

ОБЗОРЫ

УДК 618.2:577.164.17

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2022.1.68>**М. Р. Конорев**

РОЛЬ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ И В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

Статья посвящена роли фолиевой, или птероилглутаминовой, кислоты (витамина Вс) в период прекоцепции и беременности. Фолиевая кислота участвует в пуриновом обмене, который определяет нормальное развитие эмбриона. Тератогенный эффект при дефиците витамина Вс 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 Вс 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 Вс в организме женщины. Рекомендуемая суточная доза фолиевой кислоты в период прекоцепции, беременности и лактации составляет 400 мкг в день.

На фармацевтическом рынке Республики Беларусь присутствует лекарственный препарат, содержащий в таблетированной форме 0,4 мг фолиевой кислоты, производства ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов». Фолиевая кислота 0,4 мг (BORIMED) – единственный на рынке Республики Беларусь монопрепарат безрецептурного отпуска из рекомендованных 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.

ВВЕДЕНИЕ

Название фолиевой кислоты происходит от латинского слова *folium*, что означает лист. Фолиевая кислота, также известная как витамин Вс, представляет собой форму синтетически полученного водорастворимого витамина, который содержится в обогащенных пищевых продуктах и биологически активных добавках (БАД) к пище. Фолиевая кислота естественным образом поступает из пищи, особенно из темно-зеленых листовых овощей [1]. Организм человека 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 существенно снижаются. Распространенными нежелательными проблемами со здоровьем из-за дефицита фолиевой кислоты являются макрочитарная анемия, слабость и спутанность сознания, нарушение памяти, одыш-

Публикуется на правах рекламы

ка, периферическая невропатия, осложнения беременности и депрессия [2, 3].

В этом обзоре обсуждается новейшая 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 год и посвящены недавним, обновленным данным, основанным на фактических результатах и метаанализах взаимосвязей фолата/фолиевой кислоты и развития плода. В работе использовали методы анализа, группировки, синтеза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фолиевая кислота, витамин В₉

Фолиевая кислота также известна как фолат, фолацин, витамин В₉, витамин М, фолвит, ацифоллик, фолцидин, антианемический витамин, витамин В₉ – 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, 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), формил-СНО, метилен=CH₂, метенил=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, их метаболические эффекты могут немного различаться. Фолиевая кислота, содержащаяся в БАД к пище и обогащенных пище-

вых продуктах, представляет собой синтетическую форму фолата. Фолат содержится в природе в основном в растениях, 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 [1, 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. БАД к пище с фолиевой кислотой 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, имеет молекулярную формулу C₁₉H₁₉N₇O₆ 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 с глутаминовой кислотой пептидной связью. Очень мало растворим в воде, щелочных гидроксидах, карбонатах и 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 хранится в печени, часть находится 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 вса-

сывается, прежде всего, в проксимальном отделе тонкого кишечника посредством пассивной диффузии. Затем моноглутамат восстанавливается до тетрагидрофолата (ТГФ) в печени и перед попаданием в кровоток превращается либо в метильную, либо в формильную форму. 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 тех пациентов, где адекватным считается значение выше 140 нг/мл [14]. Гипергомоцистеинемия, или высокий уровень гомотеистеина 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 гомотеистеина 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 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 гомотеистеина в метионин. Второй важной реакцией метаболизма фолиевой кислоты является превращение гомотеистеина 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). SAM 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 период беременности резко увеличивается потребность в витамине В₉. Фолиевая кислота участвует в пуриновом обмене, который и определяет нормальное развитие эмбриона [25]. При сохранении адекватного уровня витамина В₉ 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]. Недостаток витамина В₉ приводит к преждевременным родам, преждевременному отделению плаценты, а также увеличивает частоту послеродовых кровотечений.

Последствия дефицита витамина В₉ в период беременности проявляются в нарушении физического (замедление роста у детей) и психического развития новорожденных, а также в снижении устойчивости к инфекционным заболеваниям [29–31].

Тератогенный эффект при дефиците витамина В₉ 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 [32, 33].

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 года. 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 В₆ и В₉ 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 В₉. 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 В₉ 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 преконцепционного (преконцепция – подготовка к беременности) назначения витамина В_с в целях профилактики врожденных пороков развития нервной системы у плода [27].

