

С.М. ВОЕВОДИН, д.м.н., профессор, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва
Т.В. ШЕМАНАЕВА, д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

ПРОФИЛАКТИКА ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

Повреждение центральной нервной системы у плода является одной из важных тем в современной медицине, т. к. относится к тяжелым врожденным заболеваниям с неблагоприятным прогнозом, сопровождающимся гибелью плода и новорожденного или тяжелой инвалидизацией. Применение фолиевой кислоты или поливитаминов в периконцептуальный период относится к эффективным способам первичной профилактики пороков развития нервной трубки.

Ключевые слова:

фолиевая кислота
 метилирование ДНК
 беременность
 дефекты нервной трубки
 пороки развития у плода

Аntenатальное повреждение центральной нервной системы (ЦНС) у плода является одним из наиболее часто встречаемых врожденных заболеваний. Аномалии развития головного и спинного мозга составляют от 10 до 30% от всех пороков развития. По данным литературы, частота врожденных поражений ЦНС варьирует от 1–2 случаев на 1 000 до 1 случая на 100 родов. Классификация пороков нервной системы основана на макроскопических и патогенетических признаках конкретного заболевания [1–8]. Пороки развития ЦНС относятся к тяжелым врожденным заболеваниям с плохим прогнозом, которые могут сопровождаться либо гибелью плода или новорожденного, либо тяжелой инвалидизацией [1, 2, 9, 10]. Диагностические данные даже только о возможном наличии каких-либо признаков поражения ЦНС у плода активно влияют на акушерскую тактику (прерывание беременности, плодоразрушающая операция или отказ от операции кесарева сечения, производимого в интересах плода). Выявление аномалии развития ЦНС у новорожденного определяет не только характер адекватной терапии, но и прогноз возможной социальной жизни ребенка. Такая ситуация обычно чрезвычайно травматична для матери и для семьи в целом, и чем раньше поставлен диагноз, тем меньше отрицательных психологических и социальных последствий. В настоящее время прослеживается значительный прорыв в антенатальной диагностике дефектов развития плода в связи с применением экспертного эхографического исследования, а также пренатальных методов диагностики (хромосомного и генетического анализов и т. д.).

Дефекты нервной трубки (ДНТ) являются аномалиями мультифакторной этиологии. Возможно воздействие разных тератогенных факторов, заболеваний матери

(нарушение жирового обмена, сахарный диабет, гипотиреоз и т. д.) [11–17]. По данным литературы, дефицит фолиевой кислоты (ФК) может являться фактором риска развития ДНТ [18].

Одним из наиболее часто встречающихся пороков развития ЦНС является Spina bifida (рис. 1). Данное заболевание совместимо с жизнью, но характеризуется высокой степенью инвалидизации и социальной дезадаптации больных [14].

В мире частота встречаемости дефектов нервной трубки плода колеблется от 0,17 до 6,39 на 1 000 новорожденных [19]. Так, в Японии она составляет порядка 0,2, а в США – от 0,8 до 1,4 случая на 1 000 новорожденных [20]. В развивающихся странах Африки и Азии показатель рождаемости детей с пороками развития нервной трубки остается достаточно высоким и находится в пределах 2–6 на 1 000 новорожденных [12]. Распространенность пороков развития плода в России к концу XX в. достигла 15% [21], а их удельный вес в структуре перинатальной и младенческой смертности составил не менее 20% [22, 23].

В настоящее время прослеживается значительный прорыв в антенатальной диагностике дефектов развития плода в связи с применением экспертного эхографического исследования, а также пренатальных методов диагностики (хромосомного и генетического анализов и т. д.)

Важным различием в прогнозе у плода со spina bifida является дифференцировка на открытую и закрытую формы. При наличии открытой формы Spina bifida прогноз для плода значительно хуже, чем при закрытой форме. Новорожденный, родившийся с открытой формой Spina bifida, имеет тяжелую неврологическую симптоматику в первые часы рождения. Характерны моторные и сенсорные нарушения, зависящие от уровня Spina bifida (чаще пояснично-крестцовая локализация).

