



Конорев М.Р.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Роль фолиевой кислоты при планировании и в период беременности

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 07.04.2022

Принята: 14.05.2022

Контакты: mkonorev@yandex.ru

Резюме

Статья посвящена роли фолиевой, или птероилглутаминовой, кислоты (витамина В₉) в период прекоцепции и беременности. Фолиевая кислота участвует в пуриновом обмене, который и определяет нормальное развитие эмбриона. Тератогенный эффект при дефиците витамина В₉ проявляется в нарушении развития нервной трубки. Показано, что последствия дефицита фолиевой кислоты в период беременности проявляются в нарушении физического (замедление роста у детей) и психического развития новорожденных, а также в снижении устойчивости к инфекционным заболеваниям. Витамин В₉ также играет важную роль в профилактике возникновения дефектов развития нервной трубки. В связи с большой протективной ролью фолиевой кислоты для формирования здорового генофонда человека является актуальным назначение фолиевой кислоты перед зачатием и в первые 28 дней беременности, когда отмечается наиболее низкое содержание витамина В₉ в организме женщины. Рекомендуемая суточная доза фолиевой кислоты в период прекоцепции, беременности и лактации составляет 400 мкг в день.

На фармацевтическом рынке Республики Беларусь находится лекарственный препарат, содержащий в таблетизированной форме 0,4 мг фолиевой кислоты, производства ОАО «БЗМП». Фолиевая кислота 0,4 мг (BORIMED) – единственный на рынке Беларуси монопрепарат безрецептурного отпуска, рекомендованный ВОЗ в дозе 0,4 мг/сутки в период прекоцепции и во время беременности в качестве первичной профилактики врожденных пороков развития нервной трубки новорожденных.

Ключевые слова: фолиевая кислота, прекоцепция, беременность



Konorev M.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

The Role of Folic Acid in Planning and during Pregnancy

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 07.04.2022

Accepted: 14.05.2022

Contacts: mkonorev@yandex.ru

Abstract

The article is devoted to the role of folic or pteroylglutamic acid (vitamin B₉) during preconception and pregnancy. Folic acid is involved in purine metabolism, which determines the normal development of the embryo. The teratogenic effect, with a deficiency of vitamin B₉, is manifested in a violation of the development of the neural tube. It has been shown that the consequences of folic acid deficiency during pregnancy are manifested in a violation of the physical (growth retardation in children) and mental development of newborns, as well as in a decrease in resistance to infectious diseases. Vitamin B₉ also plays an important role in the prevention of neural tube defects. In connection with the large protective role of folic acid for the formation of a healthy human gene pool, it is important to prescribe folic acid before conception and in the first 28 days of pregnancy, when the lowest content of vitamin B₉ in a woman's body is noted. The recommended daily dose of folic acid is 400 mcg/day during preconception, pregnancy and lactation.

On the pharmaceutical market of the Republic of Belarus there is a medicinal product containing 0.4 mg of folic acid in tablet form, manufactured by BORIMED. Folic acid 0.4 mg (BORIMED) is the only non-prescription single monodrug on the market of the Republic of Belarus recommended by WHO at a dose of 0.4 mg/day during preconception and pregnancy as a primary prevention of congenital neural tube defects in newborns.

Keywords: folic acid, preconception, pregnancy

■ ВВЕДЕНИЕ

Название фолиевой кислоты происходит от латинского слова *folium*, что означает «лист». Фолиевая кислота, также известная как витамин B₉, представляет собой форму синтетически полученного водорастворимого витамина, который содержится в обогащенных пищевых продуктах и пищевых добавках. Фолиевая кислота естественным образом поступает из пищи, особенно из темно-зеленых листовых овощей [1]. Человек не способен синтезировать фолиевую кислоту *de novo*, поэтому ежедневная потребность в фолиевой кислоте удовлетворяется за счет потребления пищи, богатой этим витамином [2]. Фолат и биологически активная фолиевая кислота, которая превращается в дигидрофолиевую кислоту в печени, необходимы для удовлетворения потребностей функционирования человеческого организма. Фолиевая кислота используется для синтеза, восстановления и метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [2], поэтому она особенно важна во время беременности и в детском возрасте для непрерывного деления и роста клеток [1].

Дефицит фолиевой кислоты может вызвать множество нежелательных проблем со здоровьем, хотя серьезный дефицит наблюдается только через несколько месяцев после истощения пищевого рациона, когда запасы фолиевой кислоты истощаются. Распространенными нежелательными проблемами со здоровьем из-за дефицита фолиевой кислоты являются макроцитарная анемия, слабость и спутанность сознания, нарушение памяти, одышка, периферическая невропатия, осложнения беременности и депрессия [2, 3].

