

УДК 616.153.478.6: 618.33 – 007

**ГОМОЦИСТЕИН И ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА**

А.Р. Плоцкий, Т.Ю. Егорова, А.В. Наумов

УО «Гродненский государственный медицинский университет», ЦНИЛ

Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, участвующая во многих метаболических реакциях. Нормальный уровень гомоцистеина в плазме крови колеблется от 5 до 15 мкмоль/л. Увеличение уровня гомоцистеина в плазме крови ассоциируется с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, развитием врожденных аномалий у плода, осложнениями беременности. Целью работы явилось изучение уровня гомоцистеина в плазме крови у беременных женщин с нормальным развитием плодов и при наличии врожденных пороков развития у плода. Общий гомоцистеин определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. У женщин контрольной группы выявлена умеренная гипергомоцистеинемия, что может быть результатом неадекватной прекоцептивной подготовки. У женщин с пороками развития у плода отмечен значительно более высокий уровень гомоцистеина в плазме крови.

**Ключевые слова:** гомоцистеин, пороки развития плода.

Homocysteine (Hcy), a sulfur-containing amino acid, is involved in many metabolic pathways. The normal range for total plasma homocysteine in adults is 5 to 15  $\mu\text{mol/l}$ . Abnormal elevation of total plasma homocysteine is associated with increased risk of cardiovascular diseases, developmental disorders, complications of pregnancy. The aim of our study was to measure the concentration of plasma homocysteine in both healthy pregnant women and those with diagnosed birth defects. Total homocysteine was determined by direct HPLC. Women from the control group had a moderate hyperhomocysteinemia. This may be a result of inappropriate periconceptional consumption of vitamins. Pregnant women with birth defects had significantly more severe hyperhomocysteinemia.

**Key words:** homocysteine, birth defects.

Гомоцистеин (Hcy) – серосодержащая аминокислота, не входящая в структуру белков и принимающая участие в метиловом цикле, является промежуточным продуктом метилирования.

Гомоцистеин был выделен в 1932 году. Состояния, сопровождающиеся гипергомоцистеинемией и гомоцистинурией, впервые были описаны в 1962 году при обследовании детей с нарушениями умственного развития [17]. При этой патологии наблюдается марфаноподобный фенотип, поражение зрения, а также имеется склонность к тромбозам любой локализации, что приводит к ранней гибели пациентов [3]. В 1975 году была сформулирована гомоцистеиновая теория атеросклероза [23] на основе выявленного патогенного действия гомоцистеина на эндотелий. В настоящее время гипергомоцистеинемия ассоциируется с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, осложнениями беременности (привычное невынашивание, гипертензивные расстройства), возникновением определенных видов пороков развития плода, когнитивными нарушениями, нейродегенеративными заболеваниями, псориазом, канцерогенезом [24].

Интерес к изучению гипергомоцистеинемии при пороках развития связан с трудностями ранней диагностики этих состояний, необходимостью выяснения этиологии возникших нарушений, поиска эффективных методов профилактики ввиду значительных экономических затрат на лечение детей с врожденными аномалиями. В настоящее время основным методом диагностики врожденных пороков развития плода является ультразвуковое исследование, позволяющее визуализировать до 70% грубой патологии [5, 10]. И хотя в Республике Беларусь ежегодно прерывается около 500 беременностей с некурабельной патологией, врожденные

пороки плода занимают ведущие позиции в структуре перинатальной и младенческой смертности [8, 9] и, что особенно важно, в структуре первичной детской инвалидности [1, 2].