Наиболее часто выявляемой формой Spina bifida (90%) является открытая форма – миеломенингоцеле [19],

при которой спинной мозг и твердая мозговая оболочка выходят за пределы позвоночного канала. Сформировавшееся при этом грыжевое выпячивание наполнено спинномозговой жидкостью.

Особенностью клинического течения этой формы миелодисплазии является частое сочетание с гидроцефалией (74,13%), аномалией Киари, сирингомиелией и другими аномалиями ЦНС (57,71%), а также выраженный двигательный дефицит и отсутствие контроля за тазовыми функциями [8].

Проявлениями скрытых дизрафий в раннем возрасте являются расстройства зародышевого развития, такие как гипертрихоз, пигментные пятна, кожные втяжения, подкожные образования, расположенные по средней линии в пояснично-крестцовой области.

В периоды ускоренного роста скрытая форма *Spina bifida* может проявиться синдромом фиксированного спинного мозга, который представляет собой сочетание нарушений чувствительности, слабости в нижних конечностях, тазовых нарушений, трофических и других расстройств.

Спинномозговые грыжи в подавляющем большинстве наблюдений сочетаются с аномалиями головного мозга по типу мальформации Киари II типа [5, 24]. При обнаружении ДНТ у плода возможно развитие выраженного многоводия с ранней манифестацией начиная со II триместра беременности. При проведении исследования биохимических маркеров возможно повышение цифр α -фетопротеина в сыворотке крови беременной, а также амниотической жидкости. На фоне нарастающего количества амниотической жидкости, в результате острого многоводия возможно развитие преждевременных родов. Для закрытых форм *Spina bifida*, не сопровождающихся ликвореей, чаще характерны нормальные цифры α -фетопротеина [9, 25].

В большинстве случаев черепно-мозговых грыж отмечен плохой прогноз из-за большого количества осложнений и частого сочетания с различными аномалиями и генетическими синдромами (Меккеля – Грубера, Гольденхара, Робертса, трисомия 13 и др.). Отмечено, что, несмотря на наличие лечения, в половине случаев дети с грыжей умирают. Во всех случаях наблюдаются тяжелые моторные расстройства, а у половины выживших детей – нормальное интеллектуальное развитие [24, 26].

Агенезия мозолистого тела часто является частью генетических синдромов и множественных пороков развития. В этих случаях прогноз обычно неблагоприятный, т. к. чаще всего наблюдаются синдром Айкарди, хориоритинопатия, эпилепсия, корти-

кальная дисплазия, гипоплазия мозжечка, микрофтальмия и т. д. При изолированной агенезии мозолистого тела в большинстве случаев принято предполагать нормальное интеллектуальное и моторное развитие у будущего ребенка, хотя имеются данные длительных наблюдений, указывающие на возможность развития психозов и затруднения обучения в школе детей с агенезией мозолистого тела [26].

В мире частота встречаемости дефектов нервной трубки плода колеблется от 0,17 до 6,39 на 1 000 новорожденных

Прогноз при наличии синдрома Денди – Уокера (СДУ) может быть различным. Летальность составляет от 27 до 40%, а нормальное интеллектуальное развитие – у 50% выживших детей. Имеются данные о задержке психомоторного развития у 75% детей, родившихся с пренатальным диагнозом СДУ. Известны случаи обнаружения хромосомных заболеваний при наличии СДУ до 46% [27, 28], а также генетических синдромов с аутосомно-рецессивным наследованием, что резко ухудшает прогноз.

При обнаружении СДУ у плода, по мнению Pilu, затруднительно прогнозировать исход для психоневрологического развития из-за сложности диагностики вариантов этого заболевания [24, 29, 30]. Пороки развития, обусловленные нарушением миграции нейробластов, связаны с аномальным развитием коры больших полушариев. Процесс миграции нейробластов начинается с 8-й нед. и заканчивается к 20–25-й нед. гестации. В результате нарушения миграции формируются различные варианты аномалий развития серого вещества мозга: лисэнцефалия, микрополигирия, макрогирия, гетеротопии.

