



Идеальный фолат: миф или реальность?

В.А. Михайлюкова

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: провести анализ пользы и рисков применения различных доз и форм фолиевой кислоты во время прекоцепционной подготовки и на протяжении беременности.

Основные положения. Известно, что фолиевая кислота (витамин B₉) — это эссенциальный микроэлемент, необходимый для репликации ДНК и ряда ферментативных реакций, которые происходят в процессе синтеза аминокислот и метаболизма витаминов. Потребность в фолатах в период беременности возрастает, Приказ Минздрава РФ от 01.11.2012 г. № 572н регламентирует прием не более 400 мкг фолиевой кислоты в сутки с этапа планирования беременности. Фолатный статус беременной крайне важен для профилактики фолат-ассоциированных пороков развития плода и постнатального развития ребенка. Остаются дискуссионными вопросы преимуществ различных форм фолатов, безопасности низких и высоких доз, длительности применения, пользы фолатов в сравнении с таковой мультивитаминных комплексов.

Заключение. На сегодняшний день необходимость назначения витаминно-минеральных комплексов с фолиевой кислотой на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности не вызывает сомнений. Однако требуется разработка официального федерального протокола по прекоцепционной подготовке с применением витаминных комплексов, содержащих различные формы фолатов, с персонализированным подходом к выбору состава, дозировки и длительности микронутриентной поддержки у различных категорий женщин. **Ключевые слова:** фолаты, фолиевая кислота, 5-метилтетрагидрофолат, беременные, новорожденные, патология беременных, Фемибион Наталкер.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Михайлюкова В.А. Идеальный фолат: миф или реальность? Доктор.Ру. 2020; 19(8): 55–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-55-60

An Ideal Folate: Myth or Reality?

V.A. Mikhailyukova

I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 41 Kirochnaya St. Petersburg, Russian Federation 191015

ABSTRACT

Objective of the Review: To assess the benefits and risks of using various doses and forms of folic acid as part of pre-conception care and during pregnancy.

Key Points: Folic acid (vitamin B₉) is known to be an essential microelement, required for DNA replication and several enzyme reactions in amino acid synthesis and metabolism of vitamins. During pregnancy folate requirements rise. According to Order No. 572n of the Russian Federation Ministry of Health, dated November 1, 2012, women should receive folic acid starting in the pre-conception period at doses not exceeding 400 µg/day. A pregnant woman's folate status is critical for the prevention of folate-associated birth defects and for the baby's postnatal development. There is still some controversy about the advantages of different forms of folates, the safety of low and high folate doses, the duration of treatment, and the benefits of folates compared with multivitamins.

Conclusion: Currently, there is no doubt that women should receive vitamin-mineral products containing folic acid as part of their pre-conception care and during pregnancy. There is a need, however, for a formal federal protocol for pre-conception care that will guide the use of vitamin-mineral products containing various forms of folates and describe a personalized approach to micronutrient support for various categories of women, including its composition, doses, and duration.

Keywords: folates, folic acid, 5-methyltetrahydrofolate, pregnant women, newborns, disorders of pregnancy, Femibion Natalcare.

Conflict of interest: The author declares that she does not have any conflict of interests.

For citation: Mikhailyukova V.A. An Ideal Folate: Myth or Reality? Doctor.Ru. 2020; 19(8): 55–60. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-55-60

Если женщина репродуктивного возраста планирует беременность, то ей необходим обязательный дополнительный прием фолатов (суточная доза не менее 400 мкг) хотя бы за 3 месяца до наступления беременности. Дотация фолиевой кислоты обязательна и в течение всего первого триместра. Столь невысокая доза экспертами Международной федерации акушеров-гинекологов (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, FIGO) считается безопасной

и рекомендуемой для длительного применения с этапа планирования и на протяжении всей беременности [1].

Для снижения рисков развития фолат-зависимых пороков у плода и плацента-ассоциированных осложнений беременности эффективна именно прегравидарная подготовка. Заращение нервной трубки происходит к 28-му дню внутриутробного развития, а оптимальное протективное насыщение организма фолатами при ежедневном их применении

Михайлюкова Венера Анатольевна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: venera.mikhailyukova@gmail.com



в дозе не менее 400 мкг наступает в течение как минимум 8–12 недель [2].

