

Фолати: сучасна підтримка здоров'я вагітної

М.В. Хайтович

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Фолати (хімічні сполуки на основі фолієвої кислоти) отримали свою назву від латинського «folio» – «лист», оскільки вперше були синтезовані з листя шпинату, у яких вітамін В₉ міститься у максимальних кількостях. Як важливий кофактор у вуглецевому обміні, фолати беруть участь у найважливіших обмінних процесах в організмі, зокрема, відіграють ключову роль у синтезі нуклеотидів і реплікації ДНК.

У статті наведено інформацію щодо фізіологічної ролі фолатів, їхнього метаболізму та його генетичних аспектів. Розглянуто клінічне значення дефіциту фолатів, описано їхні джерела і дози, а також висвітлена взаємодія фолієвої кислоти та лікарських засобів.

Ключові слова: фолати, метаболізм, дефіцит фолієвої кислоти, вагітність.

Folates: Modern Pregnant Health Support

M. V. Khaïtovich

Folates (folic acid-based chemical compounds) got their name from the Latin “folio” - “leaf”, since they were first synthesized from spinach leaves, in which vitamin B9 is found in maximum quantities. As an important cofactor in carbon metabolism, folates are involved in the most important metabolic processes in the body, in particular, they play a key role in the synthesis of nucleotides and DNA replication.

The article provides information on the physiological role of folates, their metabolism and its genetic aspects. The clinical significance of folate deficiency is examined, their sources and doses are described, and the interaction of folic acid and drugs is highlighted.

Keywords: folate, metabolism, folic acid deficiency, pregnancy.

Фолаты: современная поддержка здоровья беременной

Н.В. Хайтович

Фолаты (химические соединения на основе фолиевой кислоты) получили свое название от латинского «folio» – «лист», поскольку впервые были синтезированы из листьев шпината, в которых витамин В₉ содержится в максимальных количествах. Как важный кофактор в углеродном обмене, фолаты участвуют в важнейших обменных процессах в организме, в частности, играют ключевую роль в синтезе нуклеотидов и репликации ДНК.

В статье приведена информация о физиологической роли фолатов, их метаболизме и его генетических аспектах. Рассмотрено клиническое значение дефицита фолатов, описаны их источники и дозы, а также освещено взаимодействие фолиевой кислоты и лекарственных средств.

Ключевые слова: фолаты, метаболізм, дефіцит фолиевой кислоты, беременность.

Фізіологічна роль фолатів

Фолати (хімічні сполуки на основі фолієвої кислоти) отримали свою назву від латинського «folio» – «лист», оскільки вперше були синтезовані з листя шпинату, у яких вітамін В₉ міститься у максимальних кількостях. Як важливий кофактор у вуглецевому обміні, фолати беруть участь у найважливіших обмінних процесах в організмі, зокрема, відіграють ключову роль у синтезі нуклеотидів і реплікації ДНК [2].

Фолати забезпечують реакції метилювання (приєднання груп СН₃-) до різних молекул білків, гормонів, ліпідів, нейромедіаторів й інших субстратів обміну речовин. Метилювання специфічних ділянок ДНК (СрG-багатих областей в промоторі) блокує роботу гена внаслідок неможливості приєднання транскрипційного фактора і синтезу РНК [2]. Цей процес лежить в основі епігенетичної регуляції гомеостазу, онтогенезу і клітинного диференціювання. Імунна система через реакції метилювання розпізнає і пригнічує експресію чужорідних генів. Метильні групи необхідні і при детоксикації ксенобіотиків, для регенерації метіоніну і утилізації гомоцистеїну, синтезу фосфатидилхоліну, сфінгомієліну, креатину і нейромедіаторів.

Також фолати важливі для успішної інвазії трофобласта і секреції матриксних металопротеїназ.

Метаболізм фолатів

Надійшовши в організм за допомогою спеціальних переносників – транспортера PCFT (SLC46A1) і аніонообмінника RFC1 (SLC19A1) – фолати потрапляють у клітини кишечника (малюнок) [7]. В організмі фолати перетворюються в їхню відновлену форму – тетрагідрофолієву кислоту.