Аномалии развития лица являются частью большой группы пороков, обусловленных различными генетическими и негенетическими синдромами. При пороках развития лица из-за присутствия в области лицевого черепа органов различных функциональных систем организма происходят комбинированные нарушения их функций, что приводит к тяжелой инвалидизации. Современная медицинская коррекция пороков развития лицевого черепа не всегда достигает адекватного медицинского и социального результата. По данным литературы, обнаружение отдельных форм пороков лица указывает на возможное наличие грубых пороков развития ЦНС, что при антенатальном выявлении может существенно влиять на тактику ведения

Рисунок 1. Раздвоенный остистый отросток позвонка (Observationes medicae, Tulpius N (1641). Amsterdam, Elzevirium, see Libri III, pp. 231)



ния беременности. Поэтому роль пренатального выявления пороков развития лицевого черепа возрастает, причем только эхография (при соблюдении методической корректности в интерпретации эхографических изображений) способна на современном этапе решать данную проблему [1, 2]. Пороки развития ЦНС, обусловленные неполным разделением конечного мозга на два полушария (пороки проэнцефалической группы), также часто сопровождаются специфическими изменениями в строении носа: 1) наличие пробосциса (хоботка); 2) полное отсутствие носа; 3) гипоплазия носа. Эхографическое выявление пробосциса в области нижней части лба (этноцефалии) или в области обычного расположения носа (цефоцефалии) во всех случаях указывает на наличие у плода алобарной или семилобарной голопроэнцефалии.

Приведенные в литературе данные свидетельствуют о значительной клинической тяжести и часто неблагоприятном прогнозе у детей, рожденных с различными аномалиями или внутриутробными поражениями мозга и лица. Точный прогноз обычно возможен в типичных тяжелых случаях. Даже проведение магнитно-резонансной томографии после рождения часто не может четко прогнозировать клиническую картину развития и прогноз. Высокая летальность и необходимость длительного высокотехнологического лечения диктует необходимость использования эффективной ранней диагностики и выработки рациональной тактики ведения беременности и родов у беременных с обнаруженными пороками и заболеваниями ЦНС у плода [31].

Анализируя различные факторы, приводящие к порокам развития, необходимо проводить мероприятия, снижающие риск развития врожденных пороков у плода. Среди этиологических факторов, приводящих к формированию пороков развития у плода, выделяют: генетические и негенетические причинные факторы (например, нутритивный статус или ожирение у матери) [18].

К развитию ДНТ может приводить дефицит фолата у матери, однако возможно нормальное содержание сывороточного фолата у матерей, дети которых рождались с ДНТ [18]. Так как дефицит ФК может являться фактором риска ДНТ, важен тщательный анализ случаев рождения детей с пороками развития.

Распространенность пороков развития плода в России к концу XX в. достигла 15%, а их удельный вес в структуре перинатальной и младенческой смертности составил не менее 20%

Развитие ДНТ связано с авитаминозом, а экзогенное или периконцепционное поступление ФК в организм будущей матери способствует снижению риска ДНТ у плода [32]. Важно отметить, что не только дефицит фолатов в организме беременной является фактором риска ДНТ, но и особенность течения всего процесса метилирования влияет на формирование ДНТ [18].

Для понимания степени влияния дефицита фолатов на увеличение риска пороков развития необходимо вспомнить особенности метаболизма фолатов. Влияя на метилирование ДНК, ФК играет большую роль в процессах деления клеток, что особенно важно для тканей с активно делящимися клетками.