В данном обзоре обсуждается самая последняя информация о роли фолиевой кислоты при планировании и в период беременности.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Большинство статей, включенных в этот обзор, были опубликованы в период с 2000 по 2022 г. и посвящены недавним обновленным данным, основанным на фактических результатах и метаанализах взаимосвязей фолата / фолиевой кислоты и развития плода.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фолиевая кислота, витамин B₉

Фолиевая кислота также известна как фолат, фолацин, витамин B₉, витамин M, фолвит, ацифоллик, фолцидин, антианемический витамин, витамин B_{9c} – фактор роста цыплят (индекс «с» от англ. chicken – «цыпленок»), а с научной точки зрения – как птероилглутаминовая кислота [4]. Впервые она была обнаружена Люси Уиллс, патологоанатомом-консультантом в Королевской бесплатной больнице в Лондоне, благодаря ее работе, что привело к коррекции макроцитарной анемии беременных у работниц текстильной промышленности в Бомбее [5, 6]. В 1941 г. фолиевая кислота была впервые выделена из шпината, отсюда и ее название folium («лист») [7], впоследствии синтезирована в чистой кристаллической форме в 1943 г. (Stokstad) и в 1945 г. (Angier) [8]. Синтезированная фолиевая кислота, таким образом, структурно отличается от фолиевой кислоты, так как она содержит дополнительные остатки глутамата (полиглутаматы), восстановленные до ди- или тетрагидроформ с добавлением углеродного звена, т. е. метила (-CH₃), формила-CHO, метилена-CH₂, метенила-CH₄, которые присоединены либо к № 5, либо к № 10 атомам азота [5]. С момента своего синтеза фолиевая кислота использовалась для лечения мегалобластной анемии [9, 10].

Источники

Хотя термины «фолиевая кислота» и «фолат» используются взаимозаменяемо, метаболические эффекты могут немного различаться. Фолиевая кислота, содержащаяся в пищевых добавках и обогащенных пищевых продуктах, представляет собой синтетическую форму фолата. Фолат содержится в природе, в основном в растениях [1]. Фолат содержится в растениях и овощах, таких как темная листовая зелень, брокколи, спаржа, цитрусовые (апельсины, грейпфруты), клубника, бобы, авокадо, горох и чечевица, брюссельская капуста, орехи и семена, цветная капуста, свекла, кукуруза, сельдерей, морковь и кабачки [11]. Фолат также содержится в мясных продуктах, включая курицу, индейку, баранину, говядину и свиную печень. Фолиевую кислоту, с другой стороны, можно найти в обогащенных продуктах, таких как крупы,



макароны, мука и хлеб. Добавки фолиевой кислоты продаются без рецепта, обычно в форме таблеток [11]. Рекомендуемая суточная доза фолиевой кислоты составляет 180–400 мкг/день для подростков и взрослых, 400 мкг/день для кормящих женщин и при беременности.

Химическая структура и свойства фолиевой кислоты

Фолиевая кислота или фолат имеют молекулярную формулу $C_{19}H_{19}N_7O_6$ и молекулярную массу 441,39746 г/моль [4]. Фолиевая кислота представляет собой желтый или желтовато-оранжевый кристаллический порошок, витамин В, который содержит птеридин, связанный с парааминобензойной кислотой метиленовым мостиком и связанный с глутаминовой кислотой пептидной связью. Очень мало растворим в воде и щелочных гидроксидах, а также в карбонатах, но нерастворим в спирте [4].

