

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2016 • Том 10 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2016 Vol. 10 No 1

www.gyn.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su> Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ФОЛАТДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ И ПРОБЛЕМА ИХ КОРРЕКЦИИ

Бицадзе В.О., Самбурова Н.В., Макацария Н.А., Мищенко А.Л.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Резюме

В статье рассматриваются причины фолатдефицитных состояний и их роль в развитии осложненного течения беременности и врожденных пороков развития плода. Описаны биологические функции фолатов в организме, их роль в нарушении обмена метионина и гипергомоцистеинемия, как одна из причин пороков развития плода и осложнений беременности при фолатдефицитных состояниях. Обсуждается роль генетической мутации MTHFR, как причины гипергомоцистеинемии при дефиците фолатов, и принципы коррекции фолатдефицитных состояний.

Ключевые слова

Фолаты, фолиевая кислота, гипергомоцистеинемия, беременность, дефекты нервной трубки плода, невынашивание беременности.

Статья поступила: 12.01.2016 г.; в доработанном виде: 02.02.2016 г.; принята к печати: 25.02.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Бицадзе В.О., Самбурова Н.В., Макацария Н.А., Мищенко А.Л. Фолатдефицитные состояния в акушерской практике и проблема их коррекции. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 1: 38-48.

FOLATE DEFICIENCY IN OBSTETRICS AND THE PROBLEM OF ITS CORRECTION

Bitsadze V.O., Samburova N.V., Makatsariya N.A., Mishchenko A.L.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

Summary

The article considers the reasons and the role of the folate deficiency in development of the complicated pregnancy and congenital malformations. The biological functions of folate in an organism are described, as well as the role of folate in an exchange of methionine and a hyperhomocysteinemia as one of the reasons of malformations and complications of pregnancy. The role of a genetic mutation of MTHFR as the hyperhomocysteinemia reasons at patients with deficiency of folate and the treatment of the state of the deficiency of folate are discussed.

Key words

Folic acid, hyperhomocysteinemia, spina bifida, pregnancy, miscarriage.

Received: 12.01.2016; in the revised form: 02.02.2016; accepted: 25.02.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Bitsadze V.O., Samburova N.V., Makatsariya N.A., Mishchenko A.L. Folate deficiency in obstetrics and the problem of its correction. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 1: 38-48 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048.

E-mail address: gemostasis@mail.ru (Bitsadze V.O.).

Проблема коррекции фолатдефицитных состояний продолжает сохранять свою актуальность. Фолиевая кислота (витамин B₉) – важнейший витамин в организме женщины, особенно необходимый во время беременности. Фолиевая кислота играет важную роль в нормальном развитии беременности, определяя формирование плаценты, рост и дифференцировку тканей кровеносной, иммунной, нервной систем плода, предотвращает развитие различных пороков у ребенка.

Это один из самых изученных микронутриентов. В то же время очень велика распространенность дефицита фолатов в популяции. По данным крупных исследований, включающих десятки тысяч человек, большинство взрослых людей потребляют меньше фолатов, чем это установлено нормами. Дефицит фолиевой кислоты, как и других витаминов группы B, обнаруживается у 40-60% россиян [1]. Таким образом, нередко женщины вступают в беременность с истощенным (недостаточным) запасом фолатов, что может быть причиной осложненного течения беременности и формирования тяжелых пороков развития у плода.

Даже при незначительном дефиците фолатов развивается гипергомоцистеинемия, для которой характерны эндотелиопатия, сосудистые и тромботические осложнения. Гипергомоцистеинемия – важный фактор осложненного течения беременности и развития врожденной патологии плода.

Как и дефицит фолатов, гипергомоцистеинемия – патологическое состояния, своевременная диагностика которого в подавляющем большинстве случаев позволяет назначить простое, безопасное и эффективное лечение, в несколько раз снижающее риск сердечно-сосудистых, включая тромботические, и акушерских осложнений у матери и предотвратить ассоциированные с гипергомоцистеинемией пороки развития у ребенка.

Фолаты и их роль в организме человека

Фолаты – соединения птероевой кислоты с одной или более молекулами L-глутамата – широко распространены в природе, их способны синтезировать растения

и большинство микроорганизмов. Животные и человек получают фолаты вместе с пищей либо благодаря синтезу микрофлорой кишечника. Суточная потребность составляет 200-400 мкг.

Основным источником фолатов в питании человека являются свежие овощи с зелеными листьями и зелень: салат, шпинат, капуста, морковь, помидоры, лук, бобы, горошек, а также фрукты, апельсиновый сок, авокадо, арахис и зерна злаковых. Из продуктов животного происхождения наиболее богаты фолатами печень, почки, яйца и сыр.

Необходимо отметить, что фолаты в значительной мере разрушаются при тепловой кулинарной обработке пищи: потери могут достигать 95% [18]. Особенно подвержены разрушению фолаты овощей. При варке и жарении продуктов животного происхождения потерь фолатов почти не происходит, что может быть связано с их более устойчивой формой.

Интенсивность биосинтеза фолатов микрофлорой кишечника зависит от структуры рациона и обеспеченности отдельными факторами питания: возрастает при потреблении растительной пищи по сравнению с мясной и увеличению в рационе количества клетчатки.

Фолаты пищевых продуктов представлены полиглутаматами. В кишечнике они гидролизуются в моноглутаматную форму, в которой всасывается большая их часть путем активного транспорта. Всасывание происходит в основном в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки. В клетках эпителия кишечника моноглутаматная форма под действием фермента дигидрофолатредуктазы превращается в дигидро- и потом в тетрагидрофолат (ТГФ), который затем метилируется.

Значительная часть абсорбированного фолата в виде производных 5-метил-тетрагидрофолата (главная форма фолата плазмы крови) поступает в портальную кровь и в печень, где депонируется в виде полиглутамата (приблизительно 50-70%). Из 7-12 мг фолатов, которые содержатся в организме взрослого человека, около 5-10 мг составляют «депо» печени. Запас фолатов в печени может в течение 3-5 мес. обеспечивать потребность в них при отсутствии посту-

пления с пищей. Способность печени накапливать и использовать фолаты напрямую зависит от обеспеченности организма некоторыми факторами питания: белками, отдельными аминокислотами и витаминами. В частности, витамина В12, биотина и метионина. Определенный резерв фолатов имеется в почках и слизистой оболочке кишечника, правда, содержание фолатов на 1 г ткани в них меньше, чем в печени – в почках, например, в 3–4 раза [18].

Показателем фолатного статуса является содержание фолатов в эритроцитах, которое в 30 раз превышает их уровень в плазме крови, составляющей 5–20 мкг/л. Содержание фолатов в плазме крови зависит от поступления с пищей и потому не является надежным индикатором их дефицита [27].