Продукти фолатного циклу використовуються як переносники метильної групи у відновлювальному процесі, коли реметилюється гомоцистеїн з утворенням метіоніну. Порушення даного процесу, як і нестача метіоніну, спричинює зміни хромосомної сегрегації і аномальну генну експресію.

Повноцінний обмін фолатів можливий лише за нормального функціонування ферментів фолатного циклу: метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФР), метіонінсинтази і цистатіонінсинтази.

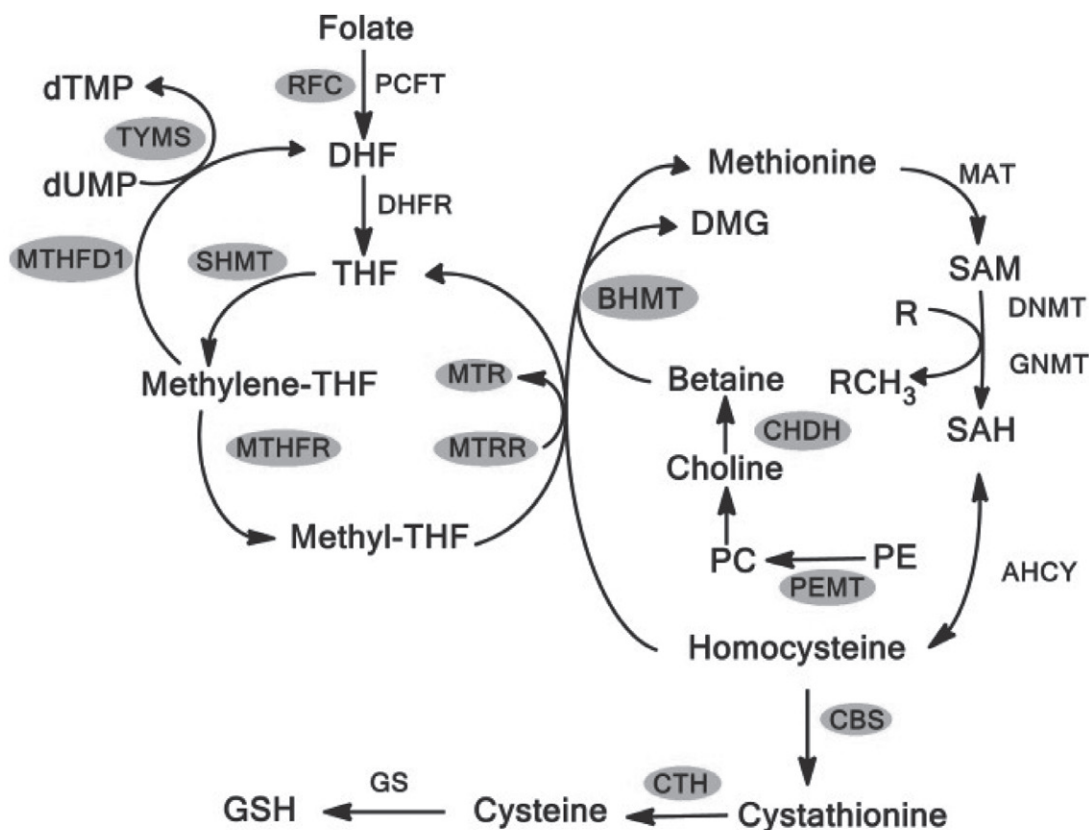
Синтетична фолієва кислота так само, як і більшість харчових фолатів, біологічно неактивна і лише за допомогою ферменту МТГФР перетворюється в активний моноглутамат 5-МТГФ.

Генетичні аспекти метаболізму фолатів

Поліморфізм С677Т гена МТГФР вважається однією із причин незрошення невральної трубки. У матерів, що мають даний варіант поліморфізму, ризик народження дітей із значеною вадою зростає на 60%. В Україні у 7% населення виявлено гомозиготну форму даного поліморфізму, тоді як у Європі – в 11,3% [1].