Развитие ДНТ связано с авитаминозом, а экзогенное или периконцепционное поступление ФК в организм будущей матери способствует снижению риска ДНТ у плода

Биотрансформация ФК сопряжена с трансформацией аминокислоты метионина, поступающей с белковой пищей. Цикл трансформаций метионина включает гомоцистеин, метионин, S-аденозилгомоцистеин и S-аденозилметионин; последний влияет на метилирование ДНК, создавая большую часть биологических эффектов фолатов. ФК важна для одноуглеродного метаболизма, играющего важную роль в различных клеточных реакциях (метаболизм аминокислот, биосинтез пурина и пиримидина, образование первичного метилирующего агента S-аденозилметионина) [33]. В физиологических условиях содержащийся в пище фолат всасывается в желудочно-кишечном тракте (кишечнике и/или печени), метаболизируется до 5-метил-тетрагидрофолата (5-метил-ТГФ), затем проходит полиглутамацию. ФК, содержащаяся в обогащенных продуктах и пищевых добавках, первично метаболизируется до дигидрофолата ферментом дигидрофолатредуктазы в печени, а затем трансформируется в тетрагидрофолат (ТГФ), являющийся субстратом для полиглутаматсинтетазы. Полиглутаминовая форма ТГФ, образованная в результате потребления ФК или фолата с пищей, является основной молекулой – акцептором фолата в одноуглеродном цикле. Затем ТГФ превращается в 5,10-метил-ТГФ пиридоксин-зависимой серингидроксиметилтрансферазой, а затем необратимо метаболизируется до 5-метил-ТГФ ферментом MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктаза). 5-метил-ТГФ выступает в роли первичного донора метильных групп для реметилирования гомоцистеина в метионин [34–36]. По данным литературы, одной из причин ДНТ является нарушение регуляции генов основного метаболического пути фолата или метионинсинтазы [37, 38]. Частота встречаемости гетерозиготной недостаточности MTHFR выше в популяции, чем гомозиготной форма генетического дефекта. При гомозиготном дефекте MTHFR отмечаются разные поражения нервной системы. Таким образом, весь метаболизм ФК модулируется несколькими фолатными коэнзимами. Основной функцией такого коэнзима является модулирование метаболического пути за счет приема или отдачи одноуглеродной группы. Исследования ФК-индуцированного метилирования и подробный анализ метаболического пути фолата и его роли в закрытии нервной трубки будут открывать новые перспективы в профилактике пороков развития у плода.

Учитывая, что ДНТ является следствием дефицита фолатов, необходим прием ФК, приводящий к снижению



Глазки
от мамы

Щечки
от мамы



ЭЛЕВИТ®
ПРОНАТАЛЬ

Губки
от бабушки

А для здорового
развития
понадобится Элевит

- Более быстрое достижение защитного уровня фолатов в эритроцитах в отличие от препаратов, содержащих 400 мкг фолатов¹
- На 92% снижает риск развития дефектов нервной трубки плода²
- Единственный комплекс с клинически доказанной эффективностью для снижения риска развития многих ВПР²