В конце 90-х годов 20 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 дефектом нервной трубки, снижался на 41% [40]. Исходя из полученных данных, для снижения риска повторных дефектов нервной трубки плода 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 рандомизированные клинические исследования подтвердили, что прием 400 мкг фолиевой кислоты в период преконцепции у женщин достоверно уменьшает риск развития дефекта нервной трубки [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 преконцепции и во время беременности [43–46].

Причины отрицательного баланса фолиевой кислоты во время беременности, следующие: интенсивная утилизация вита-

мина 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, авокадо, капуста брокколи и др., 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 витамина 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 Министерства здравоохранения Российской Федерации 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 году 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 фолатзависимых пороков развития [44].

Третье направление – назначения 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 фо-

лиевой 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 [52]. Так, при удвоении потребления фолиевой кислоты наблюдалось увеличение массы тела при рождении на 2%.

В Российской Федерации витамин В₉ 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, 53]. В Великобритании с 1995 г. молодым женщинам в период прекоцепции рекомендовано принимать 400 мкг фолиевой кислоты в сутки. За последующие 3 года прием витамина В₉ женщинами данной группы позволил уменьшить частоту нарушения эмбриогенеза нервной трубки на 76%. 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 В₉, но в трети случаев дефект нервной трубки 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 прекоцепции [54].

Проведено проспективное исследование беременных женщин в рамках когорты Norwegian Mother and Child Cohort Study, которая включала 22500 женщин [55]. В течение 3 лет (2000–2003 гг.) анализировалась частота дополнительного приема витамина В₉ за период от 2 месяцев до начала беременности до 8-го месяца беременности. В обследуемой когорте частота дополнительного приема витамина В₉ 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 16116 женщин (71,6%), принимающих фолиевую кислоту до или в течение беременности, 72,4% начали прием витамина В₉ 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 проблем [55]. 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 [56]. В Республике Беларусь применение фолиевой кислоты в дозе 0,4 мг/сутки предусмотрено клиническим протоколом «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 17 от 19.02.2018. Согласно данному протоколу, женщины с момента планирования беременности и до 12 недель беременности должны принимать витамин В₉ (В₉) 0,4 мг в сутки [57].

Фолиевая кислота входит в перечень основных лекарственных средств, перечень лекарственных средств белорусского (российского) производства, обязатель-

ных для наличия в аптеках, и перечень лекарственных препаратов, реализуемых без рецепта врача [58–60]. ВОЗ рекомендует применять фолиевую кислоту в дозе 0,4 мг/сутки в период прекоцепции и во время беременности в качестве первичной профилактики врожденных пороков развития нервной трубки новорожденных. На фармацевтическом рынке Республики Беларусь присутствует единственный лекарственный монопрепарат, содержащий фолиевую кислоту в дозировке 0,4 мг, – фолиевая кислота, таблетки 0,4 мг (Folic acid, BORIMED) производства ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов» [61, 62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В период беременности резко увеличивается потребность в фолиевой кислоте. Витамин В₉ (фолиевая кислота) участвует в пуриновом обмене, который и определяет нормальное развитие эмбриона. При сохранении адекватного уровня витамина В₉ 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 В₉ перед зачатием и в первые 28 дней беременности, когда отмечается наиболее низкое содержание фолиевой кислоты в организме женщины.

Разработан метод прекоцепционного назначения витамина В₉ 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 «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 17 от 19.02.2018. Согласно данному протоколу, женщины с момента планирования бере-

менности 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 прекоцепции и во время беременности в качестве первичной профилактики врожденных пороков развития нервной трубки новорожденных.