Источником гомоцистеина в организме человека является метионин. Это незаменимая аминокислота, используемая в синтезе белка или в синтезе S-аденозилметионина [24]. При взаимодействии метионина с АТФ (процесс катализируется ферментом *метионин аденозилтрансферазой*) образуется S-аденозилметионин (SAM). Эта реакция наблюдается практически во всех тканях. SAM является универсальным донором метильных групп для реакций метилирования, осуществляемых многочисленными метилтрансферазами [12]. Известно около 100 реакций, сопровождающихся переносом метильной группы на такие субстраты как протеины, нуклеиновые кислоты, липиды [15]. Например, метилирование ДНК является важным регуляторным механизмом экспрессии генов, основой эпигенеза. Гипометилирование ДНК приводит к нестабильности хромосом и способствует мутагенезу [18]. Результатом переноса метильной группы является образование S-аденозилгомоцистеина (SAH), который, в свою очередь, является ингибитором метилтрансферазных реакций, и поэтому должен быстро метаболизироваться. Этот процесс осуществляется с помощью соответствующей гидролазы и приводит к наработке гомоцистеина. SAH может также связываться с внутриклеточными протеинами или удаляться из клетки. Гомоцистеин далее вовлекается в синтез цистеина (транссульфурирование), либо реметилируется в метионин [15, 24, 26]. Источниками метильной группы в последней реакции могут служить метилтетрагидрофолат или бетаин. Излишек гомоцистеина элиминируется из клетки и появляется в

плазме крови, где его уровень в норме обычно не превышает 5 мкмоль/л.

Уровень гомоцистеина в плазме крови повышается с возрастом [11], имеет циркадные ритмы и зависит от качества и количества принимаемой пищи [22]. При беременности отмечается некоторое снижение уровня гомоцистеина, что можно объяснить изменениями объема циркулирующей плазмы. Повышение содержания гомоцистеина более 15 мкмоль/л трактуется как умеренная (16-30 мкмоль/л), средняя (31-100 мкмоль/л) и тяжелая или выраженная (более 100 мкмоль/л) гипергомоцистеинемия [21]. В плазме гомоцистеин связывается с белками (75%) или образует гомоцистин, т.е. находится в окисленном состоянии. На долю восстановленного гомоцистеина приходится всего лишь 1%. Сумма всех форм гомоцистеина, находящихся в плазме, носит название – общий гомоцистеин (tHcy).

Ключевым ферментом транссульфурирования Hcy является *цистатионин-β-синтаза*, коферментом которой служит витамин B<sub>6</sub>. В физиологических условиях реакция необратима [26]. Образующийся в конечном итоге цистеин идет на синтез белка или на образование глутатиона. Излишек цистеина окисляется до таурина и неорганических сульфатов. В этой цепочке утилизируется около 70% метионина, что подчеркивает важность этого метаболического пути [16].

В реметилировании гомоцистеина участвуют кобаламин (витамин B<sub>12</sub>) и фолиевая кислота, а именно 5-метилентетрагидрофолат в качестве донора метильной группы. Образование метилентетрагидрофолата катализируется *метилентетрагидрофолат редуктазой* (MTHFR) в необратимой реакции. Реметилирование гомоцистеина осуществляется с помощью *метионин синтазы*, коферментом которой служит витамин B<sub>12</sub>. Результатом реакции является образование тетрагидрофолата и метионина. Еще одним донором метильных групп для реметилирования гомоцистеина является бетаин (производное холина). Ферментом этой реакции является *бетаин-гомоцистеин метилтрансфераза*. Этот энзим, в основном, присутствует в печени [26].

Было показано, что у человека количество гомоцистеина, подвергающегося реметилированию и транссульфурированию, примерно равно [15]. Регулятором обмена гомоцистеина является уровень S-аденозилметионина в клетке. Высокие концентрации этого метаболита ингибируют MTHFR, что уменьшает поток гомоцистеина в реакции, катализируемой *метионин синтазой*. В свою очередь, это способствует метаболизму гомоцистеина посредством транссульфурирования (активируется *цистатионин-β-синтаза*), что имеет место, главным образом, в печени и, в меньшей степени, в почках. В других тканях организма, в основном преобладают реакции реметилирования. Таким образом, печень играет важную роль в метаболизме гомоцистеина, поскольку именно в ней имеется основное количество *цистатионин-β-синтазы*.