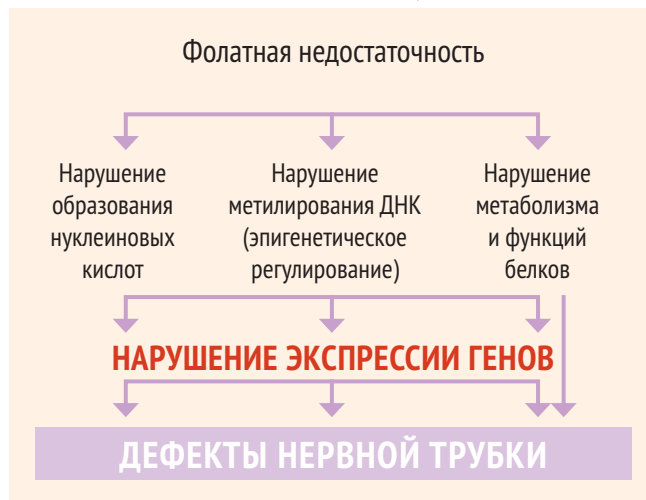
Краткая информация по медицинскому применению препарата ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ. Фармакологическое действие. Поливитамины с макро- и микроэлементами. Содержит 12 основных витаминов, 4 минерала и 3 микроэлемента. Количество витаминов соответствует дозам, которые рекомендованы для рациона питания беременных и кормящих женщин. Специально создан для обеспечения нормальной беременности с соблюдением оптимальных дозировок микроэлементов. В период перед беременностью и во время беременности препарат восполняет потребности в витаминах и микроэлементах, необходимых для нормального течения беременности. **Показания к применению.** Профилактика и лечение гиповитаминоза, дефицита минеральных веществ и микроэлементов на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания рекомендуется принимать внутрь по 1 таблетке в сутки во время еды, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность приема составляет один месяц до наступления беременности (в случае планирования беременности), в течение всего периода беременности и грудного вскармливания. **Побочное действие.** Возможны желудочно-кишечные нарушения (запор), которые не требуют отмены препарата, аллергические реакции, гиперкальциурия, головная боль, головокружение, бессонница, повышенная возбудимость. **Противопоказания.** Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, гипervитаминоз витамина А, гипervитаминоз витамина D, гиперкальциемия, гиперкальциурия, тяжелая форма почечной недостаточности, нарушения обмена железа, нарушения обмена меди (болезнь Вильсона), непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). **Условия отпуска из аптек.** Без рецепта врача. **Условия и сроки хранения.** Препарат следует хранить в защищенном от влаги, недоступном для детей месте при температуре не выше 25° С. Срок годности – 2 года.

1. Основываясь на исследованиях S. Bramswing, R. Prinz-Langenohl, Y. Lamers, O. Tobolski, E. Wintergerst, H. K. Berthold, K. Pietrzik (University of Bonn, Germany). «Supplementation with a multivitamin containing 800 mg. of folic acid...». Published by Int. J. Vitam. Nutr. Re. 2009, № 79(2), можно понимать под «действием» наиболее быстрое достижение оптимальной концентрации фолатов в эритроцитах – 906 нмоль/л.

2. Эндрю Цейцель. Первичная профилактика дефектов развития нервной трубки и других важных врожденных пороков развития плода // Педиатрические препараты. 2000, Т. 2/6, стр. 437–449.

Информация для медицинских работников. Реклама L.RU.MKT.CC.07.2015.0825

Рисунок 2. Дефекты нервной трубки при фолатной недостаточности (Greene ND1, Copp AJ. Neural tube defects. Annu Rev Neurosci. 2014. 37: 221-42)



частоты различных аномалий развития и врожденных мальформаций.

При этом имеет значение доза ФК и время начала применения. Так, было показано, что при приеме ФК 800 мкг/сут уровень фолатов в эритроцитах, обеспечивающий максимальный защитный эффект – 906 нМ/л, достигается в течение 4 нед., и вдвое большее времени необходимо при применении 400 мкг фолатов в сутки [39]. Это обстоятельство имеет решающее значение, т. к. к моменту формирования нервной трубки организм женщины должен быть в достаточной мере «насыщен» фолатами, обеспечивающими нормальное течение процессов нейруляции. В этой связи представляется очевидным, что для предупреждения дефектов нервной трубки применение препаратов фолиевой кислоты необходимо начинать в периоде прекоцепции, т. к. нейруляция происходит в сроки от 21 до 28 дня внутриутробного развития.

При этом имеет значение доза ФК и время начала применения. Так, было показано, что при приеме ФК 800 мкг/сут уровень фолатов в эритроцитах, обеспечивающий максимальный защитный эффект – 906 нМ/л

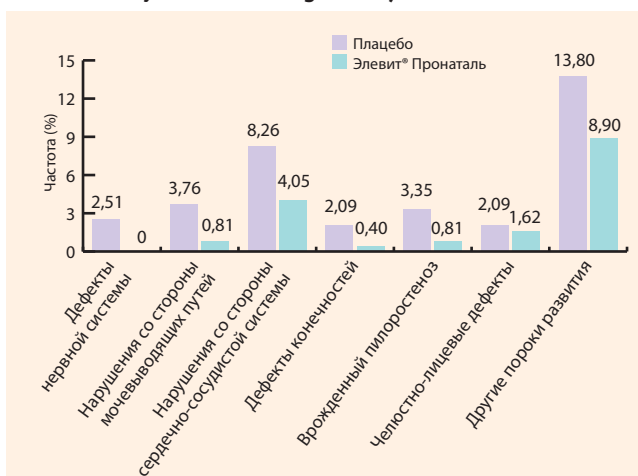
Следует также отметить, что для адекватной реализации фолатного цикла необходимо применение фолиевой кислоты в комплексе с другими витаминами группы В – В₁₂, В₆, В₂, а также никотиновой кислотой.