Восполнить дефицит фолатов и достичь их минимальной защитной концентрации в эритроцитах (906 нмоль/л) возможно также, если использовать 800 мкг фолатов в сутки за 4 недели, что весьма актуально при ограничении сроков пренатальной подготовки [3].

Рутинный прием фолатов в периконцепционный период обеспечивает следующие профилактические эффекты: значимое уменьшение риска преждевременных родов, преэклампсии и преждевременной отслойки плаценты, сокращение на 70–92% частоты дефектов нервной трубки (ДНТ), снижение риска врожденных пороков сердца у ребенка на 26–40% [4]. Недостаточное потребление фолиевой кислоты во время беременности способно привести к ухудшению здоровья детей в отдаленных периодах их жизни. Это, в свою очередь, может вызвать формирование низкого индекса психического развития, когнитивные нарушения, повысить вероятность онкологических заболеваний, аутизма, шизофрении и депрессии [5].

Клинический протокол «Нормальная беременность» Российского общества акушеров-гинекологов за 2019 г. подчеркивает необходимость и важность дотации именно фолиевой кислоты (а не ее активных метаболитов) на протяжении всего первого триместра как основного средства профилактики фолат-ассоциированных пороков развития плода. Многочисленные клинические исследования указанных протективных эффектов фолатов на протяжении десятилетий проводились с использованием окисленной формы фолиевой кислоты, поэтому профилактический эффект метафолина изучен не столь основательно [2].

Современные исследования показывают, что максимальная доза фолиевой кислоты составляет 1000 мкг/сут для женщин из групп высокого риска по рождению ребенка с ДНТ, однако в настоящее время по-прежнему достаточно часто рекомендуется прием 4000–5000 мкг/сут. Применение такой высокой дозы без добавления активных фолатов в виде метафолина недостаточно обосновано и неубедительно [6].

В ряде стран, например в США, данная проблема решается путем фортификации пшеничной и кукурузной муки фолиевой кислотой. Но при этом не учитывается, что среднестатистический американец потребляет около 4000 ккал/сут, из которых 46% приходится на углеводы (ВОЗ, 2006), а значит, реальное употребление фолатов при массовой фортификации может превысить рекомендуемый уровень (400 мкг/сут) в 5–10 раз [7].

Все чаще встречаются данные о том, что окисленная форма фолиевой кислоты, которую обычно назначают беременным, не так безопасна, как мы привыкли думать. Ее нерациональное и чрезмерное употребление может стать виновником онкопатологии, повысить вероятность когнитивных нарушений, ожирения у детей и инсулинорезистентности в более позднем возрасте. К таким выводам пришли ученые из британского Университета Брунеля в Лондоне и итальянского Палермского Университета, проведя анализ почти 200 исследований свойств фолатов [8].

Идеальная суточная доза до сих пор не установлена. Фолиевая кислота в неметаболизированном виде способна всасываться в системный кровоток, минуя ферментные системы кишечника, при поступлении в организм в дозах более 200 мкг/сут и угнетать транспорт эндогенных фолатов, которые более востребованы для жизнедеятельности орга-

низма (рис. 1). Формируется или сильнее усугубляется функциональный дефицит фолатов [9, 10]. Для предотвращения передозировки фолиевой кислоты можно использовать активные формы фолатов и не превышать ее обоснованную дозу.

Метафолин (5-метилтетрагидрофолат) — это биологически активный фолат, который всасывается в кровоток без участия ферментов ЖКТ. Он непосредственно захватывается клетками для использования в циклах метилирования и репликации ДНК. С ним не ассоциированы нарушения физиологического метаболизма фолатов в организме, его активность не зависит от полиморфизмов генов фолатного цикла [11].

5-метилтетрагидрофолат, в свою очередь, участвует лишь в реакции метилирования гомоцистеина, что снижает концентрацию последнего, профилактирует эндотелиальную дисфункцию и увеличивает синтез метионина. Добавление метафолина в поливитаминные комплексы помогает компенсировать недостаточность активности метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) с учетом генетических полиморфизмов, но другие не менее важные реакции (превращения глицина, гистидина, серина; синтез дезокситимидилата и пуринов) нуждаются в присутствии других производных этого кофермента, а их биодоступность напрямую зависит от скорости синтеза метионина (рис. 2).