Фолаты участвуют в ряде жизненно важных процессов:

- стимуляция эритропоэза;
- синтез аминокислот (в т.ч. метионина, серина, глицина гистидина, триптофана и др.), нуклеиновых кислот, пуринов, пиримидинов и витаминов;
- участие в обмене холина и гистидина;
- метилирование ДНК и РНК;
- регенерация мышечной ткани;
- развитие быстро растущих тканей, (кожа, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, костный мозг);
- защитная функция во время беременности по отношению к воздействию тератогенных и повреждающих факторов на плод;
- нормальное развитие и функционирование плаценты.

Биохимические функции фолатов теснейшим образом связаны с обменом белка и аминокислот и с биосинтезом важнейших предшественников нуклеиновых кислот: пуриновых и пиримидиновых оснований, необходимых клеткам на этапе их деления.

В биосинтезе пуринов фолатные коферменты (формил-ТГФК) участвуют в двух стадиях. Первая стадия состоит в присоединении формильной группы к глицинамидриботиду (ГАР), приводящем к образованию формил-ГАР, формильная группа которого впоследствии, конденсируясь с амидным азотом другой молекулы глутамина, образует имидазольное кольцо и, таким образом, становится 8-м углеродным атомом пуринового кольца. Во второй стадии в пуриновое кольцо включается 2-й углеродный атом и завершается синтез кольцевой системы пуринов.

Эти реакции, осуществляемые в печени млекопитающих, чрезвычайно важны для последующего синтеза адениловой и гуаниловой кислот и соответственно РНК и ДНК.

В синтезе пиримидинов фолиевые коферменты обеспечивают биогенез метильных групп тимина. Реакция превращения дезоксиуридиловой кислоты в тимидилат имеет важное значение в клеточном восстановлении запасов тимина, истощение которых обычно ограничивает синтез ДНК.

Фолаты участвуют во взаимопревращении аминокислот серина и глицина, в реакциях катаболизма гистидина (превращения формиминоглутаминовой кислоты в глутаминовую кислоту), в реакциях метилирования белков, гормонов, липидов, нейромедиаторов и других субстратов обмена веществ [4], обеспечивая реметилирование гомоцистеина (обмен метионина).

Цикл метилирования включает трансформацию аминокислоты метионин, поступающей в организм с продуктами животного происхождения (мясом, молоком и яйцами), в S-аденозилметионин и затем гомоцистеин. S-аденозилметионин является донором метильной группы для всех клеточных метилтрансфераз, метилирующих различные субстраты (ДНК, белки, липиды). После потери метильной группы он преобразуется в гомоцистеин, часть которого метаболизируется при участии В₆-зависимого фермента цистатионинсинтазы и выводится почками, а часть повторно метилируется и превращается в метионин, что ведет к возобновлению клеточного цикла метилирования.

Повторное метилирование гомоцистеина происходит за счет метильных групп поступившего в клетки моноглутамата 5-метил-ТГФ, которые транспортируются с помощью В₁₂-зависимого фермента метионинсинтазы. Таким образом, фолаты обеспечивают постоянное снабжение метильными группами циклы метилирования [1,2,4,12].

Важнейший субстрат для метилирования в организме – ДНК. Метилирование ДНК обеспечивает функционирование клеточного генома, регуляцию онтогенеза и клеточную дифференцировку. Иммунная система через реакции метилирования распознает и подавляет экспрессию чужеродных генов. Результатом дефектов метилирования становятся такие патологические состояния, как опухоли, атеросклероз, нейродегенеративные, аутоиммунные и аллергические заболевания [12]. Нарушения цикла метилирования проявляются различными невропатиями и болезнью Альцгеймера, что обусловлено повреждением оболочки нервных окончаний и нарушением проводимости по ним нервных импульсов [4].

Таким образом, фолаты участвуют в важнейших обменных процессах в организме: играют ключевую роль в синтезе нуклеотидов и репликации ДНК, без которых невозможны физиологическое деление и нормальный рост всех клеток [18,20]. При дефиците фолатов процесс репликации нарушается, что в первую очередь отражается на быстро пролиферирующих клетках, таких как кроветворные и эпителиальные. Повреждение кроветворных клеток приводит к нарушению гемопоэза в костном мозге и формированию мегалобластного типа кроветворения, который обнаруживается фолиеводефицитной мегалобластной анемией. Снижается количество эритроцитов и лейкоцитов. В результате повреждения эпителиальных клеток ухудшается регенерация кожи и слизистых оболочек. Недостаточность фолатов может вызвать функциональные и морфологические нарушения в

тонком кишечнике, такие как разрушение эпителия кишечника, снижение сокоотделительной и ферментобразовательной функций [5]. Нарушение реметилирования гомоцистеина приводит к гипергомоцистеинемии, что вызывает повреждение клеток, развитие сосудистых и тромботических осложнений.

Вопросы биологического взаимодействия белков и фолатов остаются до конца не изученными, но можно считать, что нарушения в обмене фолатов могут вызвать глубокие изменения в белковом обмене.

Функциональная активность фолатов тесно связана с витамином В₁₂, который является кофактором в реакциях с участием фолатов [4]. Существует предположение, что витамин В₁₂ участвует также в переносе фолатов в клетку и выведении их из нее.

Состояние обмена фолатов зависит также от обеспеченности организма витамином С и биотином. Установлено, что недостаточность биотина приводит к значительному уменьшению общего содержания фолатов в печени, ухудшает их использование, нарушая превращение в активные формы.

Причины фолатдефицитных состояний

Недостаточное поступление фолатов с пищей возникает при уменьшении употребления в пищу овощей и фруктов, мяса и других продуктов, содержащих фолаты, а также при неправильной их кулинарной обработке. У детей грудного возраста дефицит фолатов может развиваться при вскармливании козьим молоком, различными питательными смесями, содержащими мало или совсем не содержащими фолатов; при исключении из рациона овощей, фруктов, мяса [27].

Нарушение всасывания фолатов в тонком кишечнике может быть связано с генетическими дефектами транспорта фолатов через стенку тонкой кишки; обширными резекциями тонкой кишки, особенно тощей; энзимдефицитными энтеропатиями; синдромом мальабсорбции различного генеза; синдромом «слепой кишки»; опухолевыми заболеваниями тонкого кишечника.

Повышенная потребность в фолатах наблюдается у детей любого возраста, но особенно часто у детей первого года жизни, а также в периоды интенсивного роста, полового созревания. Характерна для беременности (выше, если беременность многоплодная), хронических воспалительных заболеваний, хронических гемолитических анемий, эксфолиативного дерматита, злокачественных новообразований, в том числе гемобластозов.