Метаболизм фолиевой кислоты

Предполагаемое содержание фолиевой кислоты в организме составляет от 10 до 30 мг. Нормальный уровень общего фолата в сыворотке составляет от 5 до 15 нг/мл, тогда как нормальный уровень в спинномозговой жидкости – от 16 до 21 нг/мл. Нормальный уровень фолиевой кислоты в эритроцитах колеблется от 175 до 316 нг/мл. Более высокий процент фолата – в печени, часть в крови и тканях. Уровни ниже 5 нг/мл фолата в сыворотке указывают на дефицит фолиевой кислоты, а мегалобластная анемия наблюдалась при уровне ниже 2 нг/мл [4, 12]. Пищевые фолаты в кишечнике после употребления в основном гидролизуются до формы моноглутамата и всасываются путем активного транспорта через слизистую оболочку тонкой кишки. Фолиевая кислота при употреблении в качестве добавки быстро всасывается, прежде всего в проксимальном отделе тонкого кишечника посредством пассивной диффузии. Затем моноглутамат восстанавливается до тетрагидрофолата (ТГФ) в печени и превращается либо в метильную, либо в формильную форму перед попаданием в кровоток. Фолиевая кислота обычно находится в кровотоке в виде 5-метилтетрагидрофолата [13, 14]. Концентрация фолата в эритроцитах иногда используется для измерения долгосрочного потребления фолиевой кислоты, особенно у пациентов с непостоянным потреблением фолиевой кислоты, а также у пациентов, у которых адекватным считается значение выше 140 нг/мл [14]. Гипергомоцистеинемия, или высокий уровень гомоцистеина в плазме, определяется как уровень выше 16 мкмоль/л, хотя также использовались более низкие значения от 12 до 14 мкмоль/л [15], что является показателем плохой конверсии гомоцистеина в метионин из-за дефекта 5-метилтетрагидрофолата [16]. Продукты метаболизма фолиевой кислоты обычно появляются в моче через 6 часов после приема внутрь, а полное выведение обычно происходит в течение 24 часов с меньшим остатком, обнаруживаемым в фекалиях. Фолиевая кислота также выделяется с грудным молоком [4].

Функция обмена фолиевой кислоты

Синтез и восстановление ДНК. Метаболизм фолиевой кислоты, который генерирует строительные блоки нуклеиновых кислот, важен для синтеза и восстановления ДНК. Дезоксиуридинмонофосфат (dUMP) за счет добавления метильной группы ферментом тимидилатсинтазой приводит к синтезу *de novo* дезокситимидинмонофосфата (dTMP) с последующим фосфорилированием до дезоксинуклеотидтрифосфата

(dNTP) и тимидинтрифосфата (dTTP). Тимидинтрифосфат (dTTP) является одной из четырех дезоксирибонуклеиновых кислот, необходимых для синтеза и восстановления ДНК. Дефицит фолиевой кислоты блокирует превращение dUMP в dTMP, что приводит к избытку дезоксиуридинтрифосфата (dUTP). Поскольку ДНК-полимеразы не могут различить dUTP и dTTP, существует вероятность неправильного включения урацила в ДНК вместо тимидина. С увеличением истощения тимидина из-за дефицита фолиевой кислоты постоянное неправильное включение урацила в ДНК в конечном итоге приведет к «бесполезной» или «катастрофической» репарации ДНК. Дестабилизация ДНК может привести к хромосомным aberrациям и потенциально злокачественной трансформации [17–21].

Превращение гомоцистеина в метионин. Второй важной реакцией метаболизма фолиевой кислоты является превращение гомоцистеина в метионин под действием 5-метилтетрагидрофолата (5-метил-ТГФ). Часть этого регенерированного метионина впоследствии превращается в фермент метионин-аденозилтрансферазу с образованием его активной формы S-аденозилметионина (SAM). S-аденозилметионин участвует в многочисленных типах реакций метилирования таких молекул, как липиды и пептиды. SAM вносит основной вклад в метилирование цитозина в ДНК. При дефиците фолиевой кислоты снижение метилирования цитозина в ДНК может привести к экспрессии проонкогена и потенциальной злокачественной трансформации [20–22].

Репликация клеток и выживание. Истощение фолиевой кислоты и последующее снижение синтеза ДНК и метилирования ДНК являются токсичными как для нормальных, так и для злокачественных клеток, поскольку метаболизм фолиевой кислоты является фундаментальным как для раковых, так и для нормальных клеток. Дефицит фолиевой кислоты из-за недостаточного количества тимидина может привести к повреждению ДНК, а также к гипометилированию ДНК из-за снижения уровня S-аденозилметионина. По иронии судьбы из-за важности метаболизма фолиевой кислоты для репликации и выживания клеток ингибирование метаболизма фолиевой кислоты было показано как успешный механизм уничтожения злокачественных клеток и поэтому было испытано в качестве противоопухолевого терапевтического средства. Аминоптерин является аналогом фолиевой кислоты (4-аминофолиевой кислоты), который ингибирует дигидрофолатредуктазу, тем самым предотвращая восстановление фолиевой и дигидрофолиевой кислот до тетрагидрофолата (ТГФ). Метотрексат (MTX) является еще одним аналогом фолиевой кислоты, который используется для прямого ингибирования дигидрофолатредуктазы и ингибирования тимидилатсинтазы. Другие структурные аналоги фолиевой кислоты, используемые в химиотерапии рака, включают триметрексат, перметрексед и ралтитрексед [23, 24].