Доведено, що рівень гомоцистеїну достовірно підвищений у пацієток з генотипом 677ТТ за геном МТГФР та його поєднаннями з генотипами 1298АА, 66АА, 66GG та 2756GG за генами МТГФР, MTRR та MTR1. При цьому рівні фолієвої кислоти та вітаміну В₁₂ у сироватці крові були зниженими [4].

Вагітні з даним генотипом потребують консультації генетика та індивідуальних підходів у попередженні дефіциту фолієвої кислоти. У близько 40% населення України виявляють гетерозиготну форму даного поліморфізму, що асоціюється зі зниженням на 35% засвоєння фолієвої кислоти.



Малюнок. RFC – reduced folate carrier; PCFT – proton coupled folate transporter; DHF – dihydrofolate; THF – tetrahydrofolate; DHFR – dihydrofolate reductase; SHMT – serine hydroxymethyltransferase; MTHFR – methylene tetrahydrofolate reductase; MTHFD1 – methylene tetrahydrofolate dehydrogenase 1; TYMS – thymidylate synthase; MTR – methionine synthase; MTRR – methionine synthase reductase; BHMT – betaine hydroxymethyl transferase; CHDH – choline dehydrogenase; PC – phosphatidylcholine; PE – phosphatidylethanolamine; PEMT – phosphatidylethanolamine N-methyltransferase; SAM – S-adenosyl methionine; MAT – methionine adenosyltransferase; SAH – S-adenosyl homocysteine; AHCY – S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase; GSH – glutathione; CBS – cystathione β -synthase; CTH – cystathionase; GS – glutathione synthase; *dTMP* – deoxythymidine monophosphate; *dUMP* – deoxyuridine monophosphate; *DMG* – dimethylglycine; *DNMT* – DNA methyltransferase; *GNMT* – Glycine N-methyltransferase.

Клінічне значення дефіциту фолатів

При дефіциті фолатів порушується процес реплікації ДНК, що в першу чергу відображається на швидко проліферуючих клітинах, таких, як кровотворні й епітеліальні. Унаслідок цього порушується гемопоєз у кістковому мозку і формується мегалобластний тип кровотворення, що проявляється фолієводефіцитною мегалобластною анемією. Також погіршується регенерація шкіри і слизових оболонок.

Оскільки тканини хоріона належать до швидко проліферуючих, розлад роботи геному ембріональних клітин під час їхнього ділення і диференціювання призводить до порушення ембріогенезу та формування вад розвитку у плода. Так, низький пренатальний рівень фолатів асоціюється зі зменшенням загального об'єму мозку дитини та зниженням у неї когнітивних функцій [5].

Дефект нервової трубки виникає у результаті порушень, що відбуваються у процесі нейруляції (утворення нервової пластинки та замикання її у нервову трубку), який зазвичай закінчується у перші 28 днів після зачаття. Також з дефіцитом фолатів асоціюється частота аномалій кінцівок, вух, сечовидільної системи, розщеплення верхнього піднебіння і омфалоцеле. Доведено, що низькі концентрації фолієвої кислоти зумовлюють зниження життє-

здатності та інвазії клітин трофобласта. Порушення розвитку плаценти підвищує ризик невиношування, затримки росту плода, прееклампсії.

Загальне метилювання ДНК зменшується у разі дефіциту фолатів та вітаміну B_{12} у тканинах матері та збільшується у разі дефіциту фолієвої кислоти у плаценті [18]. Зміни циклу метилювання проявляються різними нейродегенеративними, аутоімунними та алергічними захворюваннями, також суттєво зростає ризик канцерогенезу, атерогенезу. Оскільки дефіцит фолатів зумовлює підвищення швидкості мутацій ДНК, що порушує експресію генів-супресорів росту пухлин (протоонкогенів), це призводить до утворення непластичних клітин. Тому низький або дефіцитарний рівень фолатів асоціюється із ризиком розвитку раку [24], зокрема колоректального. Частота даних ускладнень тісно пов'язана із низьким рівнем фолатів і високим рівнем гомоцистеїну [17].