Дефицит витаминов и микроэлементов может иметь негативные последствия в виде репродуктивных потерь, нарушений нормального физического и психического развития плода. Сбалансированный рацион питания женщины в целях предгравидарной подготовки полностью не обеспечивает потребности организма в витами-

нах и микроорганизмах, т. к. во время беременности в результате интенсивного роста и развития плода потребность в них организма повышается. При развитии осложнений во время беременности (токсикоз) происходит ограничение потребления пищевых продуктов и снижение поступления в организм необходимых нутриентов. В настоящее время с целью профилактики дефицита ФК возможно использование препарата Элевит® Пронаталь (Roche), содержащего 12 витаминов, 4 минерала и 3 микроэлемента. Этот витаминно-минеральный комплекс содержит витамины в оптимальном для беременных количестве: ФК – 0,8 мг, А – 1,2 мг, В₁ – 1,6 мг, В₂ – 1,8 мг, В₆ – 2,6 мг, В₁₂ – 4 мкг, С – 100 мг, D₃ – 12,5 мкг, Е – 15 мг, биотин – 0,2 мг, пантотенат кальция – 10 мг, никотинамид – 19 мг. Препарат принимается внутрь после еды по 1 таблетке в сутки за 3 мес. до беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания. Элевит® Пронаталь рекомендован для профилактики дефицитных состояний ФК, играющей важную роль в формировании пороков развития у плода. Элевит® Пронаталь может использоваться для профилактики врожденной патологии в рамках комплексной программы, включающей медико-генетическое обследование (кариотипирование супругов, определение носительства мутаций фенилкетонурии и муковисцидоза, молекулярное тестирование генов предрасположенности, таких как ген метилен-ТГФ-редуктазы, определение уровня гомоцистеина в плазме крови).

Профилактическая эффективность ФК в составе ВМК в отношении врожденных дефектов развития была дока-

Рисунок 3. Эффективность препарата Элевит® Пронаталь в снижении рисков врожденных пороков развития (A. Czeizel, Budapest, Hungary. Primary prevention of neural tube defects and some major congenital abnormalities. Published by Paediatric drugs 1995)



В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании препарата Элевит® принимали участие 5 453 женщины, при этом продолжительность исследования составила 6 лет. Элевит® Пронаталь показал значительную эффективность в снижении риска нескольких врожденных пороков развития, а также способствовал улучшению самочувствия матери.

зана в рандомизированном плацебо-контролируемом Венгерском исследовании под руководством профессора Э. Цейцеля с участием 5 453 тыс. женщин, которые принимали ВМК с содержанием 800 мкг ФК (Элевит® Пронаталь) за 1 мес. до зачатия и в I триместре беременности. Результаты исследования профессора А. Цейцеля показали: препарат снижал риск развития дефектов нервной трубки плода на 92% (рис. 2, 3) [40].

Элевит® Пронаталь – единственный ВМК с доказанной защитой плода от пороков развития.

Предгравидарная подготовка включает необходимость использования достаточных доз ФК у женщин, планирующих беременность. Использование витаминно-минеральных комплексов способствует улучшению здоровья женщин, а также здоровому зачатию, нормальному течению беременности и рождению здоровых новорожденных. Профилактика недостаточности витаминов во время беременности направлена на обеспечение полного соответствия между потребностями в витаминах и их поступлением с пищей.