Гипергомоцистеинемия может наблюдаться при:

- 1) повышенной скорости образования гомоцистеина;
- 2) нарушении процессов транссульфурирования;
- 3) снижении скорости реметилирования в метионин; здесь существенную роль играет обеспеченность витаминами (B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>) и микроэлементами (Zn), недостаток которых констатирован в Республике Беларусь [6]; доказано, что гипергомоцистеинемия в 75% случаев обусловлена неадекватным поступлением в организм именно этих факторов [30];
- 4) использовании противосудорожных препаратов;
- 5) введении антагониста фолиевой кислоты – метатрексата;
- 6) полиморфизме гена MTHFR; описана мутация замены цитидина в 677 положении на тимидин (C677 → T), приводящая к встраиванию аланина вместо валина в полипептидной цепи и появлению термоллабильных свойств фермента со снижением его активности на 50%; частота этой мутации колеблется в разных регионах и среди разных этнических групп, в среднем у европейцев составляя 10-20% [24, 26];
- 7) пищевой нагрузке метионином.

В настоящее время интенсивно изучается связь между гипергомоцистеинемией и возникновением пороков развития плода. Была доказана способность фолатов оказывать протективный эффект в отношении возникновения пороков нервной трубки [26]. Интересно, что первые литературные данные по этому вопросу относятся к 18-му веку, когда датская акушерка в своих записях отметила увеличение количества детей с пороками центральной нервной системы после неурожайных годов [25] и преобладание этой патологии в среде беднейших слоев населения. Подобные проявления часто отмечали как последствие природных катаклизмов и войн. Сообщалось о повышенной частоте возникновения пороков в Голландии после второй мировой войны или о 3-кратном увеличении количества пороков центральной нервной системы у детей на Ямайке после разрушительного урагана [14].

Целью нашей работы явилось определение уровня гомоцистеина в плазме беременных с нормальным развитием плода и при наличии врожденных пороков развития. Было обследовано 47 беременных женщин с различными видами аномалий развития у плода. Группу сравнения составили 39 пациенток с нормальным развитием плодов. Изучаемые группы не различались по возрасту, паритету, началу менструальной функции, наличию гениальной и экстрагениальной патологии.

У всех беременных проводилось определение уровня гомоцистеина в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC – high-performance liquid chromatography) на аппарате «Agilent 1100» с электрохимическим детектором. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием непараметрической статистики.

В таблице представлены данные об уровне гомоцистеина в плазме крови беременных женщин обеих групп (звездочкой обозначена достоверность

Таблица 1. Уровень гомоцистеина (мкмоль/л) в плазме крови беременных основной группы и группы сравнения

Исследуемые группы	Количество наблюдений	Уровень гомоцистеина (мкмоль/л) / Me (25% - 75%)
Гидроцефалия	8	48,55 * / 26,32 – 80,44
Пороки нервной трубки	2	60,25 * / 48,55 – 71,89
Хромосомная патология	6	71,06 * / 20,96 – 109,47
Скелетные дисплазии	5	25,24 / 15,7 – 52,17
ВПС	6	38,31 * / 29,54 – 74,62
Патология брюшной стенки	8	25,36 / 16,71 – 39,68
Поликистоз почек и легких	7	22,25 / 10,33 – 35,75
Прочие пороки	5	34,62 / 28,46 – 61,85
Группа сравнения	39	22,52 / 3,285 – 52,44

различий показателей в сравнении с таковыми в контрольной группе;  $P < 0,05$ ).

Выявлено, что в крови беременных, у плодов которых диагностированы пороки развития, отмечался значительно более высокий уровень гомоцистеина, чем у пациенток группы сравнения. Он был достоверно выше у женщин, дети которых страдали врожденными пороками сердца, центральной нервной системы и хромосомными аномалиями. Не отмечено существенной разницы в содержании гомоцистеина в плазме крови беременных, плоды которых имели такие пороки развития, как скелетные дисплазии, аномалии брюшной стенки (омфалоцеле, гастрошизис), поликистоз почек и легких и прочие (в эту подгруппу включены муковисцидоз, крестцово-копчиковые тератомы, атрезии желудочно-кишечного тракта).

Обращает на себя внимание умеренная гипергомоцистеинемия, выявленная у беременных группы сравнения. Только у 28% беременных этой группы отмечен нормальный уровень гомоцистеина в плазме, а у 33% этот показатель превышал 30 мкмоль/л. Стоит отметить, что у 35,1% женщин группы сравнения имели место гипертензивные расстройства в поздних сроках беременности.