Таким образом, метафолин не должен использоваться как уникальный и единственный источник фолиевой кислоты. Для практикующего врача отсутствие в системе обязательного медицинского страхования скрининга уровня гомоцистеина у пациенток группы высокого риска создает необходимость включать в рацион беременных женщин и 5-метилтетрагидрофолат, и непосредственно фолиевую кислоту в равных количествах, не менее 50% суточной дозы фолатов (208 и 200 мкг соответственно) [12, 13].

Важно помнить, что препараты «чистой» фолиевой кислоты уступают по биодоступности комбинациям с витаминами. Так, соотношение доз принимаемых различных форм

Рис. 1. Метаболизм фолатов в кишечнике [10]
Fig. 1. Folate metabolism in the intestine [10]

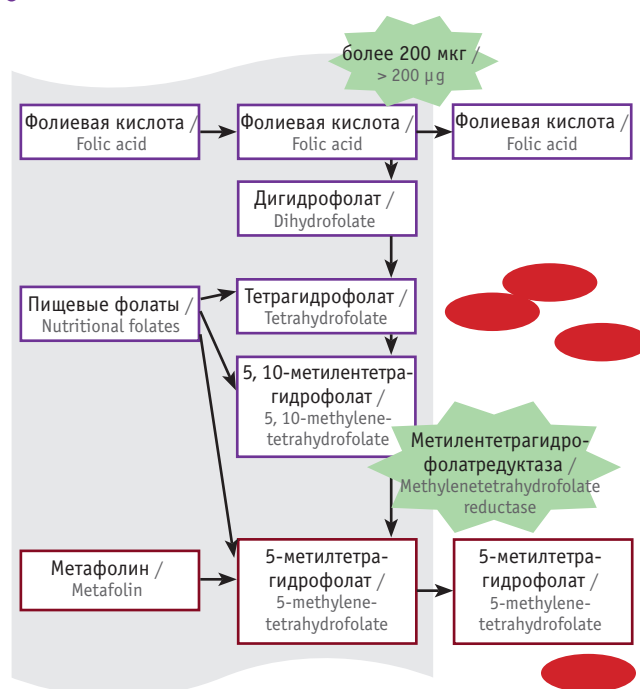
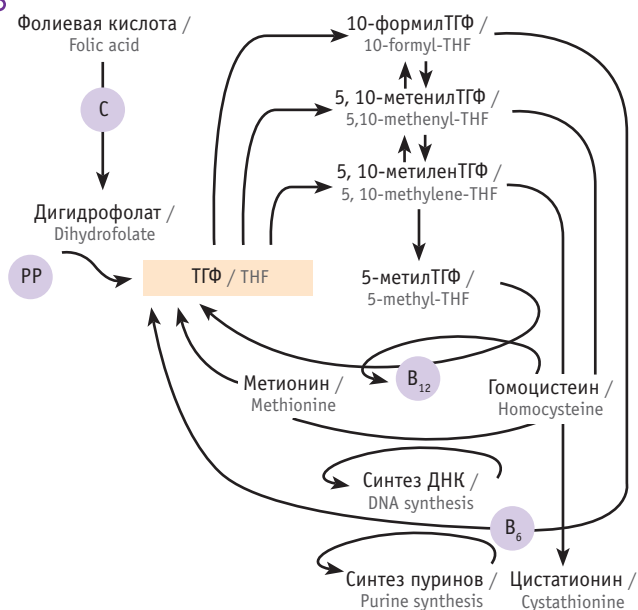


Рис. 2. Образование, распад и превращение различных форм тетрагидрофолата (ТГФ) [12]
Fig. 2. Synthesis, breakdown, and metabolism of different forms of tetrahydrofolate (THF) [12]



фолатов, витаминов B_{12} и B_6 имеет принципиальное значение для реализации биохимических функций каждого из перечисленных компонентов (см. рис. 2).

Минимально необходимая протективная концентрация фолатов у женщин репродуктивного возраста для рождения здорового ребенка в популяции встречается только в 13% случаев, вот почему беременным жизненно необходима дотация фолатов. Рутинное назначение фолиевой кислоты является обязательным стандартным компонентом антенатальной помощи в Канаде и США. Тем не менее, как показано в обсервационном исследовании [14], в 19 странах Западной Европы не отмечено снижение распространенности ДНТ в период с 1991 по 2011 г., несмотря на существовавшие клинические протоколы, регламентирующие порядок добавления в рацион беременных фолиевой кислоты, и на популяризацию массового индивидуального применения фолатов.