ЛИТЕРАТУРА

1. Воеводин С.М., Шеманаева Т.В. Ультразвуковая диагностика пороков развития лица и ЦНС у плода во II и III триместре беременности. *Врач-аспирант*. Воронеж, 2011. 6.3(49): 393-397.
2. Воеводин С.М. 3D/4D-ультразвуковое исследование плода с нормальным и патологическим развитием. *Гинекология*. 2011. 5/13. 4-8.
3. Fetal renal ultrasound investigation in toxemic pregnancies. A. Suranyi, K. Streitman, L. Kovacs [et al.]. *Orv. Hetil*. 2004. 145 (29). 1511-1516.
4. Gardner WJ. Klippel-Feil syndrome, iniencephalus, anencephalus, hindbrain hernia and mirror movements: overdistention of the neural tube. *Childs Brain*. 1979. 5 (4). 361-379.
5. Hansen A, Leviton A. Labor and delivery characteristics and risks of cranial ultrasonographic abnormalities among very-low-birth-weight infants. The Developmental Epidemiology Network Investigators. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1999. 181 (4). 997-1006.
6. Iniencephaly: a neuropathologic study. S. Aleksic, G. Budzilovich, M.A. Greco [et al.]. *Clin. Neuropathol*. 1983. 2 (2). 55-61.
7. Lisa M. Winderl Transvaginal Sonographic Demonstration of the Hyaloid Artery in an Anencephalic Fetus. *J. Diagn. Med. Sonography*. 1997. 13 (2). 84-86.
8. Massive intracranial immature teratoma with extracranial extension into oral cavity, nose, and neck. A. Alagappan, K.E. Shattuck, T. Rowe [et al.]. *Fetal Diagn. Ther*. 1998. 13 (5). 321-324.
9. Whittle IR, Besser M. Congenital neural abnormalities presenting with mirror movements in a patient with Klippel-Feil syndrome. Case report. *J. Neurosurg*. 1983. 59 (5). 891-894.
10. Wigglesworth JS. Brain development and the structural basis of perinatal brain damage. *Perinat. Dev. Med*. 1980. 17. 3-10.
11. Prenatal sonographic diagnosis of truncus arteriosus associated with holoprosencephaly. T. Tongsong, S. Khunamornpong, C. Wanapirak [et al.]. *J. Clin. Ultrasound*. 2005. 33 (4). 193-196.
12. Rabi TB, Adeleye AO: Prevention of myelomeningocele: African perspectives. *Childs Nerv Syst*, 2013, 29: 1533–1540.
13. Reliability of ultrasound examination confirmed at autopsy in fetuses suffering from Dandy-Walker Syndrome. A. D'Ettore, E. Sole, M. D'Armiento [et al.]. *Minerva Ginecol*. 2003. 55 (4). 63-67.
14. Rendeli C, Ausili E, Tabacco F, Caliendo P, Aprile I, Tonalì P, Salvaggio E, Padua L. Assessment of health status in children with spina bifida. *Spinal Cord*. 2005, 43(4): 230-5.
15. Schmidt H. Respiratory distress syndrome and perinatal cerebral damage viewed under the aspect of the frequency of asphyxia in the newborn with and without cerebral damage (author's transl.). *Verh. Dtsch. Ges. Pathol*. 1971. Bd. 55. 84-87.
16. Ten years of neonatal autopsies in tertiary referral centre: retrospective study. M. Brodli, I.A. Laing, J. W. Keeling [et al.]. *Br. Med. J*. 2002. 324(7340). 761–763.
17. The action of blood serum of patients with endogenous psychoses on cell membranes in the human embryonic brain tissue: ultrastructural study. V.M. Buravlev, I.S. Zimin, V.I. Rakhmanova [et al.]. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S.Korsakova*. 2004. 104 (3). 70-72.
18. Benacerraf B.R. Ultrasound of Fetal Syndromes, ELSEVIER, 2nd edition Philadelphia, 2008, 650.
19. Bowman RM, McLone DG, Grant JA, Tomita T, Ito JA. Spina bifida outcome: a 25-year prospective. *Pediatr. Neurosurg*. 2001, 34: 114–120.
20. Agrabawi HE. Incidence of neural tube defect among neonates at King Hussein Medical Center Jordan. *East Mediterr Health J*. 2005, 11 (4): 819–823.