Выявленная гипергомоцистеинемия у женщин группы сравнения может свидетельствовать о неадекватной преконцептивной подготовке, основным компонентом которой является прием фолатов. По результатам анкетирования, проведенного среди женщин обеих групп, установлено, что фолиевую кислоту накануне планируемой беременности и в первые 3 месяца наступившей беременности принимали только 11,1% (!) пациенток. О приеме фолиевой кислоты при уже наступившей беременности, примерно с 7 – 8 недельного срока, сообщили 37,1% женщин, хотя формирование нервной трубки и 4-х камерного сердца происходит до 28 дня от момента зачатия и до 8 недель беременности, соответственно. Поэтому назначение фолиевой кислоты в этом сроке и позже теряет свой протективный эффект. Наконец, 51,8% женщин не принимали фолиевую кислоту даже в первые 12 недель беременности! Более того, примерно треть пациенток узнала о необходимости приема фолиевой кислоты для профилактики пороков развития плода ... только во время проведенного анкетирования.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости существенного изменения подхода к проведению преконцептивной подготовки, что является значительным резервом для снижения перинатальных потерь.

Не найдено корреляционных связей между уров-

нем гомоцистеина и возрастом беременных, паритетом, началом менструальной функции и половой жизни у женщин основной группы. В группе сравнения выявлена прямая корреляционная связь содержания гомоцистеина с возрастом пациенток, не выявлено корреляции уровня гомоцистеина с другими изученными показателями, что согласуется с литературными данными [21].

Недостаток фолиевой кислоты нарушает процесс реметилирования гомоцистеина и приводит к гипергомоцистеинемии, что, по мнению ряда авторов, является причиной возникновения дефектов нервной трубки и врожденных аномалий сердца [4, 26]. Тем более, что и метионин синтаза и цистатионин- $\beta$ -синтаза присутствуют в тканях эмбриона уже на ранних стадиях развития [27]. Интересные данные в отношении дефицита фолатов приведены в работе японских авторов [31]. Хотя Япония считается благополучной страной в отношении обеспеченности витаминами, так называемая «вестернизация» образа жизни, в том числе и в вопросах питания, привела к увеличению частоты встречаемости синдрома Дауна. Авторы связывают это с повышенным уровнем гомоцистеина в плазме крови обследованных ими женщин. В США в 1993 году было принято постановление правительства (действует с 1998 года) о насыщении злаковых продуктов фолиевой кислотой [26]. Результаты этих действий будут известны в скором будущем.

Многие авторы считают, что причиной возникновения пороков развития плода может быть прямое тератогенное действие гомоцистеина [28]. Помимо этого, гомоцистеин и его производное, гомоцистеин-тиолактон, нарушают процессы апоптоза – основного механизма формирования полостей и конфигурации органов у плода (возникновение расщелин лица и твердого неба [32]), влияют на процесс миграции нейронов, регулируют потоки ионов  $Ca^{2+}$  через мембраны, подавляют синтез ферментов-антиоксидантов, активируют оксидантный стресс и стресс эндоплазматической сети [19, 24, 28]. Стоит отметить, что гомоцистеин-тиолактон может индуцировать апоптоз в цитотрофобласте [20] и, кроме того, может инкорпорироваться в структуру полипептидной цепочки и менять конформационные свойства белков, приводя, в конечном итоге, к нарушению их нормального функционирования [19].

Полученные нами данные подтверждают роль гомоцистеина в генезе пороков центральной нервной системы и сердца (см. табл.). Значительно повышен уровень гомоцистеина и при хромосомных аномалиях (в нашем исследовании это были случаи синдрома Дауна и синдрома Клайнфельтера). Возможной причиной хромосомной патологии могут быть нарушения метилирования ДНК, или так называемые эпимутации. Например, гипометилирование ДНК в тканях развивающегося эмбриона приводит к повышению частоты дефектов нервной трубки [26].