У нормі на межі I і II триместрів вагітності рівень гомоцистеїну знижується і у подальшому залишається стабільно зниженим. Це сприяє кращому плацентарному кровообігу. Нормальний рівень гомоцистеїну відновлюється через 2–4 доби після пологів. У разі нестачі фолатів порушується процес реметилювання гомоцистеїну, що при-

зводить до гіпергомоцистеїнемії. Підвищення концентрації гомоцистеїну у крові – фактор ризику розвитку серцево-судинних і нейродегенеративних захворювань, таких, як атеросклероз, ішемічна хвороба серця (стенокардія та інфаркт міокарда), венозний тромбоз, інсульт, хвороба Альцгеймера. Тромбогенна дія гомоцистеїну зумовлена:

- пошкодженням клітин ендотелію,
- неспецифічним пригніченням синтезу простагліцину,
- активацією факторів V і VII,
- гальмуванням активації протеїну C,
- блокадою зв'язування тканинного активатора плазміногену ендотеліальними клітинами.

Високі рівні гомоцистеїну посилюють агрегацію тромбоцитів. Підвищення рівня гомоцистеїну і сполучена з ним ендотеліальна дисфункція під час вагітності є ланкою патогенезу порушення інвазії трофобласта, невиношування, розвитку прееклампсії, плацентарної недостатності і затримки розвитку плода.

Гомоцистеїні, особливо, його метаболіт L-гомоцистеїнова кислота чинять також нейротоксичну дію, активуючи NMDA-рецептори, що призводить до зростання концентрації іонів кальцію і активних форм кисню всередині нейронів та індукції апоптозу і некрозу.

Установлено підвищену схильність до гіпергомоцистеїнемії у курців.

Джерела фолатів

Існує три можливих шляхи підвищення вживання фолатів жінками: збільшення споживання тих продуктів харчування, які містять фолати; уведення в раціон продуктів, спеціально збагачених фолієвою кислотою; вживання фолатних добавок. Раціон можна поповнювати різними продуктами, що містять фолієву кислоту (броколі, білокачанна капуста, морква, бобові, злаки, горіхи, банани, м'ясо та свиняча печінка, баранина, яловичина, лосось, яєчні жовтки, молоко та молочні продукти, дріжджі та ін.). Однак значні втрати вмісту фолієвої кислоти вже починаються на стадії зберігання овочів. Так, листові овочі у разі тривалого зберігання при кімнатній температурі втрачають до 70% фолієвої кислоти, ще до 95% втрат відбувається під час приготування. Фактично лише близько 50% цього важливого вітаміну всмоктується при споживанні з їжею.

Доведено, що збагачення їжі фолатами також не забезпечує захисту від розвитку дефектів нейрональної трубки [29].

Доза фолатів: аспекти персоналізації

ВООЗ рекомендує здоровим вагітним вживати 400 мкг фолієвої кислоти на добу або 2,8 мг щотижнево [30]. Інші автори вважають стандартною дозою фолієвої кислоти 0,8 мг (800 мкг) на добу [31]. У Великій Британії допустимою визнана верхня межа надходження фолієвої кислоти – 1 мг на добу [23], а рекомендована добова норма фолатів становить:

- для дорослих та дітей віком понад 11 років – 200 мкг;
- для молодих жінок, що планують завагітніти, – 400 мкг;
- для вагітних – 300 мкг, але у перші 12 тиж вагітності + ще 300 мкг;
- для жінок, які годують груддю, – +260 мкг [23].

У деяких країнах рекомендується доповнення раціону фолієвою кислотою у дозі 400 мкг/добу у здорових вагітних та до 5 мг/добу – при ризиках патології вагітності. При цьому фолатну підтримку рекомендують починати щонайменше за місяць до зачаття та протягом перших 12 тиж вагітності, а також продовжувати її протягом усієї вагітності у матерів з недостатністю харчування [19]. Доведено, що додаткове вживання фолієвої кислоти протягом 4 тиж до

зачаття і перших 12 тиж вагітності знижує ризик розвитку дефекту серцевої перегородки на 40%.