Центр по контролю и профилактике заболеваний и Служба общественного здравоохранения США разработали аналогичные европейским рекомендации по использованию экзогенных фолатов для всех без исключения женщин детородного возраста (15–45 лет) с целью профилактики ДНТ у детей [15].

Публикации последних лет акцентируют внимание на том, что продолжительность дополнительного приема фолатов не менее важна, чем доза вводимого препарата. Так, крупное проспективное когортное исследование показало, что риск частоты спонтанных преждевременных родов обратно пропорционален длительности дополнительного приема фолиевой кислоты. Самым низким он был у женщин, сообщивших о приеме фолатов длительностью более года до наступления беременности (рис. 3) [16]. Похожую связь удалось проследить и в отношении профилактики ДНТ [6, 13].

Длительный прием фолиевой кислоты актуализирует понятие «безопасной дозы». В настоящее время в основном используют от 400 до 800 мкг фолиевой кислоты в сутки. Споры об идеальной дозе фолатов не утихают по сей день.

Основные регламентирующие документы РФ (методические рекомендации по нормам физиологических потребностей в энергии и пищевых продуктах для разных групп населения от 2008 г., Приказ Минздрава России № 572н от 2012 г., клинический протокол Российского общества акушеров-гинекологов по нормальной беременности за 2019 г.) четко определяют суточную дозу в 400 мкг.

Длительное использование больших доз фолиевой кислоты блокирует эндогенные фолаты, маскирует дефицит витамина B_{12} , способствуя развитию пернициозной анемии. Не стоит забывать и о том, что окисленная форма синтетической фолиевой кислоты может повысить риск депрессии, нарушения когнитивных функций и онкологических заболеваний [1].

Эпидемиологические и клинические исследования демонстрируют двунаправленную связь между дотацией фолиевой кислоты, уровнем фолатов в крови и злокачественными новообразованиями [17]. Потребление с пищей не менее 100 мкг/сут фолатов значительно снижает риск многих онкологических заболеваний: гортани, трахеи, пищевода, желудка, поджелудочной железы, колоректального отдела кишечника, молочной железы, яичников, эндометрия, предстательной железы и почек. Вместе с тем использование синтетической фолиевой кислоты в количествах, превышающих 400 мкг/сут, ассоциируют со значимым увеличением риска злокачественных опухолей указанных локализаций.

Получены убедительные данные о повышении риска рака молочной железы у женщин, принимавших во время беременности мегадозы фолиевой кислоты (5 мг/сут).

Неоправданно высокие дозировки синтетических фолатов у беременных увеличивают вероятность инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваний верхних дыхательных путей детей в первый год жизни. Избыток синтетических фолатов во время беременности также приводит к нарушению зрения и когнитивных способностей новорожденных, формирует риски инсулинорезистентности, ожирения, онкологических заболеваний у детей в старшем возрасте.

При приеме в третьем триместре 500 мкг/сут фолиевой кислоты у детей первого года жизни риск экземы

Рис. 3. Влияние сроков прекоцепционной подготовки на эффективность фолатов [16]
Fig. 3. Relationship between the duration of pre-conception care and the effectiveness of folates [16]



на 85% выше, чем при суточном потреблении беременной женщиной не более 200 мкг. Изучается связь избыточного потребления синтетических фолатов с многоплодной беременностью¹ [1, 5].

Вместе с тем недостаток фолатов нарушает процесс реметилирования гомоцистеина в метионин, приводя к повышению его концентрации в организме. Уровень гомоцистеина более 10 мкмоль/л в сыворотке крови увеличивает риск инсульта, инфаркта, ИБС, венозной тромбоэмболии. Накапливающийся гомоцистеин повреждает эндотелий сосудов, активирует прокоагулянтную активность крови, способствуя тромбообразованию и формированию атеросклеротических бляшек.

Курение, алкоголизм, некоторые лекарственные препараты (гормональные контрацептивы, противоопухолевые, противосудорожные, барбитураты и сульфаниламиды) и заболевания (СД, гипотиреоз) могут провоцировать гипергомоцистеинемию вследствие повышенного расхода фолатов. Сывороточный гомоцистеин может накапливаться при заболеваниях почек, когда нарушается процесс выведения его конечных метаболитов с мочой. В странах, реализующих программу фолатной фортификации, отмечают устойчивое снижение частоты госпитализаций с острым инфарктом миокарда [11, 14].