SUMMARY

M. R. Konorev
THE ROLE OF FOLIC ACID
IN PLANNING AND IN THE PERIOD
OF PREGNANCY

The article is devoted to the role of folic or pteroylglutamic acid (vitamin В₉) during preconception and pregnancy. Folic acid is involved in purine metabolism which determines normal development of the embryo. Teratogenic effect in vitamin В₉ deficiency is presented in the disorder of the neural tube development. Consequences of folic acid deficiency during pregnancy are shown to be presented in the physical (growth retardation in children) and mental disorder in the development of newborns as well as in the depletion in resistance to infectious diseases. Vitamin В₉ also plays an important role in the prevention of the neural tube defects. In connection with a great protective role of folic acid for the formation of a healthy human genepool, it is important to prescribe folic acid before conception and in the first 28 days of pregnancy when the lowest content of vitamin В₉ in a woman's body is noted. 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 a tablet form manufactured by BORIMED. Folic acid 0,4 mg (BORIMED) is the only over-the-counter 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Folate: Fact Sheet for Health Professionals [Electronic resource] // National Institutes of Health. – Mode of access: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/>. – Date of access: 27.02.2022.
2. Null association between prostate cancer and serum folate, vitamin B(6), vitamin B(12), and homocysteine / S. J. Weinstein [et al.] // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. – 2003. – Vol. 12, N 11, pt. 1. – P. 1271–1272.
3. Botez, M. I. Folate deficiency and neurological disorders in adults / M. I. Botez // *Med. hypotheses*. – 1976. – Vol. 2, N 4. – P. 135–140.
4. Pubchem [Electronic resource]. – Mode of access: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. – Date of access: 28.02.2022.
5. Hoffbrand, A. V. The history of folic acid / A. V. Hoffbrand, D. G. Weir // *Brit. j. haematology*. – 2001. – Vol. 113, N 3. – P. 579–89.
6. Wills, L. Treatment of “pernicious anaemia of pregnancy” and “tropical anaemia” with special reference to yeast extract as curative agent / L. Wills // *Brit. med. j.* – 1931. – Vol. 1, N 3676. – P. 1059–1064.
7. Mitchell, H. K. The concentration of «folic acid» / H. K. Mitchell, E. E. Snell, R. J. Williams // *J. of the Amer. chem. soc.* – 1941. – Vol. 63. – P. 2284.
8. Synthesis of a compound identical with the *L. casei* factor isolated from liver / R. B. Angier [et al.] // *Science*. – 1945. – Vol. 102, N 2644. – P. 227–228.
9. Hanes, F. M. Diagnostic criteria and resistance to therapy in the sprue syndrome / F. M. Hanes // *The Amer. j. of the med. sciences*. – 1942. – Vol. 204, N 3. – P. 436–443.
10. Davidson, L. S. P. Folic acid in the treatment of sprue syndrome / L. S. P. Davidson, R. H. Girdwood, E. M. Innes // *Lancet*. – 1947. – Vol. 1, N 6451. – P. 511–515.
11. Canadian Nutrient File (Dietitian of Canada); 2010 [Electronic resource]. – Mode of access: 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. – Date of access: 28.02.2022.