Прекоцепция и беременность. Почему так важно сохранять достаточное количество фолиевой кислоты в организме женщины в период беременности? В этот период резко увеличивается потребность в витамине B₉. Фолиевая кислота участвует в пуриновом обмене, который и определяет нормальное развитие эмбриона [25]. При сохранении адекватного уровня витамина B₉ в организме женщины в период беременности происходит полноценное формирование нервной системы плода. Закладка нервной трубки начинается на 18-й день после зачатия, интенсивное деление мозговых клеток плода происходит с 3-й недели внутриутробного развития [26, 27], закрытие нервной трубки осуществляется на 4-й неделе эмбриогенеза.



При дефиците фолиевой кислоты во время беременности увеличивается частота врожденных пороков развития плода, болезни Дауна, других серьезных нарушений со стороны ЦНС [28]. С другой стороны, недостаток витамина B_9 приводит к преждевременным родам, преждевременному отделению плаценты, а также увеличивает частоту послеродовых кровотечений.

Тератогенный эффект при дефиците витамина B_9 проявляется в нарушении развития нервной трубки (в оболочке спинного мозга остается отверстие) и анэнцефалии, которая характеризуется неполным развитием головного и спинного мозга эмбриона, в ряде случаев выявляется частичное или даже полное отсутствие головного мозга [29, 30].

Последствия дефицита витамина B_9 в период беременности проявляются в нарушении физического (замедление роста у детей) и психического развития новорожденных, а также в снижении устойчивости к инфекционным заболеваниям [31–33].

Дефицит витамина B_9 (фолиевой кислоты) во время беременности приводит в первую очередь к недоразвитию нервной трубки у плода. Частота обнаружения дефектов нервной трубки и смертности, связанной с данной врожденной патологией у новорожденных, имеет различия по странам мира. Частота встречаемости врожденного дефекта нервной трубки составляет в среднем 1–5 на 1000 новорожденных. Например, в США выявляют 1 случай дефекта нервной трубки на 1000 беременностей (0,1%) в год. Ежегодно из-за нарушений развития ЦНС плода в США прерываются около 4000 беременностей. Основные причины прерывания беременности: самопроизвольный выкидыш и искусственный аборт. В Российской Федерации частота обнаружения дефектов нервной трубки выше, по сравнению с США, в 4,5 раза (0,45% в год). Смертность, связанная с дефектом нервной трубки, составляет ≈ 300 новорожденных в год (2% общей детской смертности) [34]. Дефицит фолиевой кислоты во время беременности замедляет формирование основных типов электроэнцефалограммы у детей раннего детского возраста [35].

Kirke P.N. et al. установили достоверно низкий уровень фолатов в плазме крови и эритроцитах у женщин, имеющих детей с нарушением развития нервной трубки, по сравнению с женщинами, у которых родились дети, не имеющие отклонений в своем развитии [26].

В другом исследовании в Китае изучили женщин с первой беременностью, некурящих, в возрасте 21–34 лет. Первая группа включала 49 женщин, у которых произошел спонтанный аборт в период первых 100 дней к моменту начала исследования. Вторую группу составляли 409 женщин, у которых родился живой ребенок. На основании полученных данных установлено, что риск спонтанного аборта возрастает в 4 раза у женщин с низким уровнем витамина B_6 и B_9 в организме [36].

Определенную часть генетически связанных дефектов развития нервной трубки плода объясняют нарушением обмена гомоцистеина, который, накапливаясь в организме, становится токсичен для нервной ткани. В этом случае отмечается снижение активности гомоцистеинметилтрансферазы, на которую и оказывает существенное влияние витамин B_9 . Повышение поступления в организм фолиевой кислоты способствует компенсации пониженной активности гомоцистеинметилтрансферазы [37, 38].

Фолиевая кислота также играет важную роль в профилактике возникновения дефектов развития нервной трубки. В этом случае является актуальным назначение

витамина В_с перед зачатием и в первые 28 дней беременности, когда отмечается наиболее низкое содержание фолиевой кислоты в организме женщины. Установлено, что женщины, у которых произошло зачатие сразу после прекращения приема оральных контрацептивов, достоверно чаще имели дефекты нервной трубки у детей при рождении [39]. Также выявлена прямая взаимосвязь между уровнем витамина В_с в организме матери и массой тела новорожденного. На основании полученных данных сделан вывод о том, что у женщин с дефицитом фолиевой кислоты перед зачатием и в период беременности возрастает риск рождения ребенка с низкой массой тела и недостатком витамина В_с в организме.

Итогом данных исследований послужил разработанный метод прекоцепционного (прекоцепция – подготовка к беременности) назначения витамина В_с в целях профилактики врожденных пороков развития нервной системы у плода [27].