Відома роль нутритивної підтримки із використанням фолієвої кислоти, а також низки інших нутрієнтів, таких, як вітаміни B₆ і D₃, бета-каротин, у профілактиці розвитку раку грудної залози [22, 25]. Результати дослідження у 129 пацієнток із раком грудної залози та у 271 жінки контрольної групи продемонстрували, що у жінок, які отримували фолієву кислоту, ризик розвитку раку грудної залози був нижчий порівняно з тими, які ніколи не вживали фолієвої кислоти в якості додаткової підтримки [12]. Протекторна роль фолатів особливо значуща щодо естроген-негативного раку грудної залози [9].

Вживання фолієвої кислоти в стандартній дозі 0,4 мг та/або споживання збагаченої нею їжі не дозволяє досягти захисного рівня фолієвої кислоти у пацієнтів із мутацією гена МТГФР або коли поєднується кілька факторів ризику. Тим більше, що дана мутація часто асоціюється із гіпергомоцистеїнемією – це вимагає застосування більш високої дози фолієвої кислоти. Розробляються алгоритми зменшення індивідуального ризику розвитку дефектів нейрональної трубки через урахування факторів ризику [14].

Деякі автори пропонують застосовувати високі дози фолієвої кислоти (від 1 до 5 мг/добу) [13, 31]. Однак близько десяти років тому опубліковано результати досліджень, які пов'язували ризик розвитку раку грудної залози з високими дозами фолатів [6, 15]. Зокрема, обстеження 19 775 жінок (серед них у 795 виник рак грудної залози) засвідчило, що ризик виникнення раку грудної залози асоціюється із рівнем фолатів у крові більше 32 нмоль/л [8]. Відомі дослідження, у яких встановлено, що високі дози фолієвої кислоти під час планування вагітності та до її середини асоціюються із зростанням ризику розвитку гестаційної гіпертензії, зі збільшенням ризику розвитку інсулінорезистентності, ожиріння та цукрового діабету 2-го типу у дітей, а також порушенням когнітивних функцій та судомами [16, 23].

Результати останніх досліджень доводять, що висока доза фолієвої кислоти (4 мг/добу) є безпечною і може бути запропонована жінкам, які продовжують палити під час вагітності, для мінімізації ризику зниження маси тіла новонароджених [26, 31].

За результатами проспективного дослідження EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) проаналізовано 2491 випадок раку грудної залози та обстежено 2521 жінку контрольної групи і не виявлено асоціації між рівнем фолатів та вітаміну B₁₂ з ризиком розвитку раку грудної залози [20]. За результатами системного огляду зроблено висновок, що рівень фолатів у крові не асоціюється із ризиком розвитку раку грудної залози [28].

Результати останніх досліджень доводять існування додаткових факторів, які визначають ризик виникнення канцерогенезу на тлі вживання фолатів. Так, у США обстежено 93 835 жінок віком 27–44 роки, які споживали алкоголь. Виявлено 2866 випадків раку грудної залози. Установлено позитивний зв'язок між споживанням алкоголю та раком грудної залози серед жінок, які вживали менше 400 мкг/добу фолатів [11]. За результатами іншого дослідження доведено, що споживання алкоголю та високі дози фолатів асоціювалися із ризиком розвитку раку грудної залози, тоді як самі по собі високі дози фолатів не підвищували ризику розвитку раку грудної залози [10]. Вплив алкоголю можна частково пояснити тим, що він пригнічує синтез переносника фолатів і тому зменшується їхня біодоступність, а також він знижує швидкість запасання фолатів у печінці та нирках [2].

Також доведено, що ризик розвитку раку грудної залози зростає пропорційно рівню вітаміну B_{12} у крові у жінок, які споживають алкоголь, та у жінок із низьким рівнем фолатів у крові [20].