Нейропатия — еще одно характерное проявление фолатного дефицита, возникающее из-за сбоя в метилировании миелина и нарушения проводимости нервных импульсов. Депрессия, когнитивные расстройства и болезнь Альцгеймера являются отдаленными проявлениями процессов демиелинизации. Тяжесть заболевания и эффективность лечения антидепрессантами обратно коррелируют с уровнями фолатов в эритроцитах. В настоящее время изучается связь дефицита фолатов с развитием аутизма и шизофрении вследствие мальформации ЦНС в процессе внутриутробного развития [10].

Дефицит фолатов и/или цианокобаламина нарушает кроветворение, в результате чего нормобластный тип заменяется мегалобластным и развивается В₁₂-дефицитная анемия, характерная для 20% взрослого населения из числа вегетарианцев, а также для беременных и новорожденных [1, 6].

Геномные сбои в делении и дифференцировке эмбриональных клеток формируют врожденные пороки развития (ВПР). Наиболее тяжелым фолат-дефицитным пороком считается ДНТ. В метаанализах рандомизированных клинических исследований последних 25 лет показано, что дополнительная дотация фолатов снижает частоту развития ДНТ на 70–75% [3, 15, 18]. Кроме того, с дефицитом фолатов у беременной женщины связывают большой спектр менее фатальных аномалий конечностей, мозга, ушей, мочевыделительной системы, омфалоцеле, расщелину верхнего нёба² [4] (рис. 4).

Дефицит фолатов нарушает не только эмбриогенез, но и пролиферацию хориона в процессе формирования плаценты [19]. Неадекватная плацентация увеличивает риск привычного невынашивания, преждевременных родов, плацентарной недостаточности, задержки роста плода, преждевременной отслойки плаценты и преэклампсии (рис. 5) [13, 20, 21].

Усиление тромбообразования в зоне плацентации — следствие гипергомоцистеинемии на фоне дефицита фолатов. Плацента-ассоциированные осложнения беременности

Рис. 4. Сроки формирования фолат-дефицитных пороков развития плода² [4]

Fig. 4. Time frames for occurrence of folate-associated birth defects² [4]

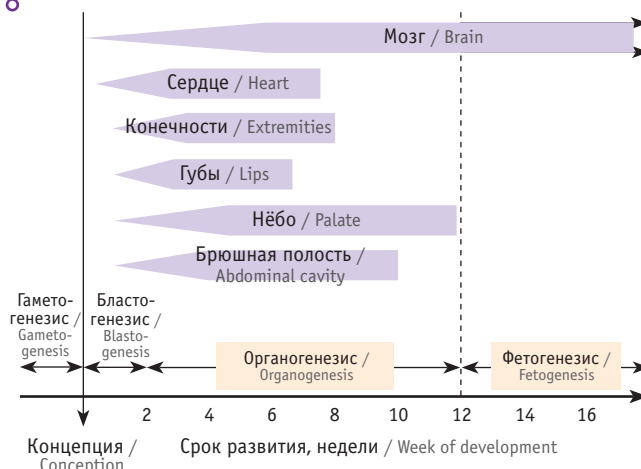
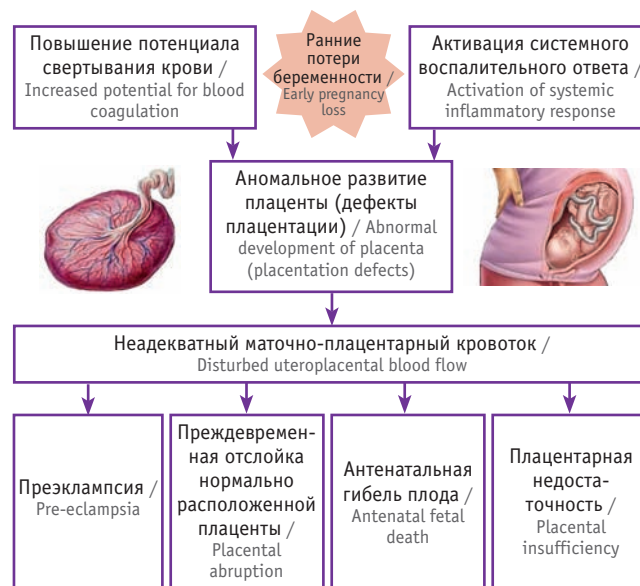