Хроническая алкогольная интоксикация. Алкоголь нарушает всасывание фолатов в тонком кишечнике, поэтому хроническое злоупотребление алкоголем может приводить к фолатдефицитным состояниям.

Повышенная потеря фолатов может наблюдаться при тяжело протекающем циррозе печени, что приводит к уменьшению запасов фолатов, гемодиализе, сердечной недостаточности.

Прием лекарственных препаратов, нарушающих всасывание фолатов в кишечнике и/или блокирующих реакции с участием фолатов (бисептол, сульфалазин, аминоптерин и метотрексат, триамтерен и др.).

Особую группу риска по дефициту фолатов (а также витаминов группы В) составляют пациентки, длительное время получавшие гормональную контрацепцию, курящие, злоупотребляющие кофе (более 5 чашек) и пациентки с генетическими факторами риска.

Наследственные нарушения обмена фолатов включают:

- наследственную мальабсорбцию фолатов;
- дефицит МТНFR;
- дефицит глутамат форминотрансферазы.

Среди указанных генетических дефектов особое внимание заслуживает дефицит МТНFR, как результат полиморфизма гена МТНFR, принимающего участие в обмене метионина (катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолат в 5-метилтетрагидрофолат) [2].

Полиморфизм гена связан с заменой нуклеотида цитозина (С) в позиции 677 на тимин (Т), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на валин в позиции 223, в участке молекулы фермента, ответственного за связывание фолиевой кислоты. У лиц, гомозиготных по данному варианту (генотип Т/Т) фермент проявляет чувствительность к температуре (термолабильность) и теряет свою активность примерно на 65% [4].

Частота данного полиморфизма в европейской популяции составляет 10-16% для гомозиготного варианта (677Т/Т) и 50-60% – для гетерозиготного (677С/Т) [5].

Дефицит МТНFR приводит к снижению метилирования ДНК и избыточному накоплению в клетке промежуточного продукта синтеза метионина гомоцистеина. Наличие гомозиготной формы 677Т/Т приводит к почти 10-кратному повышению риска гипергомоцистеинемии [21]. Этот вариант полиморфизма патогенетически связан с четырьмя группами многофакторных заболеваний: сердечно-сосудистыми, дефектами развития плода, колоректальной аденомой и раком молочной железы и яичников [25]. У носителей этого генотипа высок риск развития побочных эффектов при приеме некоторых лекарственных препаратов, например, метотрексата.

В случае сниженной активности МТНFR во время беременности усиливается влияние тератогенных и мутагенных факторов внешней среды, что может приводить к дефектам развития плода, в т.ч. незаращению нервной трубки. Такое неблагоприятное воздействие варианта Т полиморфизма реализуется в условиях фолат-дефицитного состояния, то есть зависит от внешних факторов (содержания фолатов в пище, курения, приема алкоголя) и может корректироваться приемом фолиевой кислоты.

В период беременности женский организм особенно нуждается в достаточном поступлении фолатов и

других витаминов группы В, при дефиците которых невозможно нормальное течение беременности.

Дефицит фолиевой кислоты может проявиться через 1-4 нед., в зависимости от особенностей питания и состояния организма. Ранние симптомы нехватки витамина В₉ – утомляемость, раздражительность и потеря аппетита.

Фолатдефицитные состояния у беременных

Во время беременности у женщины вследствие изменения обмена веществ, работы гормональной системы, состава крови в два раза увеличивается потребность в фолатах. При беременности фолаты расходуются и для обновления и восстановления клеток матери (процесс отмирания одних клеток и замена их на новые, «молодые», происходит в организме любого человека постоянно), и для формирования тканей плода [1], плаценты и новых кровеносных сосудов в матке. Поэтому недостаток фолатов в период беременности может привести к ее осложненному течению и преждевременному прерыванию [1].

У беременных дефицит фолатов увеличивает риск невынашивания, частичной или полной отслойки плаценты, спонтанного аборта [3,8], а также преэклампсии и фето-плацентарной недостаточности [17]. В последующем у детей, матери которых испытывали дефицит фолатов во время беременности, повышается риск задержки умственного развития [24].

Нарушение кроветворения при дефиците фолатов приводит к анемии и свойственной ей гемической гипоксии, со снижением синтеза энергии в клетках и их функции. Гипоксия может рассматриваться как самостоятельная причина повреждения клеток, нарушения их пролиферации и дифференцировки, необходимых для нормального течения процессов эмбриогенеза. В условиях гипоксии ускоряется образование активных форм кислорода, это ведет к свободно-радикальному и перекисному окислению липидов клеточных мембран, что усугубляет повреждение клеток и нарушение их функции.

Однако повреждение клеток при дефиците фолатов включает и ряд других важных механизмов. Это в первую очередь нарушение синтеза нуклеотидов, необходимых в процессах деления клеток, и повышение уровня токсичной аминокислоты гомоцистеина. В совокупности с гипоксией эти факторы нарушают работу генома эмбриональных клеток во время их деления и дифференцировки, приводя к нарушению эмбриогенеза и формированию пороков развития у плода [6,7,14,16,22,27]. Один из тяжелейших пороков, связанных с дефицитом фолатов – незаращение нервной трубки у плода.

Дефицит фолатов в пролиферирующих клетках ведет к разъединению нуклеотидов ДНК, способствует повышению частоты хромосомных aberrаций, нарушению конформации ДНК и расхождению хромосом,

что повышает также риск рождения детей с синдромом Дауна.

И хотя во время беременности любой гиповитаминоз может вызвать негативные изменения в организме матери или плода, дефицит именно фолатов признается наиболее опасным.

Гипергомоцистеинемия у беременных

Гипергомоцистеинемия – повышение в крови уровня гомоцистеина – одна из важнейших причин врожденных уродств плода и развития различной акушерской патологии у беременных с дефицитом фолатов [2,9].

Серосодержащая аминокислота гомоцистеин – промежуточный продукт обмена метионина, реметилирование которого происходит с участием фолата (5-метил-ТГФ), оказывает выраженное токсическое действие на клетки.

В норме в крови взрослого человека содержится 10-12 мкмоль/л гомоцистеина. Во время беременности происходит физиологическое снижение уровня этой кислоты до значения 3-5 мкмоль/л. Такой уровень является безопасным и позволяет сохранить здоровье плода [4].

От повреждающего действия гомоцистеина клетки здорового человека защищают специальные механизмы, один из которых – реметилирование (реакция превращения в метионин, осуществляемая с участием фолата и витамина В₁₂). В условиях дефицита фолатов превращение гомоцистеина в метионин уменьшается и в клетках накапливается гомоцистеин.