Зазначається необхідність застосовувати високі дози фолатів лише при достатньому рівні вітаміну B_{12} . Це пояснюється тим, що використання лише фолієвої кислоти частково активує метаболізм фолатів, але це не дозволяє перетворювати 5-метилтетрагідрофолат у тетрагідрофолат та гомоцистеїн у метіонін через шлях, який залежить від вітаміну B_{12} . Співвідношення фолатів та вітаміну B_{12} впливає на порушення експресії транспортерів, мікроРНК і метилювання ДНК геному. Дефіцит вітаміну B_{12} у I і II триместрах вагітності або значне співвідношення фолієвої кислоти та вітаміну B_{12} під час вагітності асоціюються із низькою масою тіла при народженні [21], необоротним неврологічним пошкодженням [23].

Важливо стежити за правильною дозою фолієвої кислоти для запобігання можливим несприятливим наслідкам неметаболізованого накопичення фолатів у плазмі крові [19].

Для подружніх пар з репродуктивними розладами в анамнезі необхідно під час планування прекоцепційного періоду рекомендувати не менше 800 мкг/добу фолієвої кислоти у полівітамінних препаратах (з іншими вітамінами групи В) [3]. Доза 800 мкг фолієвої кислоти у пацієнтів із гетерозиготним станом гена МТГФР рівнозначна дозі 520 мкг у пацієнтів із «диким» генотипом МТГФР.

За наявності генетичного поліморфізму ферменту МТГФР додаткове використання фолатів доцільно проводити не лише на прегавідарному етапі і під час I триместра, але й протягом всієї вагітності, а також перших 3–6 міс післяпологового періоду, коли ризик тромботичних ускладнень особливо високий.

Вживання збільшеної дози фолієвої кислоти (до 5 мг) рекомендовано для жінок з ожирінням, цукровим діабетом, целіакією, серпоподібноклітинною анемією та таласемією, при епілепсії, а також за наявності в анамнезі випадків дефектів нервової трубки та інших [3].

Фізіологічна доза метафоліну (800 мкг/добу), на відміну від високої дози фолієвої кислоти (5 мг/добу), є ефективним методом підтримки у пацієнтів–носіїв мутацій МТГФР для попередження синдрому порушення метаболізму фолієвої кислоти, пов'язаного із імунodefіцитом і канцерогенезом [27].

Рекомендується призначати препарати, що містять фолієву кислоту, не менше ніж за 8–12 тиж до запланованої

вагітності. Саме такий термін необхідний для накопичення клітинами мінімально достатньої кількості фолатів, що забезпечує профілактику ускладнень вагітності та вад розвитку у плода.

Взаємодія фолієвої кислоти та лікарських засобів

Неметаболізована фолієва кислота взаємодіє з протисудомними засобами (фенітоїном тощо), оскільки вона є кофактором метаболізму фенітоїну. З більш високим рівнем фолієвої кислоти пов'язана індукція ферментів метаболізму даних лікарських засобів, їхня низька концентрація у крові та недостатня ефективність [23].

Високі дози фолієвої кислоти можуть знижувати ефективність метотрексату. Це пов'язується із зміною способів метаболізму фолатів в організмі, що, у свою чергу, може взаємодіяти з механізмами антифолатних препаратів [23].

Останнім часом актуальною є тема застосування біологічно активних добавок (БАД), які містять фолієву кислоту. На відміну від лікарських засобів, для яких існує велика кількість регуляторних обмежень, БАД мають лише рекомендації щодо застосування. Тому важливо, щоб БАД використовували лише за призначенням фахівців з охорони здоров'я (лікарів, провізорів) та лише у вагітних без факторів ризику виникнення неадекватної реакції на вживання звичайних доз фолієвої кислоти.