Рис. 5. Плацента-ассоциированные осложнения гестации [23]

Fig. 5. Placenta-associated complications of gestation [23]

Эндотелиальная дисфункция — причина снижения фертильности / Endothelial dysfunction is a cause of reduced fertility

Уменьшение глубины инвазии трофобласта / Reduced depth of trophoblast invasion



прямо коррелируют с уровнем гомоцистеина, пороговым значением считают концентрацию более 9 мкмоль/л [4, 22].

Кроме того, фолатный статус беременной женщины крайне важен для постнатального развития ребенка. С недостатком потребления фолиевой кислоты во время беременности ассоциирован риск аутизма и шизофрении, низкий индекс психического развития, высокая частота когнитивных нарушений у ребенка [1].

¹ WHO. Guideline: Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects. Geneva: World Health Organization; 2015. 44 p.

² WHO/CDC/ICBDSR. Birth defects surveillance training: facilitator's guide. Geneva: World Health Organization; 2015. 162 p.

Информационное письмо рабочей группы FIGO от января 2015 г. подчеркивает, что роль дотации фолатов в периконцепционный период не ограничивается исключительно профилактикой ВПР плода, она значительно снижает риск аутизма, преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела [3].

Лекарственные средства и биологически активные добавки, предназначенные для коррекции фолатного статуса, чрезвычайно широко представлены на фармацевтическом рынке РФ. Принципиальные отличия отмечаются как по составу, так и по дозировкам фолиевой кислоты (400–5000 мкг).

К числу наиболее перспективных средств, отвечающих стандартам качества Good Manufacturing Practice, со сбалансированным составом компонентов при доступной цене следует отнести комплексы Фемибийон® Наталкер I и Фемибийон® Наталкер II. Они содержат уникальную комбинацию фолиевой кислоты (200 мкг) как основного доказанного инструмента профилактики ВПР и активного L-метилфолата (208 мкг), позволяющего адекватно корректировать фолатный статус и снижать концентрацию гомоцистеина независимо от генетических полиморфизмов ферментных систем, участвующих в биотрансформации фолиевой кислоты. Применение комплексов, содержащих разные формы фолатов, практически и патогенетически обоснованно для населения Российской Федерации [24]. Именно комбинация фолиевой кислоты и метафолина обеспечивает безопасное насыщение эритроцитов фолатами за достаточно короткое время. При этом исключен риск передозировки фолиевой кислоты у пациентов с генетически детерминированной недостаточностью ферментов фолатного цикла [10].

Фемибийон Наталкер I рекомендован к использованию с этапа прегравидарной подготовки и в течение первых 12 недель беременности. Это зарегистрированный в Регистре лекарственных средств РФ комплекс из витаминов и микроэлементов, оптимальное содержание которых не превышает 50–75% от суточной потребности, что позволяет применять его длительно, весь прекоцепционный период, без коррекции привычного пищевого поведения. В его состав входит на две трети меньше компонентов, чем в другие комплексы, он дает меньшую нагрузку на органы ЖКТ.

Со второго триместра беременности и до окончания периода лактации препаратом выбора является Фемибийон Наталкер II, так как, кроме указанных сбалансированных микронутриентов, содержит докозагексаеновую кислоту (ДГК) в дозе 200 мг, необходимую для развития нервной системы и зрения плода. Дополнительный прием ДГК также снижает

риски гестационных осложнений, обеспечивает эндотелиопротективное действие, улучшает реологические свойства крови, нормализует состояние микроциркуляторного русла посредством уменьшения агрегации тромбоцитов и уровня фибриногена, а также иммуномодулирующего действия.

На сегодняшний день необходимость прегравидарной подготовки с использованием витаминно-минеральных комплексов с фолиевой кислотой не вызывает сомнений [24]. Однако назрела острая необходимость создания четких клинических протоколов с регламентацией доз и форм фолиевой кислоты в конкретных акушерских ситуациях.