Избыточное накопление гомоцистеина внутри клетки может быть причиной повреждения ДНК, нарушения внутриклеточных обменных процессов, что ведет к нарушению функций клетки, вплоть до ее гибели, и повышения уровня гомоцистеина плазмы крови.

Гомоцистеин свободно проходит через плаценту и может оказывать тератогенное и фетотоксическое действие [2,28]. Доказано, что гипергомоцистеинемия является одной из причин таких врожденных уродств плода, как анэнцефалия и незаращение спинномозгового канала, микроцефалия, часто сочетающаяся с пороками лицевого черепа, мозговые кисты и пр., объединяемые термином дефекты нервной трубки (ДНТ).

ДНТ представляют собой гетерогенную группу врожденных пороков, которые возникают в первые недели эмбрионального развития и являются результатом нарушения процесса нейруляции (закрытие нервной складки и нейропор с формированием нервной трубки). Коварство этого нарушения связано с тем, что процесс закрытия нервной трубки завершается в течение 28 дней (закрытие происходит на 21-28-й день) после зачатия, когда женщина может даже не догадываться о своей беременности. Если трубка не закрывается, формируется порок. Каждый третий случай дефекта нервной трубки приводит к гибели ребенка сразу же после рождения [22]. В

остальных случаях ДНТ становится причиной стойкой инвалидизации.

Установление точной распространенности ДНТ представляет сложности из-за различий в уровне мониторинга. В Европе общий показатель частоты встречаемости ДНТ (случаи живорождения, мертворождения и прерывания беременности) составляет 9,4 на 10 000, а частота встречаемости среди новорожденных – 3,2 на 10 000. Частота ДНТ различна в разных регионах и странах. Один из самых высоких показателей ДНТ отмечен в Ирландии и Шотландии, где дефект нервной трубки диагностируется, по разным источникам, у 0,1–9,7% новорожденных. В США ежегодно рождается более 2,5 тыс. детей с ДНТ. В России частота выявления ДНТ ежегодно составляет 0,45%; смертность вследствие ДНТ – 30 новорожденных (2% общей детской смертности) [14,22].

R.P. Steegers-Theunissen и соавт. (1991) впервые предположили возможное значение нарушения фолатзависимых процессов обмена гомоцистеина в развитии дефекта нервной трубки. Исследователи показали, что концентрация гомоцистеина в амниотической жидкости у новорожденных, родившихся с дефектами нервной трубки, была выше, чем у контрольной группы. В дальнейшем было показано, что риск развития *spina bifida* увеличивается при повышении концентрации гомоцистеина в крови [2].

Молекулярные механизмы развития дефектов нервной трубки вследствие гипергомоцистеинемии и дефицита фолатов могут включать недостаточное метилирование (гипометилирование) ДНК [12] и важнейших метаболитов развивающегося эмбриона.

Одним из механизмов повреждающего действия гомоцистеина является нарушение баланса окислительно-восстановительных реакций [4]. Избыток гомоцистеина подвергается аутоокислению с образованием H_2O_2 , супероксидных и гидроксильных радикалов. В результате накопления перекисей активируются реакции перекисного окисления липидов мембран клеток, ведущие к повреждению клеток [19]. К тому же гомоцистеин подавляет активность ферментов антиоксидантной системы.

Другие органы плода, такие как сердце, почки закладываются позже, однако при некорригированной гипергомоцистеинемии могут сформироваться и пороки их развития. Среди прочих пороков плода при гипергомоцистеинемии наиболее часто встречаются: аномалии развития лицевого черепа (заячья губа, волчья), кардиоваскулярные аномалии (пороки развития сердечно-сосудистой системы), дефекты конечностей (различные нарушения формы и размера конечностей, пороки развития опорно-двигательного аппарата) и мочеполовой системы (многочисленная группа аномалий мочеполовой системы: поражение почек, мочеточников, мочевого пузыря, уретры, гениталий) [6].

Неблагоприятное влияние гипергомоцистеинемии и дефицита фолатов на исходы беременности продолжает изучаться.

Выявлена взаимосвязь между гипергомоцистеинемией и синдромом потери плода [3,4,23]. По данным метаанализа 10 исследований, у женщин с синдромом потери плода и гипергомоцистеинемией риск прерывания беременности на ранних сроках увеличен в 2,7 раза (95% ДИ от 1,4 до 5,2). Частота невынашивания беременности достигает 50% у женщин с гомоцистинурией [4]. При наличии гомозиготного варианта мутации MTHFR TT на 40% (ДИ 1,0–2,0) возрастает риск синдрома потери плода [1]. Исследование абортного материала после самопроизвольных прерываний беременности выявило высокую частоту гомозиготной формы мутации MTHFR TT, которая, вероятно, оказывает ключевое влияние на выживаемость плода [11].

В ряде исследований было показано, что у пациенток с осложненным течением беременности (преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты и др.) имеет место более высокое содержание гомоцистеина в плазме крови (в среднем 13,23 мкмоль/л), чем при физиологической беременности (4,86 мкмоль/л). Следует отметить также, что у таких пациенток чаще встречаются генетические формы гипергомоцистеинемии и другие тромбофилические мутации. По данным исследований, гипергомоцистеинемия может быть выявлена у 18% беременных с тяжелой преэклампсией [4].

В крупном исследовании (Hordaland Homocysteine Study), в котором измерялся уровень общего гомоцистеина (Total homocysteine (tHcy), в качестве маркера фолатного статуса и фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний выявлено повышение риска преэклампсии (отношение шансов (ОШ): 1.32; 95% ДИ: 0.98, 1.77; P для тенденции = 0.02), преждевременных родов (ОШ: 1.38; 95% ДИ: 1.09, 1.75; P для тенденции = 0.005), резкого снижения веса новорожденного для гестационного срока (ОШ: 2.01; 95% ДИ: 1.23, 3.27; P для тенденции = 0.003). Выявлена также значимая корреляция между повышением уровня гомоцистеина и мертворождением (ОШ: 2.03; 95% ДИ: 0.98, 4.21; P для тенденции = 0.02), ДНТ и косолапостью у новорожденных [28].

Результаты популяционного когортного исследования (n = 5805) показали, что высокие уровни гомоцистеина коррелируют с более низким весом плаценты (P < 0.001) и низким весом новорожденного (P < 0.001). Низкие уровни фолатов, помимо вышеперечисленных признаков, коррелировали также с повышением риска преждевременных родов (ОШ 2.2; P = 0.002) и преэклампсии (ОШ 2.1; P = 0.04) [13].

