76(4):237–240. DOI: 10.1002/bdra.20248

ОБ АВТОРАХ

* Юлия Павловна Милютинa, канд. биол. наук;
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, д. 3;
ORCID: 0000-0003-1951-8312; e-mail: milyutina1010@mail.ru

Маргарита Олеговна Шенгелия;
ORCID: 0000-0002-0103-8583; e-mail: bakleicheva@gmail.com

Олеся Николаевна Беспалова, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-6542-5953; eLibrary SPIN: 4732-8089;
e-mail: shiggerra@mail.ru

Ольга Владимировна Пачулия, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-4116-0222; eLibrary SPIN: 1204-3160;
e-mail: for.olga.kosyakova@gmail.com

Александра Александровна Блаженко, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-8079-0991;
e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

Кирилл Андреевич Денисов;
e-mail: denisov4work@gmail.com

Анастасия Павловна Сазонова;
e-mail: nastenka.sazonova.97@mail.ru

Андрей Валентинович Корневский, д-р биол. наук;
ORCID: 0000-0002-0365-8532; eLibrary SPIN: 7942-6016;
e-mail: a.korenevsky@yandex.ru

AUTHORS INFO

* Yulia P. Milyutina, Cand. Sci. (Biol.);
address: 3 Mendeleevskaya Line,
Saint Petersburg, 199034, Russia;
ORCID: 0000-0003-1951-8312; e-mail: milyutina1010@mail.ru

Margarita O. Shengelia, MD;
ORCID: 0000-0002-0103-8583; e-mail: bakleicheva@gmail.com

Olesya N. Bepalova, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-6542-5953; eLibrary SPIN: 4732-8089;
e-mail: shiggerra@mail.ru

Olga V. Pachuliia, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0003-4116-0222; eLibrary SPIN: 1204-3160;
e-mail: for.olga.kosyakova@gmail.com

Alexandra A. Blazhenko, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-8079-0991;
e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

Kirill A. Denisov;
e-mail: denisov4work@gmail.com

Anastasia P. Sazonova;
e-mail: nastenka.sazonova.97@mail.ru

Andrey V. Korenevsky, Dr. Sci. (Biol.);
ORCID: 0000-0002-0365-8532; eLibrary SPIN: 7942-6016;
e-mail: a.korenevsky@yandex.ru