Известно, что фармакологический избыток и блокировка действия эндогенных фолатов наступают при длительном (более 2 месяцев) использовании доз синтетической фолиевой кислоты, превышающих 1000 мкг в сутки. В связи с этим целесообразно четко обозначить показания, при которых можно увеличить эффективную и безопасную дозу в 400 мг/сут.

Не следует забывать, что назначение врачами метафолина как единственного источника фолиевой кислоты решает исключительно проблему гипергомоцистеинемии, в то время как для остальных, не менее важных реакций (синтеза пуринов, превращения серина, глицина, гистидина и пр.) необходим тетрагидрофолат (дважды восстановленная форма фолиевой кислоты). Доступность последнего зависит от скорости синтеза метионина.

Дополнительное поступление тетрагидрофолата обеспечивается дотацией окисленной формы фолиевой кислоты и пищевыми фолатами, что особенно важно именно на этапе планирования и в первом триместре беременности.

Не стоит забывать, что монопрепараты фолиевой кислоты проигрывают комплексным, поскольку витамины B₆ и B₁₂ обеспечивают активность ферментов фолатного цикла и реализацию биологических эффектов фолатов в организме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что на сегодняшний день возникла острая необходимость создания официального федерального протокола по прекоцепционной подготовке с применением витаминных комплексов, содержащих различные формы фолатов, с персонализированным подходом к выбору состава, дозировки и длительности микронутриентной поддержки у различных категорий женщин. Это не только позволит снизить частоту фолат-ассоциированных врожденных пороков развития плода и наиболее значимых осложнений гестации, но и поможет обеспечить долгосрочное улучшение показателей здоровья популяции российских женщин и детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пустотина О.А. Достижения и риски применения фолатов вне и во время беременности. Медицинский совет. 2015; 9: 92–9. [Pustotina O.A. Achievements and risks of folate use during and not in pregnancy. Medical Council. 2015; 9: 92–9. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-9-92-99
2. De-Regil L.M., Peña-Rosas J.P., Fernández-Gaxiola A.C. et al. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. Cochrane Database Syst. Rev. 2015; 12: CD007950. DOI: 10.1002/14651858.CD007950.pub3
3. Радзинский В.Е., Пустотина О.А., Верижникова Е.В. и др. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. М.: Редакция журнала Status Praesens; 2016. 80 с. [Radzinsky V.E., Pustotina O.A., Verizhnikova E.V. et al. Preconception care: a clinical protocol. M.: Publishing House of Status Praesens; 2016. 80 p. (in Russian)]
4. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. и др. Роль витаминно-минеральных комплексов с фолиевой кислотой в профилактике врожденных пороков сердца и дефектов нервной трубки. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2015; 4(36): 4–15. [Gromova O.A., Serov V.N., Torshin I.Yu. et al. A role of folic acid-containing vitamin-mineral complexes in prophylaxis of congenital heart diseases and neural tube defects. Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology. 2015; 4(36): 4–15. (in Russian)]
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Айламазян Э.К. и др. Применение фолиевой кислоты в акушерской практике. Обучающие программы ЮНЕСКО. М.; 2009. 57 с. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Ailamazyan E.K. et al. The use of folic acid in obstetric practice. UNESCO education programs. M.: 2009. 57 p. (in Russian)]
6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. и др. О новых тенденциях в нутрициальной поддержке беременности. Акушерство и гинекология. 2018; 1: 21–8. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. et al. New trends in nutritional support of pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2018; 1: 21–8. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2018.1.21-28