В конце 90-х годов XX века в ряде мультицентровых исследований установлено, что употребление поливитаминных комплексов с высоким содержанием фолиевой кислоты женщинами в период с 2 месяцев до зачатия до 3 месяцев беременности достоверно снижало частоту врожденных аномалий развития нервной системы у плода [28]. При приеме витамина В_с до зачатия риск мертворождения, связанного с ДНТ, снижался на 41% [40]. Исходя из полученных данных, для снижения риска повторных ДНТ у женщин с предыдущей беременностью, связанной с нарушением эмбриогенеза центральной нервной трубки, предложено проводить целевое консультирование с рекомендацией обязательного приема поливитаминных комплексов с высоким содержанием фолиевой кислоты [41].

В дальнейшем различные РКИ подтвердили, что прием 400 мкг фолиевой кислоты в период прекоцепции у женщин достоверно уменьшает риск развития ДНТ [42–44]. Так, по результатам многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования установлено, что риск развития повторных нарушений эмбриогенеза центральной нервной трубки снижается на 60–72% при приеме высоких доз витамина В_с в период прекоцепции и во время беременности [43, 45, 46].

Причины отрицательного баланса фолиевой кислоты во время беременности следующие: интенсивная утилизация витамина В_с, связанная с развитием плода, ростом матки и плаценты, а также постоянно увеличивающийся эритропоэз в гемопоэтических органах женщины. Таким образом, происходит быстрое уменьшение содержания фолиевой кислоты в организме женщины [47], а скрытый дефицит витамина В_с отмечается у 4–33% беременных. При дефиците фолиевой кислоты происходит нарушение созревания эритроцитов и миелоцитов с последующим развитием анемии и лейкопении [48, 49].

Первичная профилактика врожденных пороков развития нервной трубки проводится в трех направлениях.

Первое направление – это диета, в состав которой входят продукты, содержащие фолиевую кислоту. К ним относятся продукты растительного происхождения (лиственные темно-зеленые свежие овощи: салат, шпинат; помидоры, морковь, свекла, капуста брокколи и др.; авокадо, черная смородина, земляника лесная, дрожжи) и животного происхождения (печень, почки, яйцо, сыр). Определенная часть фолиевой кислоты (витамин В_с) также синтезируется нормальной микрофлорой кишечника. Следует отметить, что суточная потребность в витамине В_с в период зачатия составляет 0,7 мг, а суточное усвоение его из пищи в 3 раза меньше и составляет 0,2 мг [50].



Второе направление – обогащение фолатами продуктов питания. С сентября 2003 г. в Российской Федерации принято постановление о необходимости дополнительной витаминизации пищевых продуктов ежедневного употребления (Постановление МЗ РФ от 16 сентября 2003 г. № 148). С января 1998 г. FDA (Food and Drug Administration) США требует, чтобы все обогащенные зерновые изделия содержали 140 мкг фолиевой кислоты в 100 г [51].

В 2000 г. Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy (Великобритания) принято решение о необходимости добавления фолиевой кислоты в муку (240 мг на 100 г) для профилактики фолат-зависимых пороков развития [52].

Третье направление – назначение фолиевой кислоты в период преконцепции и во время беременности. На сегодняшний день данный метод индивидуальной профилактики считается наиболее эффективным. Для этих целей следует использовать препарат, содержащий не менее 0,4 мг фолиевой кислоты в суточной дозе. Доза основывается на кокрейновском обзоре, в котором установлено, что высокие дозы добавок фолиевой кислоты (не менее 0,4 мг в сутки) могут снизить риск низкой массы тела при рождении ребенка [53]. Так, при удвоении потребления фолиевой кислоты наблюдалось увеличение массы тела при рождении на 2%.

В РФ витамин B₉ введен в обязательный протокол при подготовке к беременности у женщин старше 35 лет, в период подготовки к беременности у женщин репродуктивного возраста, имеющих в анамнезе рождение детей с патологией ЦНС, а также при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению [39, 54]. В Великобритании с 1995 г. молодым женщинам в период преконцепции рекомендовано принимать 400 мкг фолиевой кислоты. За последующие 3 года прием витамина B₉ женщинами данной группы позволил уменьшить частоту нарушения эмбриогенеза нервной трубки на 181 случай. Это связано с тем фактом, что фолиевая кислота устраняет генетически обусловленные дефекты метаболизма фолатов. Следует также отметить, что в генезе нарушения эмбриогенеза нервной трубки играют роль и другие факторы, кроме витамина B₉, но в трети случаев ДНТ предотвращается именно приемом фолиевой кислоты [44]. Согласно рекомендациям Department of Neurology, Hospital de Santa Maria, Lisbon (Португалия), для профилактики развития у женщин, страдающих эпилепсией, приступов эпилепсии во время беременности и кормления грудью, уменьшения тератогенного эффекта антиэпилептической терапии, а также кровотечений у новорожденных необходимо назначение фолиевой кислоты в период преконцепции [55].