12. Carmel, R. Folic acid / R. Carmel // *Modern nutrition in health and disease* / ed.: M. Shils [et al.]. – Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – P. 470–481.
13. Bailey, L. B. Folate / L. B. Bailey, J. F. Gregory 3rd. // *Present Knowledge in Nutrition* / ed.: B. A. Bowman, R. M. Russell. – 9th ed. – Washington: International Life Sciences Institute, 2006. – P. 278–301.
14. Biomarkers of folate status in NHANES: a roundtable summary / E. A. Yetley [et al.] // *The Amer. j. of clinical nutrition*. – 2011. – Vol. 94, N 1. – P. 303S–312S.
15. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline / Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. – Washington: National Academy Press, 1998.
16. Green, R. Indicators for assessing folate and vitamin B-12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies / R. Green // *The Amer. j. of clinical nutrition*. – 2011. – Vol. 94, N 2. – P. 666S–672S.
17. Duthie, S. J. Folic acid deficiency and cancer: mechanisms of DNA instability / S. J. Duthie // *Brit. med. bull.* – 1999. – Vol. 55, N 3. – P. 578–592.
18. DNA N-glycosidases: properties of uracil-DNA glycosidase from *Escherichia coli* / T. Lindahl [et al.] // *The j. of biol. chemistry*. – 1977. – Vol. 252, N 10. – P. 3286–3294.
19. Goulian, M. Methotrexate-induced misincorporation of uracil in DNA / M. Goulian, B. Bleile, B. Y. Tseng // *Proc. of the Nat. Acad. of Sciences of the USA*. – 1980. – Vol. 77, N 4. – P. 1956–1960.
20. Reidy, J. A. Folate and deoxyuridine sensitive chromatid breakage may result from DNA repair during G2 / J. A. Reidy // *Mutation research*. – 1987. – Vol. 192, N 3. – P. 217–219.
21. Reidy, J. A. Role of deoxyuridine incorporation and DNA repair in the expression of human chromosomal fragile sites / J. A. Reidy // *Mutat. Res.* – 1988. – Vol. 200, N 1/2. – P. 215–220.
22. Studies on the hypomethylation of c-myc, cHa-ras oncogenes and histopathological changes in human gastric carcinoma / J. Y. Fang [et al.] // *J. of gastroenterology and hepatology*. – 1996. – Vol. 11, N 11. – P. 1079–1082.
23. Feinberg, A. P. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts / A. P. Feinberg, B. Vogelstein // *Nature*. – 1983. – Vol. 301. – P. 89–92.
24. Ghoshal, A. K. The induction of liver cancer by dietary deficiency of choline and methionine without added carcinogens / A. K. Ghoshal, E. Farber // *Carcinogenesis*. – 1984. – Vol. 5, N 10. – P. 1367–1370.
25. Шиффман, Ф. Дж. Патофизиология крови / Ф. Дж. Шиффман ; пер. с англ. Н. Б. Серебряной, В. И. Соловьева. – Москва: Бином, 2001. – 448 с.
26. Methylenetetrahydrofolate reductase mutation and neural tube defects / P. N. Kirke [et al.] // *Lancet*. – 1996. – Vol. 348, N 9033. – P. 1037–1038.
27. Lucas, A. A programming by early nutrition in man / A. Lucas // *Ciba Found. symp.* – 1991. – Vol. 156. – P. 38–50.
28. Фофанова, И. Ю. Роль витаминов и микроэлементов в сохранении репродуктивного здоровья / И. Ю. Фофанова // *Гинекология*. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 244–249.