По данным еще одного исследования, целью которого явилась оценка взаимосвязи между концентрациями фолата и гомоцистеина в крови матери (n=227) и в пуповинной крови на момент родов и их исхода, более низкое содержание фолатов в крови матери коррелировало с преждевременными родами, а более высокие концентрации гомоцистеина – с преэклампсией [8].

Согласно современным представлениям о механизмах патогенеза акушерских осложнений основа разви-

тия подавляющего большинства из них закладывается на самых ранних этапах наступления беременности – этапах имплантации и плацентации. Имплантация и плацентация, равно как и дальнейшее функционирование плаценты, являются этапами многоступенчатого процесса эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной регуляцией, который объективно нарушается при тромботической тенденции и в случае генетических дефектов свертывания. Проявляться эти нарушения могут на всех сроках беременности, начиная с момента зачатия.

Гипергомоцистеинемия через активацию свободно радикального и перекисного окисления липидов мембран клеток эндотелия нарушает равновесие прокоагулянтных и антикоагулянтных механизмов регуляции гемостаза: снижается активность тромбомодулина, гепарансульфата, уменьшается количество участков связывания и активность тканевого активатора плазминогена. Это способствует снижению активности антикоагулянтной (системы протеина С и АТ III) и фибринолитической системы. Под действием гомоцистеина усиливается экспрессия тканевого фактора, активируется фактор XII, увеличивается синтез TxA₂ тромбоцитами.

Гипергомоцистеинемия, как одна из форм приобретенной тромбофилии, может быть причиной нарушения физиологической адаптации системы гемостаза при беременности, инвазии трофобласта, плацентации и формировании фетоплацентарного кровообращения (через активацию коагуляции, нарушение фибринолиза и эндотелиопатию), что может стать причиной репродуктивной недостаточности на ранних сроках: невынашивание беременности и бесплодие в результате дефектов имплантации зародыша [4,29].

Эндотелиопатия, микротромбообразование и нарушение микроциркуляции в межворсинчатом пространстве и сосудах плаценты и сопутствующий тромбофилии дисбаланс между тромбоксаном А₂ и простагландином, приводящий к спазму спиральных артерий и резкому повышению резистентности сосудистого русла матки, приводят к нарушению плацентарной функции и целому ряду акушерских осложнений.

Гипергомоцистеинемия может быть одной из причин развития генерализованной микроангиопатии во второй половине беременности, проявляющейся в виде преэклампсии. На более поздних стадиях беременности является причиной развития хронической фетоплацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода. Это приводит к рождению детей с низкой массой тела и снижению функциональных резервов всех жизнеобеспечивающих систем новорожденного и развития целого ряда осложнений периода новорожденности.

Для гипергомоцистеинемии характерно развитие тяжелых, часто неуправляемых состояний, которые могут приводить к досрочному прерыванию беременности по медицинским показаниям. Рождение незрелого недоношенного ребенка в таких случаях сопрово-

ждается высокой детской летальностью и большим процентом неонатальных осложнений.

Таким образом, гипергомоцистеинемия является самостоятельным многофакторным состоянием риска развития осложнений беременности с элементами каскадного самоусиления. С учетом серьезности возможных последствий гипергомоцистеинемии рекомендуется проверять уровень гомоцистеина у всех женщин, готовящихся к беременности. В обязательном порядке следует проверять уровень гомоцистеина у пациенток с бывшими ранее акушерскими осложнениями и у женщин, родственники которых имели инсульты, инфаркты и тромбозы в возрасте до 45-50 лет.

Профилактика и коррекция фолатдефицитных состояний

Пути нормализации фолатного статуса включают адекватное потребление естественных фолатов с пищей, поддержание нормального зубиоза кишечника (важно для нормальной абсорбции фолатов), обогащение продуктов питания фолиевой кислотой и дополнительный прием фолиевой кислоты в виде витаминных добавок.

Препараты фолиевой кислоты (витамина В₉) – синтетической формы фолата, применяемой для профилактики и коррекции фолатдефицитных состояний, выпускаются в составе мультивитаминов (обычно в дозе 400 мкг), витаминов для беременных, в препаратах витаминов группы В и как отдельный препарат.

Фолиевая кислота занимает центральное место в терапии гипергомоцистеинемии. При назначении фолиевой кислоты происходит снижение изначально повышенного уровня гомоцистеина во всех случаях, независимо от причины его повышения [3,4]. Подобный эффект фолиевой кислоты связан с увеличением интенсивности реакций, идущих по пути реметилирования гомоцистеина. Необходимым компонентом терапии, направленной на снижение уровня гомоцистеина, являются также витамины В₆ и В₁₂, что вполне понятно, учитывая роль этих витаминов в его метаболизме.

Роль препаратов фолиевой кислоты в снижении риска ДНТ многократно доказана многочисленными клиническими исследованиями [1,5,23]. Экспериментальные данные показывают, что прием фолиевой кислоты некоторое время перед зачатием и в течение беременности снижает риск появления дефектов нервной трубки у новорожденных на 75% [7].

По данным Национального Итальянского института здоровья, прием фолиевой кислоты до и во время беременности в количестве 400 мкг/сут. снижает частоту развития не только ДНТ, но и аномалий эмбриогенеза мозга, сердечно-сосудистой системы, мочевыделительной системы, образование расщелины верхнего неба, дефектов конечностей, дефектов больших артерий, и омфалоцеле – пупочной грыжи [6].

Прием фолиевой кислоты уменьшает риск развития синдрома Дауна [2] и врожденных пороков сердца [18].

Своевременная коррекция гипергомоцистеинемии позволяет значительно снизить агрессию организма беременной женщины по отношению к плацентарной функции и в ряде случаев полностью устранить тромбозическое состояние. Учитывая то, что в ряде случаев витаминдефицитное состояние связано с нарушением всасывания витаминов в желудочно-кишечном тракте, лечение может быть начато с внутримышечного введения витаминов группы В. После снижения уровня гомотеина до нормы (5-15 мкг/мл) назначаются поддерживающие дозы витаминов *per os*.

Начатая в прегравидарный период (за 1-3 мес. до планируемой беременности) витаминпрофилактика фолатами и витаминами группы В позволяет снизить частоту осложненного течения беременности и предупредить пороки развития плода, связанных с дефицитом фолатов и гипергомоцистеинемией.

Профилактические дозы фолиевой кислоты и витаминов группы В (в частности В₁₂) показаны всем пациентам, планирующим беременность.

В то же время остается открытым вопрос о конкретной дозе препарата, которую следует назначить. Ситуацию осложняет широкий спектр предлагаемых препаратов, доза фолиевой кислоты в которых широко варьирует (0,4 мг, 0,8 мг, 1 мг, 5 мг и др.).