Проведено проспективное исследование беременных женщин в рамках когорты Norwegian Mother and Child Cohort Study, которая включала 22 500 женщин [56]. В течение 3 лет (2000–2003 гг.) анализировалась частота дополнительного приема витамина B₉ за период от 2 месяцев до начала беременности до 8-го месяца беременности. В обследуемой когорте частота дополнительного приема витамина B₉ увеличилась с 11,8% за два месяца до беременности до 46,9% к концу третьего месяца беременности, затем произошло уменьшение приема фолиевой кислоты до 26,0% к восьмому месяцу беременности. Установлено что из 16 116 женщин (71,6%), принимающих фолиевую кислоту до или в течение беременности, 72,4% начали прием витамина B₉ после того, как забеременели. 10,0% женщин принимали фолиевую кислоту в период, включавший первый месяц перед беременностью и весь первый триместр беременности. Эти женщины, как и их мужья, имели более высокий

уровень образования, беременность была запланированной, в анамнезе у данной группы женщин отмечалось лечение от бесплодия или лечение различных хронических заболеваний. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что большинство женщин начинали принимать фолиевую кислоту слишком поздно для предотвращения нарушения эмбриогенеза нервной трубки. Таким образом доказана и обоснована целесообразность и необходимость использования фолиевой кислоты в периконцепционный период для планирующих беременность.

В ряде стран мира разработаны программы повышения эффективности приема фолиевой кислоты в период прекоцепции и беременности, которые рассматриваются с точки зрения демографической и социально-экономической проблемы [56]. Результаты клинических исследований в России, Венгрии, Великобритании, Франции, США и других странах показали, что ежедневное употребление фолиевой кислоты или поливитаминных комплексов, содержащих 0,4–0,8 мг фолиевой кислоты, в период прекоцепции и в первые месяцы беременности снижает риск рождения детей с дефектом головного и спинного мозга и другими пороками развития [57]. В Республике Беларусь применение фолиевой кислоты в дозе 0,4 мг/сутки предусмотрено клиническим протоколом № 17 от 19.02.2018 «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии». Согласно данному протоколу женщины с момента планирования беременности и до 12 недель беременности должны принимать витамин B_9 (B_{12}) 0,4 мг в сутки.

На фармацевтическом рынке Республики Беларусь присутствует лекарственный препарат, содержащий 0,4 мг фолиевой кислоты, производства ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов». Фолиевая кислота (Folicacid, BORIMED) входит в перечень основных лекарственных средств Республики Беларусь, перечень лекарственных средств белорусского (российского) производства, обязательных для наличия в аптеках всех форм собственности, осуществляющих реализацию ЛС [58, 59]. Фолиевая кислота 0,4 мг (BORIMED) – единственный на рынке Беларуси монопрепарат безрецептурного отпуска, рекомендованный ВОЗ в дозе 0,4 мг/сутки в период прекоцепции и во время беременности в качестве первичной профилактики врожденных пороков развития нервной трубки новорожденных [60].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В период беременности резко увеличивается потребность в фолиевой кислоте. Витамин B_9 (B_{12} , фолиевая кислота) участвует в пуриновом обмене, который и определяет нормальное развитие эмбриона. При сохранении адекватного уровня витамина B_9 в организме женщины в период беременности происходит полноценное формирование нервной системы плода. Дефицит фолиевой кислоты во время беременности приводит в первую очередь к недоразвитию нервной трубки у плода.

Фолиевая кислота также играет важную роль в профилактике возникновения дефектов развития нервной трубки. В этом случае является актуальным назначение витамина B_9 перед зачатием и в первые 28 дней беременности, когда отмечается наиболее низкое содержание фолиевой кислоты в организме женщины.

Разработан метод прекоцепционного (прекоцепция – подготовка к беременности) назначения витамина B_9 в целях профилактики врожденных пороков развития нервной системы у плода. Рекомендуемая ВОЗ суточная доза фолиевой кислоты составляет 400 мкг в день в период прекоцепции, беременности и лактации.



В Республике Беларусь применение фолиевой кислоты в дозе 0,4 мг/сутки предусмотрено клиническим протоколом № 17 от 19.02.2018 «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии». Согласно данному протоколу женщины с момента планирования беременности и до 12 недель беременности должны принимать витамин В₉ (В₉) 0,4 мг в сутки.