29. Березов, Т. Т. Биологическая химия / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин ; под ред. С. С. Дебова. – Москва: Медицина, 1990. – 528 с.
30. Лифляндский, В. Г. Лечебные свойства пищевых продуктов / В. Г. Лифляндский, В. В. Закревский, М. Н. Андронов. – Москва: Терра, 1999. – 544 с.
31. Пилат, Т. Л. Биологически активные добавки к пище (теория, производство, применение) / Т. Л. Пилат, А. А. Иванов. – Москва: Аввалон, 2002. – 710 с.
32. Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal diagnosis, 1980-1986. EUROCAT Working Group // *J. of Epidemiology and community Health*. – 1991. – Vol. 45, N 1. – P. 52–58.
33. Elwood, J. M. Epidemiology and control of the neural tube defects / J. M. Elwood, J. Little, J. H. Elwood. – Oxford: Oxford University Press, 1992. – 944 p.
34. Влияние циннаризина и алвитила на мозговой кровоток и высшую нервную деятельность на модели хронической церебральной ишемии / А. А. Никонов [и др.] // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2004. – № 1. – С. 52–53.
35. Ramakrishna, T. Vitamins and brain development / T. Ramakrishna // *Physiol. research*. – 1999. – Vol. 48, suppl. 3. – P. 175–187.
36. Preconception folate and vitamin B(6) status and clinical spontaneous abortion in Chinese women / A. G. Ronnenberg [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. – 2002. – Vol. 100, N 1. – P. 107–113.
37. Fowler, B. Disorders of homocysteine metabolism / B. Fowler // *J. of inherited metabolic disease*. – 1997. – Vol. 20, N 2. – P. 270–285.
38. Hages, M. Praevention von Neuralrohrdefekten (NRD) durch perikonzeptionelle Folsaeuregaben. Eine Darstellung des aktuellen Forschungsstandes / M. Hages, B. Thorand, R. Prinz-Langenohl // *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. – 1996. – Vol. 56. – P. M59–M65.
39. Громова, О. А. Витамины и минералы у беременных и кормящих женщин: обучающие программы ЮНЕСКО / О. А. Громова. – Москва, 2007. – 140 с.
40. Imdad, A. The effect of folic acid, protein energy and multiple micronutrient supplements in pregnancy on stillbirths / A. Imdad, M. Y. Yakoob, Z. A. Bhutta // *BMC public health*. – 2011. – Vol. 11, suppl 3. – P. S4.
41. Grosse, S. D. Folic acid supplementation and neural tube defect recurrence prevention / S. D. Grosse, J. S. Collins // *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*. – 2007. – Vol. 79, N 11. – P. 737–742.
42. Ахмина, Н. И. Антенатальное формирование здоровья ребенка / Н. И. Ахмина. – Москва: МЕДпресс-информ, 2005. – 208 с.
43. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council vitamin study / N. Wald [et al.] // *Lancet*. – 1991. – Vol. 338, N 8760. – P. 131–137.
44. Folic acid and the prevention of disease [Electronic resource]: rep. of the Comm. on Med. Aspects of Food and Nutrition Policy. – London: The Stationery Office, 2000. – Mode of access: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/743522/Folic_Acid_and_the_Prevention_of_Disease_2000_.pdf. – Date of access: 28.02.2022
45. Czeizel, A. E. Prevention of Developmental Abnormalities with Particular Emphasis of Primary Prevention / A. E. Czeizel // *Tsitologiya i genetika*. – 2002. – Vol. 36, N 5. – P. 58–72.
46. Czeizel, A. E. Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities / A. E. Czeizel, M. Dobo, P. Vargha // *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*. – 2004. – Vol. 70, N 11. – P. 853–861.
47. Опыт применения комплексного препарата «Элевит Пронаталь» у беременных с заболеваниями щитовидной железы / Н. М. Подзолкова [и др.] // *Гинекология*. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 147–150.
48. Шехтман, М. М. Железодефицитная анемия и беременность / М. М. Шехтман // *Гинекология*. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 204–210.
49. Шехтман, М. М. Железодефицитная анемия у беременных и ее лечение / М. М. Шехтман, А. П. Никонов // *Гинекология*. – 2000. – Т. 2, № 5. – С. 156–160.
50. Жученко, Л. А. Профилактика врожденных пороков развития у плода и новорожденного: пособие для врачей / Л. А. Жученко. – Москва: Москов. обл. науч.-исследоват. ин-т акушерства и гинекологии, 2001. – 33 с.
51. Food standards: amendments of the standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid; Clarification / United States Department Health and Human Services, Food and Drug Administration // *Federal Register*. – 1996. – Vol. 61. – P. 8781–8807.
52. Folic acid supplements in pregnancy and birth outcome: re-analysis of a large randomised controlled trial and update of Cochrane review / D. H. Charles [et al.] // *Paediatric and perinatal epidemiology*. – 2005. – Vol. 9, N 2. – P. 112–124.
53. Ребров, В. Г. Витамины и микроэлементы / В. Г. Ребров, О. А. Громова. – Москва: АЛЕВ-В, 2003. – 670 с.
54. Pimentel, J. Current issues on epileptic women / J. Pimentel // *Current pharmaceutical des.* – 2000. – Vol. 6, N 8. – P. 865–872.
55. Patterns and predictors of folic acid supplement use among pregnant women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study / R. M. Nilsen [et al.] // *The Amer. j. of clinical nutrition*. – 2006. – Vol. 84, N 5. – P. 1134–1141.