При этом существует мнение о безопасности высоких доз фолиевой кислоты. Не получили убедительного подтверждения и предположения о том, что передозировка фолиевой кислоты во время беременности может приводить к увеличению массы тела ребенка, увеличению риска развития ожирения и сахарного диабета у ребенка в будущем, а также склонности к аллергии, бронхиальной астме и нарушениям иммунитета.

В этой связи хочется подчеркнуть, что несмотря на отсутствие доказательств отрицательного влияния стандартной и высокой дозировки фолиевой кислоты на здоровую беременную женщину, как и любое синтетическое вещество, этот препарат должен применяться строго в необходимой дозировке. Учитывая суточную потребность в фолатах (400 мкг), нет необходимости назначения более высоких доз без специальных показаний. Тем более, что положительный эффект на нервную ткань плода при дозировке 400 мг и 4 мг отличается незначительно.

При приеме даже терапевтических доз фолиевой кислоты могут наблюдаться побочные эффекты: диспепсические расстройства, аллергические реакции. Очень высокие дозы могут привести к повышению возбудимости ЦНС и даже вызвать судороги вследствие угнетения тормозных (ГАМКэргических) систем нервной системы.

С осторожностью следует применять фолиевую кислоту при тяжелой патологии печени и почек, аллергических реакциях на синтетические витамины и

наследственных дефектах гена, отвечающего за обмен фолатов. Избыток фолиевой кислоты в таком случае может еще больше нарушить равновесие в этом цикле, приведя к таким же последствиям для плода, как и дефицит этого витамина [5]. ВОЗ рекомендует единственный режим применения фолиевой кислоты для профилактики врожденного порока развития – дефекта нервной трубки – 400 мкг до и сразу после зачатия.

Ввиду плохой биодоступности фолатов из принимаемой пищи (менее 50%) ВОЗ не рекомендует ограничиваться приемом фолатов в ежедневной специальной диете, обогащенной фолатами, и восполнять их нехватку дополнительным приемом фолиевой кислоты [30].

Что касается приема фолиевой кислоты небеременными женщинами в высоких дозах и длительное время, то постоянная передозировка может приводить к снижению активности натуральных киллеров, которые участвуют в противораковом иммунитете, что увеличивает риск возникновения онкопатологии (аденокарциномы молочной железы) [25] и быть причиной расстройств психо-социальных функций.

Несмотря на весьма распространенную в мире практику приема поливитаминных препаратов на этапе подготовки к беременности и во время беременности, в последние годы ряд исследований свидетельствует о возможных осложнениях во время беременности у пациенток, получавших в ранние сроки беременности и до зачатия поливитаминные препараты. В частности, недавно были опубликованы интересные данные, полученные в ходе Национального когортного исследования рождаемости в Дании (DNBC – национальное исследование 100 419 беременностей у 92 374 женщин с 1996 по 2002 г.). Была проанализирована связь между приемом поливитаминов, содержащих в среднем 19 микроэлементов в своем составе, или только фолатов в околозачаточный период и риском внутриутробной гибели плода на ранних или поздних сроках беременности, принимая во внимание сроки приема и важные материнские факторы. В таблице 1 представлены средние значения состава поливитаминов, которые принимали опрошенные женщины.

Было показано, что 62,1% женщин принимали поливитаминные добавки, 6,2% принимали фолиевую кислоту и 31,7% не принимали ничего. Оказалось, что в группе пациенток, получавших поливитамины, риск внутриутробной смерти плода был повышен на 12% (ОШ 1.12 (1.01–1.25)), причем в основном на раннем сроке беременности (ОШ 1.18 (1.05–1.33)).

У женщин, постоянно употреблявших поливитаминные добавки до беременности, наблюдалось увеличение на 29% количества внутриутробных смертей на ранних сроках беременности (ОШ 1.29 (1.12–1.48)), чем на поздних.

У женщин, использовавших 400 мкг/день фолиевой кислоты, не наблюдалось увеличения количества внутриутробных смертей.

Вещество/Элемент	Содержание
Витамин А	800 мкг
Тиамин (В ₁)	1,4 мг
Рибофлавин (В ₂)	1,6 мг
Витамин В ₆	2 мг
Витамин В ₁₂	1 мкг
Фолиевая кислота	200 мкг
Ниацин	18 мг
Пантотеновая кислота	6 мг
Витамин С	60 мг
Витамин Д	5 мкг
Витамин Е	10 мг
Железо	14 мг
Цинк	15 мг
Медь	2 мг
Йод	150 мкг
Магний	2,5 мг
Хром	50 мкг
Селен	50 мкг
Молибден	150 мкг

Таблица 1. Средний состав применяемых женщинами поливитаминов [32].

Таким образом, было высказано мнение, что применение поливитаминов для прегравидарной подготовки повышает риск ранней внутриутробной смерти плода [31,32]. Тем не менее трудно определить, какой именно из факторов был определяющим в повышении внутриутробной смертности – наличие витамина А, низкая доза фолиевой кислоты или другие.

Исходя из вышеизложенного для прегравидарной подготовки важно выбирать препараты, имеющие в инструкции по применению показание для профилактики дефекта нервной трубки плода до момента зачатия и в процессе органогенеза, а не только упоминание о восполнении дефицита фолатов в период уже протекающей беременности, когда закладка всех органов произошла. С этой точки зрения, для профилактики и коррекции фолат-дефицитных состояний препаратом выбора является Фолибер, содержащий профилактические дозы фолиевой кислоты (400 мкг) и витамина В₁₂ (2 мкг). 400 мкг фолиевой кислоты является минимальной эффективной суточной дозой, рекомендованной не только ВОЗ, но и Центрами по профилактике заболеваний (США, Великобритания, Австралия) здоровым женщинам в качестве дополнительного суточного потребления для предупреждения развития дефектов нервной трубки у плода. Рекомендованная суточная норма потребления витамина В₁₂ составляет 2 мкг.

Этот препарат предназначен к применению женщинами детородного возраста не позднее, чем за один

месяц до планируемой беременности, и беременными в первом триместре. Доза фолиевой кислоты в препарате соответствует суточной потребности организма человека в фолатах, необходимых в реакциях синтеза ДНК, реметилирования гомоцистеина, обмена аминокислот и др.

Минимальное содержание фолиевой кислоты предупреждает негативные последствия передозировки (которые возможны при приеме препаратов с высоким содержанием фолиевой кислоты) и в то же время обеспечивает организм женщины, планирующей беременность фолатами, дефицит которых негативно отражается на развитии ребенка.

У пациенток с генетическими формами гипергомоцистеинемии прием препарата следует продолжать в течение всего периода гестации.