21. Войцехович Б.А., Тесленко Л.Г. К вопросу о распространенности врожденных пороков развития. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. М., 2000. 4. 7-11
22. Баранов А.Л. Актуальные вопросы охраны здоровья матери и ребенка на современном этапе. *Педиатрия*. 1990. 7. 5-11.
23. Барашнев Ю.И., Бухарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. М., 2004: 338-339.
24. Dare FO, Smith NC, Smith P. Ultrasonic measurement of biparietal diameter and femur in foetal age determination. *West. Afr. J. Med*. 2004. 23 (1). 24-26.
25. Ultrasonography in early pregnancy diagnosis and measurements of fetal size in reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*). S. Vahtiala, H. Sakkinen, E. Dahl [et al.]. *Theriogenology*. 2004. 61 (4). 785-795.
26. Early development of the forebrain and mid-brain: a longitudinal ultrasound study from 7 to 12 weeks of gestation. H.G. Blaas, S.H. Eik-Nes, T. Kiserud [et al.]. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 1994. 4 (3). 180-181.
27. Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in human paediatric hemimegalencephaly. A. Antonelli, A. Chiaretti, T. Amendola [et al.]. *Neuropediatrics*. 2004. 35 (1). 39-44.
28. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. F. Cowan, M. Rutherford, F. Groenendaal [et al.]. *Lancet*. 2003. 361 (9359). 736-742.
29. Cerebral visual impairment in cerebral palsy: relation to structural abnormalities of the cerebrum. A.J. Schenk-Rootlieb, O. van Nieuwenhuizen, P.F. van Waes [et al.]. *Neuropediatrics*. 1994. 25 (2). 68-72.
30. Congenital craniopharyngioma: a role for imaging in the prenatal diagnosis and treatment of an uncommon tumor. E.R. Kolen, A. Horvai, V. Perry [et al.]. *Fetal Diagn. Ther*. 2003. 18 (4). 270-274.
31. Iniencephaly: a report of 19 cases. A. Halder, J. Pahi, M. Pradhan [et al.]. *Indian Pediatr*. 1998. 35 (9). 891-896.
32. De Regil LM, Fernandez-Gaxiola AC, Dowswell T, Pena-Rosas JP: Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, CD007950.
33. Wallingford JB, Niswander LA, Shaw GM, Finnell RH: The continuing challenge of understanding, preventing, and treating neural tube defects. *Science* 2013, 339: 1222002.
34. Crider KS, Yang TP, Berry RJ, Bailey LB: Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Adv Nutr* 2012, 3: 21–38.
35. Hubner RA, Houlston RS: Folate and colorectal cancer prevention. *Br J Cancer* 2009, 100: 233–239.
36. Liu JJ, Ward RL: Folate and one-carbon metabolism and its impact on aberrant DNA methylation in cancer. *Adv Genet* 2010, 71: 79–121.
37. Fleming A, Copp AJ: Embryonic folate metabolism and mouse neural tube defects. *Science*, 1998, 280: 2107–2109.
38. Molloy AM, Brody LC, Mills JL, Scott JM, Kirke PN: The search for genetic polymorphisms in the homocysteine/folate pathway that contribute to the etiology of human neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009, 85: 285–294.
39. Bramswing S, Prinz-Langenohl R, Lamers Y et al. University of Bonn. Germany. Supplementation with a multivitamin containing 800 microg of folic acid shortens the time to reach the preventive red blood cell folate concentration in healthy women. *Published by Int. J. Vitam. Nutr. Re.*, 2009, 79 (2), 61
40. Czeizel AE, Dudas I, Fritz G et al. The effect of periconceptional multivitamin-mineral supplementation on vertigo, nausea and vomiting in the first trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 1992, 251: 181-185.