56. Пекарев, О. Г. Результаты использования Элевита Пронаталь у беременных / О. Г. Пекарев // Гинекология. – 2006. – Т. 8, № . – С. 46–49.

57. Об утверждении клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии»: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 19 февр. 2018 г., № 17 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21833049p&p1=1>. – Дата доступа: 28.02.2022.

58. Об установлении перечня основных лекарственных средств [Электронный ресурс]: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 16 июля 2007 г., № 65: с изм. и доп.: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 18 нояб. 2020 г., № 106 // Бизнес-Инфо / Проф. правовые системы. – Минск, 2021.

59. Об установлении перечня лекарственных средств белорусского (российского) производства, обязательных для наличия в аптеках [Электронный ресурс]: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 10 дек. 2018 г., № 92: с изм. и доп.: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 30 марта 2021 г., № 26 // Бизнес-Инфо / Проф. правовые системы. – Минск, 2021.

60. Об установлении перечня лекарственных препаратов, реализуемых без рецепта врача [Электронный ресурс]: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 10 апр. 2019 г., № 27: с изм. и доп.: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 8 нояб. 2021 г., № 120 // Национальный правовой интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21934175&p1=1>. – Дата доступа: 28.02.2022.

61. Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь [Электронный ресурс] / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. – Режим доступа: https://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv. – Дата доступа: 28.02.2022.

62. Tabletka.by [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://tabletka.by/>. – Дата доступа: 01.03.2022.

REFERENCES

1. Folate: Fact Sheet for Health Professionals [Electronic resource] // National Institutes of Health. – Mode of access: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/>. – Date of access: 27.02.2022.

2. Weinstein SJ, Hartman TJ, Stolzenberg-Solomon R, Pietinen P, Barrett MJ, Taylor PR et

al. 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):1271–2

3. Botez MI. Folate deficiency and neurological disorders in adults. *Med Hypotheses.* 1976;2(4):135–40. doi: 10.1016/0306-9877(76)90068-2

4. Pubchem [Electronic resource]. Mode of access: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>» <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Date of access: 28.02.2022

5. Hoffbrand AV, Weir DG. The history of folic acid. *Br J Haematol.* 2001;113(3):579–89. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02822.x

6. Wills L. Treatment of “pernicious anaemia of pregnancy” and “tropical anaemia” with special reference to yeast extract as curative agent. *Br Med J.* 1931;1(3676):1059–64

7. Mitchell HK, Snell EE, Williams RJ. The concentration of «folic acid». *J Am Chem Soc.* 1941;63:2284

8. Angier RB, Boothe JH, Hutchings BL, Mowat JH, Semb J, Stokstad EL et al. Synthesis of a compound identical with the *L. casei* factor isolated from liver. *Science.* 1945;102(2644):227–8. doi: 10.1126/science.102.2644.227

9. Hanes FM. Diagnostic criteria and resistance to therapy in the sprue syndrome. *Am J Med Sci.* 1942;204(3):436–43

10. Davidson LSP, Girdwood RH, Innes EM. Folic acid in the treatment of sprue syndrome. *Lancet.* 1947;1(6451):511–5. doi: 10.1016/s0140-6736(47)91626-7

11. Canadian Nutrient File (Dietitian of Canada); 2010 [Electronic resource]. Mode of access: 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. Date of access: 28.02.2022

12. Carmel R. Folic acid. In: Shils M, Shike M, Ross A, Caballero B, Cousins R. editors. *Modern nutrition in health and disease.* Baltimore, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 470–81

13. Bailey LB, Gregory JF 3rd. Folate. In: Bowman BA, Russell RM, editors. *Present Knowledge in Nutrition.* 9th ed. Washington, USA: International Life Sciences Institute; 2006. p. 278–301

14. Yetley EA, Pfeiffer CM, Phinney KW, Fazili Z, Lacher DA, Bailey RL et al. Biomarkers of folate status in NHANES: a roundtable summary. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(1):303S–12S. doi: 10.3945/ajcn.111.013011

15. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline.* Washington, USA: National Academy Press; 1998. doi: 10.17226/6015