Фолиевая кислота 0,4 мг производства ОАО «БЗМП» (BORIMED) – единственный на рынке Республики Беларусь монопрепарат безрецептурного отпуска, рекомендованный ВОЗ в дозе 0,4 мг/сутки в период преконцепции и во время беременности в качестве первичной профилактики врожденных пороков развития нервной трубки новорожденных.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. US National Institutes of Health. *Dietary supplement fact sheet. Folate. Health Information. Office of Dietary Supplements*. 2014. Available at: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional>» <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional> (accessed 27.02.2022).
2. Weinstein S.J. Null association between prostate cancer and serum folate, vitamin B(6), vitamin B(12), and homocysteine. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2003;12(11), Pt. 1:1271–1272.
3. Botez M.I. Folate deficiency and neurological disorders in adults. *Med. Hypotheses*. 1976;2(4):135–140.
4. Pubchem. 2014. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>» <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (accessed 28.02.2022).
5. Hoffbrand A.V., Weir D.G. The history of folic acid. *Br. J. Haem.* 2001;113(3):579–89.
6. Wills L. Treatment of "pernicious anaemia of pregnancy" and "tropical anaemia" with special reference to yeast extract as curative agent. *Brit. Med. J.* 1931;1(3676):1059–1064.
7. Mitchell H.K., Snell E.E., Williams R.J. The concentration of folic acid. *J. Amer. Chem. Soc.* 1941;63:2284.
8. Angier R.B. Synthesis of a compound identical with the L. casei factor isolated from liver. *Science*. 1945;102(2644):227–228.
9. Hanes E.M. Diagnostic criteria and resistance to therapy in the sprue syndrome. *Am. J. Med. Sci.* 1942;204(3):436–443.
10. Davidson L.S.P., Girdwood R.H., Innes E.M. Folic acid in the treatment of sprue syndrome. *Lancet*. 1947;i:511–515.
11. *Canadian Nutrient File (Dietitian of Canada)*. 2010. Available at: www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/fiche-nutri-data/index-eng.php» www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/fiche-nutri-data/index-eng.php (accessed 28.02.2022).
12. Carmel R. Folic acid. *Modern nutrition in health and disease*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:470–481.
13. Bailey L.B. 3rd, Gregory J.F. Folate. *Present Knowledge in Nutrition*. Washington DC: International Life Sciences Institute, 2006:278–301.
14. Yetley E.A. Biomarkers of folate status in NHANES: a roundtable summary. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94(1):303–312.
15. Institute of Medicine Food and Nutrition Board. *Dietary reference intakes: thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline*. Washington, DC: National Academy Press, 1998.
16. Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B-12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94(2):666–672.
17. Duthie S. Folic acid deficiency and cancer: mechanisms of DNA instability. *Br. Med. Bull.* 1999;55(3):578–592.
18. Lindahl T. DNA N-glycosidases: properties of uracil-DNA glycosidase from *Escherichia coli*. *J. Biol. Chem.* 1977;252(10):3286–3294.
19. Goulian M., Bleile B., Tseng B. Methotrexate-induced misincorporation of uracil in DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1980;77(4):1956–1960.
20. Reidy J.A. Folate and deoxyuridine sensitive chromatid breakage may result from DNA repair during G2. *Mutat. Res.* 1987;192(3):217–219.
21. Reidy J.A. Role of deoxyuridine incorporation and DNA repair in the expression of human chromosomal fragile sites. *Mutat. Res.* 1988;200(1–2):215–220.
22. Fang J.Y. Studies on the hypomethylation of c-myc, cHa-ras oncogenes and histopathological changes in human gastric carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996;11:1079–1082.
23. Feinberg A.P., Vogelstein B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature*. 1983;301:89–92.
24. Ghoshal A.K., Farber E. The induction of liver cancer by dietary deficiency of choline and methionine without added carcinogens. *Cancer Res.* 1984;5(10):1367–1370.
25. Shiffman F.Dzh. *Blood pathophysiology*. M.: Binom, 2001:448.
26. Kirke P.N. Methylene tetrahydrofolate reductase mutation and neural tube defects. *Lancet*. 1996;248(9033):1037–1038.
27. Lucas A. A programming by early nutrition in man. *The childhood environment and adult disease*. Ciba Foundation Symposium 156. Chichester John Wiley, 1991:38–50.
28. Fofanova I. The role of vitamins and trace elements in maintaining reproductive health. *Consilium medicum*. 2005;7(4):244–249.
29. EUROCAT Working Group. Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal. *J. Epid. Commun. Health.* 1991;45:52–58.
30. Elwood M., Little J., Elwood J.H. *Epidemiology and control of the neural tube defects*. Oxford: Oxford University Press, 1992.
31. Berezov T., Korovkin B. *Biological chemistry*. M.: Medicina, 1990:528.
32. Liflyandskij V., Zakrevskij V., Andronov M. *Medicinal properties of food products*. M.: Terra, 1999:544.
33. Pilat T., Ivanov A. *Biologically active food additives (theory, production, application)*. M.: Avvalon, 2002:710.
34. Gromova O. The effect of cinnarizine and alvitil on cerebral blood flow and higher nervous activity in a model of chronic cerebral ischemia. *Journal of neurol. and psych.* 2000;1:52–53.
35. Ramakrishna T. Vitamins and brain development. *Physiol. Res.* 1999;48(3):175–187.