Следует подчеркнуть необходимость раннего начала профилактики, учитывая распространенность фолатдефицитных состояний (дефицит фолиевой кислоты, как и других витаминов группы В, обнаруживается у 40-60% россиян [1]) и сроки становления и развития нервной системы плода (на 15-28-й день после оплодотворения), для которой гипергомоцистеинемия и дефицит фолатов особенно опасны.

Цианкобаламин (витамин В₁₂), включенный в препарат, выступая в роли кофактора, обеспечивает основные метаболические реакции, идущие с участием фолатов. Совместный прием этих витаминов патогенетически оправдан и обеспечивает высокую эффективность препарата, несмотря на минимальные дозы содержащихся в нем витаминов.

Напротив, недостаток витамина В₁₂ может быть причиной частичной или вторичной недостаточности фолиевой кислоты. Кроме того, адекватный прием В₉ и В₁₂ предотвращает дефицит железа, предупреждая развитие железодефицитной анемии у беременных и помогает организму бороться с инфекциями.

Профилактическое назначение фолиевой кислоты и витаминов группы В (В₁₂) позволяет нормализовать уровень гомоцистеина, повысить тем самым порог активации системы гемостаза и снизить риск нарушения плацентарной функции. Более высокие дозы фолиевой кислоты и витамина В₁₂ должны подбираться индивидуально, их эффект следует контролировать по уровню гомоцистеина (должен снижаться до нормативных значений), и метилмалоновой кислоты, которая отражает динамику повышения концентрации витамина В₁₂.

Таким образом, витаминпрофилактика фолатами и витаминами группы В, начатая на этапе планирования беременности, а также коррекция диеты позволяет нормализовать фолатный статус женщины и тем самым значительно снизить частоту развития пороков нервной трубки у плода, анемии и таких акушерских осложнений, как преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты, фетоплацентарная недостаточность, ранние и поздние выкидыши.

Литература:

1. Беременность высокого риска. Под ред. А.Д. Макария, Ф.А. Червенка, В.О. Бицадзе. М. 2015; 789-799.
2. Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Талалаева И.Н. Фолатдефицитные состояния и уродства плода. Журнал РОАГ. 2008; 2: 42-48.
3. Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т., Джобова Э.М. и др. Гипергомоцистеинемия и фолиевая кислота при невынашивании беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2007; 5: 8-11.
4. Макария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М., Бицадзе В.О. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. М. 2005.
5. Пустотина О.А., Ахмедова А.Э. Роль фолатов в развитии осложнений беременности. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология, 2014; 3 (35).
6. Bailey L.B., Berry R. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 81 (5): 1213-1217.
7. Beaudin A.E., Stover P.J. Folate-mediated one-carbon metabolism and neural tube defects: balancing genome synthesis and gene expression. *Birth Defects Res. C. Embryo Today.* 2007; 81 (3): 183-203.
8. Bergen N.E. et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study. *BJOG* 2012; 119 (6): 739-51.
9. Blencowe H., Cousens S., Modell B. et al. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int. J. Epidemiol.* 2010; 39 (1): 110-121.
10. Bodnar L.M., Himes K.P., Venkataraman R. et al. Maternal serum folate species in early pregnancy and risk of preterm birth. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 92 (94): 864-871.
11. Bukowski R., Malone F.D., Porter F.T. et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *PLoS Med.* 2009; 6 (5). ID 1000061.
12. Crider K.S., Yang T.P., Berry R.J. et al. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Adv. Nutr.* 2012; 3 (1): 21-38.
13. Czeizel A.E., Puho E.H., Langmar Z. et al. Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010; 148 (2): 135-140.
14. Daly L.E., Kirke P.N., Molloy A. et al. Folate levels and neural tube defects: implications for prevention. *JAMA.* 1995; 274 (21): 1698-1702.
15. Fekete K., Berti C., Trovato M. et al. Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation. *Nutr. J.* 2012; 11: 75-86.
16. Greenberg J.A., Bell S.J., Guan Y. et al. Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev. Obstet. Gynecol.* 2011; 4 (2): 52-59.
17. Kim M.W., Hong S.C., Choi J.S. et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes. *J. Obstet. Gynaecol.* 2012; 32 (6): 520-524.
18. Lucock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Mol. Genet. Metab.* 2000; 71 (1-2): 121-138.
19. Micle O., Muresan M., Antal L. et al. The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome. *J. Med. Life.* 2012; 5 (1): 68-73.
20. Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacokinet.* 2010; 49 (8): 535-548.
21. Prinz-Langenohl R., Brämwig S., Tobolski O. et al. (6S)-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 158 (8): 2014-2021.
22. Ptikin R.M. Folate and neural tube defects. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85 (1): 285-288.
23. Puri M., Kaur L., Walia G.K. et al. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women. *J. Perinat. Med.* 2013; 41 (5): 549-554.
24. Roth C. et al. Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children. *JAMA.* 2011; 306 (14): 1566-1573.
25. Stolzenberg-Solomon R.Z., Chang S.C., Leitzmann M.F. et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83 (4): 895-904.
26. Timmermans S., Jaddoe V.W., Hofman A. et al. Periconceptional folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study. *Br. J. Nutr.* 2009; 102 (5): 777-785.
27. Van Beynum I.M., Kapusta L., Bakker M.K. et al. Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (4): 464-471.
28. Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M. et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71 (4): 962-968.
29. Williams P.J., Bulmer J.N., Innes B.A. et al. Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy. *Biol. Reprod.* 2011; 84 (6): 1148-1153.
30. Human Vitamin and Mineral Requirements. World health organization food and agriculture organization of the united nations, 2004 (Second Edition).
31. CDC. CDC Grand Rounds: Additional Opportunities to Prevent Neural Tube Defects with Folic Acid Fortification. *MMWR* 2010; 59 (31): 980-4.
32. Nohr E.A., Olsen J., Bech B.H. et al. Periconceptional intake of vitamins and fetal death: a cohort study on multivitamins and folate. *Int J Epidemiol.* 2014; 43 (1): 174-84.