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):666S-72S. doi: 10.3945/ajcn.110.009613
17. Duthie SJ. Folic acid deficiency and cancer: mechanisms of DNA instability. *Br Med Bull.* 1999;55(3):578-92. doi: 10.1258/0007142991902646
18. Lindahl T, Ljungquist S, Siebert W, Nyberg B, Sperens B. DNA N-glycosidases: properties of uracil-DNA glycosidase from *Escherichia coli*. *J Biol Chem.* 1977;252(10):3286-94
19. Goulian M, Bleile B, Tseng BY. Methotrexate-induced misincorporation of uracil in DNA. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980;77(4):1956-60. doi: 10.1073/pnas.77.4.1956
20. Reidy JA. Folate and deoxyuridine sensitive chromatid breakage may result from DNA repair during G2. *Mutat Res.* 1987;192(3):217-9. doi: 10.1016/0165-7992(87)90059-5
21. Reidy JA. Role of deoxyuridine incorporation and DNA repair in the expression of human chromosomal fragile sites. *Mutat Res.* 1988;200(1-2):215-20. doi: 10.1016/0027-5107(88)90085-1
22. Fang JY, Zhu SS, Xiao SD, Jiang SJ, Shi Y, Chen XY et al. Studies on the hypomethylation of c-myc, cHa-ras oncogenes and histopathological changes in human gastric carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 1996;11(11):1079-82. doi: 10.1111/j.1440-1746.1996.tb00040.x.
23. Feinberg AP, Vogelstein B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature.* 1983;301:89-92. doi: 10.1038/301089a0
24. Ghoshal AK, Farber E. The induction of liver cancer by dietary deficiency of choline and methionine without added carcinogens. *Carcinogenesis.* 1984;5(10):1367-70. doi: 10.1093/carcin/5.10.1367
25. Shiffman FDzh. Pathophysiology of blood. Serebrianaia NB, Solov'ev VI, perevodchiki. Moskva, RF: Binom; 2001. 448 s. (In Russ.)
26. Kirke PN, Mills JL, Whitehead AS, Mollay A, Scott JM. Methylenetetrahydrofolate reductase mutation and neural tube defects. *Lancet.* 1996;348(9033):1037-8. doi: 10.1016/S0140-6736(05)64971-9
27. Lucas A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp.* 1991;156:38-50
28. Fofanova Iu. The role of vitamins and microelements in maintaining reproductive health. *Ginekologiya.* 2005;7(4):244-9. (In Russ.)
29. Berezov TT, Korovkin BF. Biological chemistry. Debov SS, redaktor. Moskva, RF: Meditsina; 1990. 528 s. (In Russ.)
30. Lifliandskii VG, Zakrevskii VV, Andronov MN. Medicinal properties of foods. Moskva, RF: Terra; 1999. 544 s. (In Russ.)
31. Pilat TL, Ivanov AA. Biologically active food supplements (theory, production, application). Moskva, RF: Avvalon; 2002. 710 s. (In Russ.)
32. Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal diagnosis, 1980-1986. EUROCAT Working Group. *J Epidemiol Community Health.* 1991;45(1):52-8. doi: 10.1136/jech.45.1.52
33. Elwood JM, Little J, Elwood JH. Epidemiology and control of the neural tube defects. Oxford, Great Britain: Oxford University Press; 1992. 944 p
34. Nikonov AA, Gromova OA, Sadin AV, Zhidomorov NIu, Grishina TR, Borzunov MP i drugie. The effect of cinnarizine and alvitil on cerebral blood flow and higher nervous activity in a model of chronic cerebral ischemia. *Zhurn nevrologii i psikiatrii im Korsakova SS.* 2004;(1):52-3. (In Russ.)
35. Ramakrishna T. Vitamins and brain development. *Physiol Res.* 1999;48 Suppl 3:175-87
36. Ronnenberg AG, Goldman MB, Chen D, Aitken IW, Willett WC, Selhub J et al. Preconception folate and vitamin B(6) status and clinical spontaneous abortion in Chinese women. *Obstet Gynecol.* 2002;100(1):107-13. doi: 10.1016/s0029-7844(02)01978-6
37. Fowler B. Disorders of homocysteine metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 1997;20(2):270-85. doi: 10.1023/a:1005369109055
38. Hages M, Thorand B, Prinz-Langenohl R. Praevention von Neuralrohrdefekten (NRD) durch perikonzeptionelle Folsaeuregaben. Eine Darstellung des aktuellen Forschungsstandes. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1996;56:M59-M65
39. Gromova OA. Vitamins and minerals in pregnant and lactating women: obuchaiushchie programmy IuNESKO. Moskva, RF; 2007. 140 s. (In Russ.)
40. Imdad A, Yakoob MY, Bhutta ZA. The effect of folic acid, protein energy and multiple micronutrient supplements in pregnancy on stillbirths. *BMC Public Health.* 2011;11 Suppl 3:S4. doi: 10.1186/1471-2458-11-S3-S4
41. Grosse SD, Collins JS. Folic acid supplementation and neural tube defect recurrence prevention. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007;79(11):737-42. doi: 10.1002/bdra.20394
42. Akhmina NI. Antenatal formation of a child's health. Moskva, RF: MEDpress-inform; 2005. 208 s. (In Russ.)
43. Wald N, Sneddon J, Densem J, Frost Ch, Stone R. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council vitamin study. *Lancet.* 1991;338(8760):131-7. doi: 10.1016/0140-6736(91)90133-A
44. Folic acid and the prevention of disease [Electronic resource]: report of the Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy. London, Great Britain: The Stationery Office; 2000. Mode of access: <https://assets.publishing>.