36. Ronnenberg A.G. Preconception folate and vitamin B (Suppl. 6) status and clinical spontaneous abortion in Chinese women. *Obstet. Gynecol.* 2002;100(1):107–113.
37. Fowler B. Disorders of homocysteine metabolism. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1997;20:270–285.
38. Hages M., Thorand B., Prinz-Langenohl R. Praevention von Neuralrohrdefekten (NRD) durchperikonzeptionelle Folsaeuregaben. Eine Darstellung des aktuellen Forschungsstandes. *Geburtsh u Frauenheilk.* 1996;56:59–65.
39. Gromova O. Vitamins and minerals in pregnant and lactating women. Priority national project «Health». UNESCO training programs. M., 2007:140.
40. Imdad A., Yakoob M.Y., Bhutta Z.A. The effect of folic acid, protein energy and multiple micronutrient supplements in pregnancy on stillbirths. *BMC Public Health.* 2011;11(3):4.
41. Grosse S.D., Grosse S.D., Collins J.S. Folic acid supplementation and neural tube defect recurrence prevention. *Birth. Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2007;79(11):737–742.
42. Ahmina N. *Antennal formation of children's health. MEDpress-inform.*, 2005:208.
43. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council vitamin study. *Lancet.* 1991;338:131–137.
44. *Report of the Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy. Folic acid and the prevention of disease.* London: The Stationery Office, 2000.
45. Czeizel A.E. Prevention of Developmental Abnormalities with Particular Emphasis of Primary Prevention. *Cytol. Genet.* 2002;36(5):58–72.
46. Czeizel A.E., Dobo M., Vargha P. Hungarian cohort-controlled trial of periconceptual multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2004;70(11):853–861.
47. Podzolkova N. Experience of using the complex preparation Elevit Pronatal in pregnant women with thyroid diseases. *Consilium medicum. Gynecology.* 2004;6(3):147–150.
48. Shekhtman M. Iron deficiency anemia and pregnancy. *Consilium medicum.* 2004;6(4):204–210.
49. Shekhtman M., Nikonov A. Iron deficiency anemia in pregnant women and treatment. *Consilium medicum.* 2000;2(5):156–160.
50. *Prevention of congenital malformations in the fetus and newborn (manual for doctors).* M.: RF, GBUZ MO MONIAG, 2001.
51. United States Department Health and Human Services, Food and Drug Administration. Food standards: amendments of the standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. *Federal Register.* 1996;61:8781–8807.
52. *Report of the Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy. Folic acid and the prevention of disease.* London: The Stationery Office, 2000.
53. Charles D.H. Folic acid supplements in pregnancy and birth outcome: re-analysis of a large randomised controlled trial and update of Cochrane review. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2005;19(2):112–124.
54. Rebrov V., Gromova O. *Vitamins and trace elements. M.: ALEV-V,* 2003:670.
55. Pimentel J. Current issues on epileptic women. Review. *Curr. Pharm. Des.* 2000;6(8):865–872.
56. Nilsen R.M. Patterns and predictors of folic acid supplement use among pregnant women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;84(5):1134–1141.
57. Pekarev O. Results of using Elevit Pronatal in pregnant women. *Consilium medicum.* 2006;8(1):46–49.
58. UE "Center of expertise and testing in healthcare". *State Register of Medicines of the Republic of Belarus.* Available at: https://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv (accessed 28.02.2022).
59. On the establishment of the list of essential medicines: Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated July 16, 2007 No. 65 with amendments and additions. Dated November 18, 2020 No. 106. National Register of Legal Acts No. 8/36087 dated 11/30/2020
60. *Tabletka.by.* Available at: <https://tabletka.by/> (accessed 01.03.2022).