References:

1. High Risk Pregnancy. Ed. A.D. Makatsariya, F.A. Chervenak, V.O. Bitsadze. [Beremennost' vysokogo riska. Pod red. A.D. Makatsariya, F.A. Chervenaka, V.O. Bitsadze (in Russian)]. Moscow. 2015; 789-799.
2. Bitsadze V.O., Baimuradova S.M., Talalaeva I.N. *Zhurnal ROAG.* 2008; 2: 42-48.
3. Dobrokhotova Yu.E., Sukhikh G.T., Dzhobava E.M. i dr. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa.* 2007; 5: 8-11.
4. Makatsariya A.D., Beloborodova E.V., Baimuradova S.M., Bitsadze V.O. Hyperhomocysteinemia and pregnancy complications [Giperhomotsisteinemiya i oslozhneniya beremennosti (in Russian)]. Moscow. 2005.
5. Pustotina O.A., Akhmedova A.E. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2014; 3 (35).
6. Bailey L.B., Berry R. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 81 (5): 1213-1217.
7. Beaudin A.E., Stover P.J. Folate-mediated one-carbon metabolism and neural tube defects: balancing genome synthesis and gene expression. *Birth Defects Res. C. Embryo Today.* 2007; 81 (3): 183-203.
8. Bergen N.E. et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study. *BJOG.* 2012; 119 (6): 739-51.
9. Blencowe H., Cousens S., Modell B. et al. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int. J. Epidemiol.* 2010; 39 (1): 110-121.
10. Bodnar L.M., Himes K.P., Venkataraman R. et al. Maternal serum folate species in early pregnancy and risk of preterm birth. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 92 (94): 864-871.
11. Bukowski R., Malone F.D., Porter F.T. et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *PLoS Med.* 2009; 6 (5). ID 1000061.
12. Crider K.S., Yang T.P., Berry R.J. et al. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Adv. Nutr.* 2012; 3 (1): 21-38.
13. Czeizel A.E., Puho E.H., Langmar Z. et al. Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010; 148 (2): 135-140.
14. Daly L.E., Kirke P.N., Molloy A. et al. Folate levels and neural tube defects: implications for prevention. *JAMA.* 1995; 274 (21): 1698-1702.
15. Fekete K., Berti C., Trovato M. et al. Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation. *Nutr. J.* 2012; 11: 75-86.
16. Greenberg J.A., Bell S.J., Guan Y. et al. Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev. Obstet. Gynecol.* 2011; 4 (2): 52-59.
17. Kim M.W., Hong S.C., Choi J.S. et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes. *J. Obstet. Gynaecol.* 2012; 32 (6): 520-524.
18. Lucock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Mol. Genet. Metab.* 2000; 71 (1-2): 121-138.
19. Micle O., Muresan M., Antal L. et al. The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome. *J. Med. Life.* 2012; 5 (1): 68-73.
20. Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacokinet.* 2010; 49 (8): 535-548.
21. Prinz-Langenohl R., Brämwig S., Tobolski O. et al. (6S)-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 158 (8): 2014-2021.
22. Ptikin R.M. Folate and neural tube defects. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85 (1): 285-288.
23. Puri M., Kaur L., Walia G.K. et al. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women. *J. Perinat. Med.* 2013; 41 (5): 549-554.
24. Roth C. et al. Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children. *JAMA.* 2011; 306 (14): 1566-1573.
25. Stolzenberg-Solomon R.Z., Chang S.C., Leitzmann M.F. et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83 (4): 895-904.
26. Timmermans S., Jaddoe V.W., Hofman A. et al. Periconceptional folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study. *Br. J. Nutr.* 2009; 102 (5): 777-785.
27. Van Beynum I.M., Kapusta L., Bakker M.K. et al. Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (4): 464-471.
28. Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M. et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71 (4): 962-968.
29. Williams P.J., Bulmer J.N., Innes B.A. et al. Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy. *Biol. Reprod.* 2011; 84 (6): 1148-1153.
30. Human Vitamin and Mineral Requirements. World health organization food and agriculture organization of the united nations, 2004 (Second Edition).
31. CDC. CDC Grand Rounds: Additional Opportunities to Prevent Neural Tube Defects with Folic Acid Fortification. *MMWR* 2010; 59 (31): 980-4.
32. Nohr E.A., Olsen J., Bech B.H. et al. Periconceptional intake of vitamins and fetal death: a cohort study on multivitamins and folate. *Int J Epidemiol.* 2014; 43 (1): 174-84.

- weight, placental weight and length of gestation. *Nutr. J.* 2012; 11: 75-86.
16. Greenberg J.A., Bell S.J., Guan Y. et al. Folic acid supplementaion and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev. Obstet. Gynecol.* 2011; 4 (2): 52-59.
 17. Kim M.W., Hong S.C., Choi J.S. et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes. *J. Obstet. Gynaecol.* 2012; 32 (6): 520-524.
 18. Lucock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Mol. Genet. Metab.* 2000; 71 (1-2): 121-138.
 19. Micle O., Muresan M., Antal L. et al. The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome. *J. Med. Life.* 2012; 5 (1): 68-73.
 20. Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacokinet.* 2010; 49 (8): 535-548.
 21. Prinz-Langenohl R., Brämwig S., Tobolski O. et al. (6S)-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 158 (8): 2014-2021.
 22. Ptikin R.M. Folate and neural tube defects. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85 (1): 285-288.
 23. Puri M., Kaur L., Walia G.K. et al. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women. *J. Perinat. Med.* 2013; 41 (5): 549-554.
 24. Roth C. et al. Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children. *JAMA.* 2011; 306 (14): 1566-1573.
 25. Stolzenberg-Solomon R.Z., Chang S.C., Leitzmann M.F. et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83 (4): 895-904.
 26. Timmermans S., Jaddoe V.W., Hofman A. et al. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study. *Br. J. Nutr.* 2009; 102 (5): 777-785.
 27. Van Beynum I.M., Kapusta L., Bakker M.K. et al. Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (4): 464-471.
 28. Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M. et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71 (4): 962-968.
 29. Williams P.J., Bulmer J.N., Innes B.A. et al. Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy. *Biol. Reprod.* 2011; 84 (6): 1148-1153.
 30. Human Vitamin and Mineral Requirements. World health organization food and agriculture organization of the united nations, 2004 (Second Edition).
 31. CDC. CDC Grand Rounds: Additional Opportunities to Prevent Neural Tube Defects with Folic Acid Fortification. *MMWR.* 2010; 59 (31): 980-4.
 32. Nohr E.A., Olsen J., Bech B.H. et al. Periconceptional intake of vitamins and fetal death: a cohort study on multivitamins and folate. *Int J Epidemiol.* 2014; 43 (1): 174-84.

Сведения об авторах:

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Самбурова Наталья Викторовна – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Макацария Наталия Александровна – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. E-mail: makatsariya@gmail.com. Тел.: +7(495)7885840.

Мищенко Александр Леонидович – д.м.н., старший научный сотрудник НОКЦ «Клиническая гемостазиология» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the authors:

Bitsadze Victoria Omarovna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Samburova Natalia Viktorovna – Assistant professor, Department of Pathophysiology, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Makatsariya Nataliya Aleksandrovna – Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, Russia, 119048. E-mail: gemostasis@mail.ru. Тел.: +7(903)1182433.

Mishchenko Alexander Leonidovich – MD, research assistance of Scientific Educational Clinical Centre «Clinical Hemostasiology», First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.