service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/743522/Folic_Acid_and_the_Prevention_of_Disease__2000_.pdf. Date of access: 28.02.2022

45. Czeizel AE. Prevention of developmental abnormalities with particular emphasis of primary prevention. *Tsitol Genet.* 2002;36(5):58–72

46. Czeizel AE, Dobo M, Vargha P. Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004;70(11):853–61. doi: 10.1002/bdra.20086

47. Podzolkova NM, Skvortsova MIu, Nesterova AA, Nazarova SV, Evdokimova IuA, Al'-Saied M. Experience in the use of the complex drug "Elevit Pronatal" in pregnant women with thyroid diseases. *Ginekologiya.* 2004;6(3):147–50. (In Russ.)

48. Shekhtman MM. Iron deficiency anemia and pregnancy. *Ginekologiya.* 2004;6(4):204–10. (In Russ.)

49. Shekhtman MM, Nikonov AP. Iron deficiency anemia in pregnant women and its treatment. *Ginekologiya.* 2000;2(5):156–60. (In Russ.)

50. Zhuchenko LA. Prevention of congenital malformations in the fetus and newborn: posobie dlia vrachei. Moskva, RF: Moskov obl nauch-issledovat in-t akusherstva i ginekologii; 2001. 33 s. (In Russ.)

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; Clarification. *Federal Register.* 1996;61:8781–807

52. Charles DH, Ness AR, Campbell D, Smith GD, Whitley E, Hall MH. 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):112–24. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2005.00633.x>

53. Rebrov VG, Gromova OA. Vitamins and trace elements. Moskva, RF: ALEV-V; 2003. 670 s. (In Russ.)

54. Pimentel J. Current issues on epileptic women. *Curr Pharm Des.* 2000;6(8):865–72. doi: 10.2174/1381612003400263

55. Nilsen RM, Vollset SE, Gjessing HK, Magnus P, Meltzer HM, Haugen M et al. 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):1134–41. doi: 10.1093/ajcn/84.5.1134

56. Pekarev OG. The results of using Ele-

vit Pronatal in pregnant women. *Ginekologiya.* 2006;8(1):46–9. (In Russ.)

57. On approval of the clinical protocol "Medical supervision and provision of medical care to women in obstetrics and gynecology": postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' 19 fevr 2018 g № 17. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. Rezhim dostupa: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21833049p&p1=1>. Data dostupa: 28.02.2022.

58. On establishing a list of essential medicines [Elektronnyi resurs]: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' 16 iulia 2007 g № 65: s izm i dop: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' 18 noiab 2020 g № 106. V: Professional'nye pravovye sistemy. Biznes-Info. Minsk, RB; 2021. (In Russ.)

59. On the establishment of a list of medicines of Belarusian (Russian) production, mandatory for availability in pharmacies [Elektronnyi resurs]: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' 10 dek 2018 g № 92: s izm i dop: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' 30 marta 2021 g № 26. V: Professional'nye pravovye sistemy. Biznes-Info. Minsk, RB; 2021. (In Russ.)

60. On the establishment of a list of drugs sold without a doctor's prescription [Elektronnyi resurs]: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' 10 apr 2019 g № 27 s izm i dop: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' 8 noiab. 2021 g № 120. Natsional'nyi pravovoi internet-portal Respubliki Belarus'. Rezhim dostupa: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21934175&p1=1>. Data dostupa: 28.02.2022. (In Russ.)

61. Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdravookhraneni. State Register of Medicinal Products of the Republic of Belarus [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: https://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv. Data dostupa: 28.02.2022. (In Russ.)

62. Tablet.by [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://tabletki.by/>. Data dostupa: 01.03.2022. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра общей и клинической фармакологии
с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 58-13-87,
Конорев М.Р.

Поступила 02.03.2022 г.