7. Мамедова Э.И. «За» и «против» фортификации продуктов питания фолиевой кислотой. *Международный студенческий вестник*. 2016; 4–3. URL: <https://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=16210> (дата обращения — 15.08.2020). [Mamedova E.I. Pros and cons of folic acid fortification of foods. *International Student Bulletin*. 2016; 4–3. URL: <https://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=16210> (Accessed August 15, 2020). (in Russian)]
8. Cantarella C.D., Ragusa D., Giammanco M. et al. Folate deficiency as predisposing factor for childhood leukaemia: a review of the literature. *Genes Nutr*. 2017; 12: 14. DOI: 10.1186/s12263-017-0560-8
9. Muggli E.E., Halliday J.L. Folic acid and risk of twinning: a systematic review of the recent literature, July 1994 to July 2006. *Med. J. Aust*. 2007; 186(5): 243–8.
10. Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacok*. 2010; 49(8): 535–48. DOI: 10.2165/11532990-000000000-00000
11. Сницаренко Е.Н., Яковец С.М. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2016; 2(16): 12–20. [Snitsarenko E.N., Yakovets S.M. The clinical aspects of hyperhomocysteinemia. *Medical and Biological Problems of Life Activity*. 2016; 2(16): 12–20. (in Russian)]
12. Карева Е.Н., Зорина Л.А., Судницына М.В. Тетрагидрофолат: роль в прегравидарной подготовке и ведении беременности. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7(2): 59–63. [Kareva E.N., Zorina L.A., Sudnitsyna M.V. Tetrahydrofolate: role in periconceptional supplementation and prenatal care. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019; 7(2): 59–63. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-12007
13. Castaño E., Piñuñuri R., Hirsch S. et al. Folate and pregnancy, current concepts: it is required folic acid supplementation? *Rev. Chil. Pediatr*. 2017; 88(2): 199–206. DOI: 10.4067/S0370-41062017000200001
14. Blom H.J., Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2011; 34(1): 75–81. DOI: 10.1007/s10545-010-9177-4
15. Clarke R., Bennett D. Folate and prevention of neural tube defects. *BMJ*. 2014; 349: g4810. DOI: 10.1136/bmj.g4810
16. Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В. Клиническая и молекулярная фармакология фолиевой кислоты. Фолаты для беременных — все точки над «i». *Клиническая фармакология и фармакоэкономика*. 2010; 3(1): 38–9. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Rudakov K.V. The clinical and molecular pharmacology of folic acid. *Folates for pregnant women: dotted i's and crossed t's*. *Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics*. 2010; 3(1): 38–9. (in Russian)]
17. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю. и др. Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период, во время беременности и в период лактации. *Рус. мед. журн*. 2014; 22(1): 27–34. [Gromova O.A., Limanova O.A., Torshin I.Yu. et al. The dose-dependence of the protective effects of folic acid in pre-conception care and during pregnancy and lactation. *Russian Medical Journal*. 2014; 22(1): 27–34. (in Russian)]
18. Khoshnood B., Loane M., de Walle H. et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ*. 2015; 351: h5949. DOI: 10.1136/bmj.h5949
19. Ткаченко Л.В., Хомич Е.А. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе. *Медицинский алфавит*. 2016; 3(27): 14–19. [Tkachenko L.V., Khomich E.A. Characteristics of pregravid preparation in women with non-developing pregnancy in anamnesis. *Medical Alphabet*. 2016; 3(27): 14–19. (in Russian)]
20. Бицадзе В.О., Самбурова Н.В., Макацария Н.А. и др. Фолат-дефицитные состояния в акушерской практике и проблема их коррекции. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 10(1): 38–48. [Bitsadze V.O., Samburova N.V., Makatsariya N.A. et al. Folate deficiency in obstetrics and the problem of its correction. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2016; 10(1): 38–48. (in Russian)]. DOI: 10.17749/2313-7347.2015.10.1.038-048
21. Wen S.W., Chen X.K., Rodger M. et al. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2008; 198(1): 45.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.06.067
22. Yang J., Xie R.H., Krewski D. et al. Exposure to trimethoprim/sulfamethoxazole but not other FDA category C and D anti-infectives is associated with increased risks of preterm birth and low birth weight. *Int. J. Infect. Dis*. 2011; 15(5): e336–41. DOI: 10.1016/j.ijid.2011.01.007
23. Кузнецова И.В. Роль прекоцепционной эндотелиальной дисфункции в развитии акушерских осложнений. *Медицинский алфавит*. 2019; 1(1): 53–8. [Kuznetsova I.V. Role of preconception endothelial dysfunction in development of obstetric complications. *Medical Alphabet*. 2019; 1(1): 53–8. (in Russian)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-53-58
24. Ших Е.В., Махова А.А. Преимущества проведения коррекции фолатного статуса с использованием витаминно-минерального комплекса, содержащего метафолин. *Трудный пациент*. 2013; 11(8–9): 26–31. [Shikh E.V., Makhova A.A. Benefits of folate status correction using metafolin-contained vitamin-mineral complex. *Difficult Patient*. 2013; 11(8–9): 26–31. (in Russian)] ■

Поступила / Received: 21.08.2020

Принята к публикации / Accepted: 28.09.2020