Мы установили, что ни одна пациентка из основной группы не имела общеизвестных факторов генетического риска. Средний возраст беременных

составлял 25 лет. Врожденные аномалии у плода были выявлены случайно при проведении многократных ультразвуковых исследований и после инвазивных методов диагностики (хромосомные аномалии). Это свидетельствует о наличии у них эпигенетических нарушений. Под термином «эпигенез» подразумевается модификация определенных участков ДНК (цитидин-гуанозин), регулирующая реализацию генетической программы клетки без изменения нуклеотидной последовательности генома [29]. Основным механизмом эпигенетической регуляции является метилирование ДНК и гистонов. Установлено, что гомоцистеин непосредственно, либо вследствие накопления SAH, подавляет активность ДНК метилтрансфераз и, тем самым, влияет на эпигенез [14]. Учитывая то, что значительное число врожденных аномалий имеет слабое генетическое обоснование (хромосомные заболевания составляют только 3% среди всех врожденных пороков развития [7]), данный механизм может объяснить возникновение аномалий у плода. Возможно, гипергомоцистеинемия следует расценивать в качестве одного из эпигенетических факторов риска.

Интересно то, что описанные метаболические нарушения можно устанавливать на прегравидарном этапе, и это позволит оценить как риск развития акушерских осложнений (в том числе и вероятность формирования врожденных пороков развития у плода), так и качество преемственной подготовки. В отличие от ультразвукового исследования, которое по своей сути является «констатирующим», обнаружение повышенного уровня патогенных метаболитов задолго до наступления беременности и своевременная коррекция выявленных состояний может сыграть огромную роль в профилактике возникновения пороков развития плода.

### Выводы

1. Полученные нами данные подтверждают роль гомоцистеина в генезе пороков развития плода.

2. Определение уровня гомоцистеина должно использоваться в пренатальной диагностике пороков развития центральной нервной системы, сердца и хромосомных аномалий у плода.

3. Полученные данные требуют пересмотреть адекватность проведения преемственной подготовки.

### Литература

1. Жарко, В.И. Состояние здоровья женщин и детей Республики Беларусь / В.И. Жарко, Л.А. Постоляко, И.В. Митрошенко // Здоровая мать – здоровый ребенок: материалы съезда педиатров Республики Беларусь, Минск, 17-18 ноября 2006 г.
2. Зелинская, Д.И. О состоянии детской инвалидности и реализации федеральной целевой программы «дети-инвалиды» / Д.И. Зелинская // Российский Педиатрический журнал. – 2001. – Т.2. – С. 4-7.
3. Козлова, С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С.И. Козлова, Н.С. Демикова, О.Е. Блиникова. – Ленинград. Медицина, 1987. – 318 с.
4. Макацария, А.Д. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности / А.Д. Макацария, Е.В. Белобородова, С.М. Баймурадова. – Москва. Триада-Х, 2005. – 220 с.
5. Митьков, В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В.В. Митьков, М.В. Медведев. – Москва. Видар, 1996. – 525 с.
6. Морозкина, Т.С. Витамины – незаменимые элементы питания / Т.С. Морозкина, В.Н. Суколинский // Здравоохранение. – 2006. – №7. – С. 36 – 44.
7. Прибушня, О.В. Сравнительная характеристика инвазивных

- методов пренатальной диагностики генетических аномалий плода: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 14.00.01 / О.В. Прибушня. – Минск, 2006. – 116 л.
8. Суханова, Л.П. Динамика перинатальной смертности в акушерских стационарах России / Л.П. Суханова // Акушерство и гинекология. – 2005. – №4. – С. 46 – 48.
  9. Часнойть, Р.А. Управление системой перинатальных технологий на региональном уровне / Р.А. Часнойть, О.Н. Харкевич, В.А. Лискович. – Гродно, 2000. – 376 с.
  10. Шарыкин, А.С. Современные возможности пренатальной диагностики пороков сердца / А.С. Шарыкин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – №6. – С. 9 – 15.
  11. van Bejnum, IM. Total homocysteine and its predictors in Dutch children / IM. van Bejnum // Am J Clin Nutr. – 2005. – Vol. 81. – P. 1110 – 1116.
  12. Blumenthal, R. S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases: structures and functions / R. Blumenthal // World Scientific Publishing Company. – 1999. – P. 393 – 400.
  13. Detich, N. The methyl donor S-adenosylmethionine inhibits active demethylation of DNA / N. Detich // J Biol Chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 20812 – 20820.
  14. Duff, EMW. Neural tube defects in hurricane aftermath / EMW. Duff // Lancet. – 1991. – Vol. 37. – P. 120 – 121.
  15. Finkelstein, JD. Methionine metabolism in mammals / JD. Finkelstein // J Nutr Biochem. – 1990. – Vol. 1. – P. 228 – 237.
  16. Fowler, B. Disorder of homocysteine metabolism / B. Fowler // J Inter Metab. – 1997. – Vol. 20. – P. 270 – 285.
  17. Gerritsen, T. The identification of homocysteine in the urine / T. Gerritsen // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1962. – Vol. 9. – P. 593 – 596.
  18. Hultberg, B. Hypomethylation as a cause of homocysteine-induced cell damage in human cell lines / B. Hultberg // Toxicol. – 2000. – Vol. 147. – P. 69 – 75.
  19. Jakubowski, H. Metabolism of homocysteine thiolactone in human cell culture: possible mechanism for pathological consequences of elevated homocysteine levels / H. Jakubowski // J Biol Chem. – 1997. – Vol. 272. – P.1935 – 1942.
  20. Kamudhamas, A. Homocysteine thiolactone induces apoptosis in cultured human trophoblasts: a mechanism for homocysteine-mediated placental dysfunction? / A. Kamudhamas // Am J Obstet Gynecol. – 2004. – Vol. 191. – P. 563 – 571.
  21. Kang, SS. Total homocysteine in plasma and amniotic fluid of pregnant women / SS Kang // Metabolism. – 1986. – Vol. 35. – P. 889 – 891.
  22. Lavie, L. Daily rhythms in plasma levels of homocysteine / L. Lavie // J Circadian Rhythms. – 2004. – Vol. 3. – P. 25 – 29.
  23. McCully, K.S. Homocysteine theory of arteriosclerosis / K.S. McCully // Atherosclerosis. – 1975. – Vol. 22. – P. 215 – 227.
  24. Medina, M. Roles of homocysteine in cell metabolism: old and new functions / M. Medina // Eur. J. Biochem. – 2001. – Vol. 286. – P. 3871 – 3882.
  25. Michie, CA. Neural tube defects in 18<sup>th</sup> century / CA. Michie // Lancet. – 1991. – Vol. 337. – P. 504.
  26. van der Put, NMJ. Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview / NMJ van der Put // Exp Biol Med. – 2001 – Vol. 226(4). – P. 243 – 270.
  27. Quer, PV. Spatial and temporal expression of the cystathionine beta-synthase gene during early human development / PV. Quer // Biochem Biophys Res Commun. – 1999. – Vol. 254. – P. 127 – 137.
  28. Rosenquist, TH. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube / TH Rosenquist // Proc. Natl. Acad. US. – 1996. – Vol. 93. – P. 15227 – 15232.
  29. Santos, F. Epigenetic reprogramming during early development in mammals / F. Santos // Reproduction. – 2004. – Vol. 127. – P. 643 – 651.
  30. Selhub, J. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in the elderly / J. Selhub // JAMA. – 1993. – Vol. 270. – P. 2693 – 2698.
  31. Takamura, N. Abnormal folic acid-homocysteine metabolism as maternal risk factors for Down syndrome in Japan / N. Takamura // Eur J Nutr. – 2004. – Vol. 43. – P. 285 – 287.
  32. Zhu, H. Are the methyltransferase genes risk factors for spina bifida and orofacial clefts? / H. Zhu // Am TJT Med Genet A. – 2005. – Vol. 15. –P. 274 – 277.

### Resume

#### HOMOCYSTEINE AND BIRTH DEFECTS.

A.R. Plotski, T.Ju. Egorova, A.V. Navumau  
Grodno State Medical University

Metabolism of homocysteine and pathogenicity mechanisms of hyperhomocysteinemia are discussed. These data indicate that homocysteine can induce development of birth defects either directly or through apoptosis. Periconceptional folate intake has effect in protecting against certain defects. Some problems of epigenesis are also discussed.

Поступила 31.01.07