ВИСНОВКИ

Отже, додаткове введення фолієвої кислоти протягом 8 тиж до, під час і до 6 міс після вагітності є необхідною умовою її фізіологічного перебігу та зниження ризиків вад розвитку у дитини. Доцільно застосовувати метафолін у дозі 400 мкг/добу. У випадку високих ризиків впливу на всмоктування та метаболізм фолатів генетичних та поведінкових (споживання алкоголю) факторів, а також при збільшенні потреби в захисті від зростання рівня гомоцистеїну у крові (паління, зловживання каваю, брак фізичних навантажень, екстрагенітальна патологія) доза фолієвої кислоти повинна становити 800 мкг/добу. При цьому неприпустимо використовувати БАД, а необхідно призначати лише лікарські засоби.

Високі дози фолієвої кислоти (понад 1 мг на добу) повинні супроводжуватись введенням в організм додатково вітаміну B_{12} і контролю його рівня у крові.

Сведения об авторе

Хайтович Николай Валентинович – Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13; тел.: (044) 234-40-62

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Гречанина Е.Я., Лесовой В.Н., Мясоєдов В.В., Гречанина Ю.Б., Гусар В.А. Закономерная связь между развитием некоторых эпигенетических болезней и нарушением метилирования ДНК вследствие дефицита ферментов фолатного цикла. <https://pdfs.semanticscholar.org/c290/539f66e539cada55bbc5220ad6f5833531fa.pdf>
- Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Фолатный цикл: обзор и практические рекомендации по интерпретации генетических тестов. Медицинская генетика. 2015;14(11):3-8.
- Россоха З.И. Сучасні передумови до профілактики та лікування генетично зумовлених порушень фолатного обміну у подружніх пар з репродуктивними розладами в анамнезі. Здоров'є жінчини. 2019; 139(3): 31-34.
- Россоха З.И., Кир'яченко С.П., Горюченко Н.Г. Роль міжгенної взаємодії МТНFR, МТRR, МТR1 у розвитку порушень фолатного обміну у пацієнток із репродуктивними розладами. Український медичний часопис. 2018. 3(2) (125). <https://www.umj.com.ua/article/126970>
- Ars C.L., Nijs I.M., Marroun H.E. et al. Prenatal folate, homocysteine and vitamin B12 levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: the Generation R Study. *Br J Nutr.* 2019 Sep;122(s1):S1-S9. doi: 10.1017/S0007114515002081.
- Castillo-L.C., Tur J.A., Uauy R. et al. Folate and Breast Cancer Risk: A Systematic Review. *Rev Med Chil.* 2012 Feb;140(2):251-60. doi: 10.4067/S0034-98872012000200016..
- Chittiboyina C. et al. The role of the folate pathway in pancreatic cancer risk. *PLoS ONE.* 2018; 13(2):e0193298. DOI: 10.1371/journal.pone.0193298.
- Essén A. et al. Baseline Serum Folate, Vitamin B12 and the Risk of Prostate and Breast Cancer Using Data From the Swedish AMORIS Cohort. *Cancer Causes Control.* 2019 Jun;30(6):603-615. doi: 10.1007/s10552-019-01170-6.
- Harris H.R. et al. Folate Intake and Breast Cancer Mortality in a Cohort of Swedish Women. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(1):243-50. doi: 10.1007/s10549-011-1838-y.
- Jung S. et al. Alcohol Consumption and Breast Cancer Risk by Estrogen Receptor Status: In a Pooled Analysis of 20 Studies. *Int J Epidemiol.* 2016;45(3):916-28. doi: 10.1093/ije/dyv156.
- Kim H.J. et al. Alcohol Consumption and Breast Cancer Risk in Younger Women According to Family History of Breast Cancer and Folate Intake. *Am J Epidemiol.* 2017;186(5):524-531. doi: 10.1093/aje/kwx137.

12. Kim S. J et al. Folic Acid Supplement Use and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Case-Control Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(3):741-748. doi: 10.1007/s10549-018-05118-3.
13. Koren G., Moser S.S. Does high-dose gestational folic acid increase the risk for autism? The birth order hypothesis. *Med Hypotheses.* 2019 Nov;132:109350. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109350.
14. Kotova N., Maichuk V., Fedorenko O. The differentiated approach to prevention of neural tube defects in children. *Georgian Med News.* 2018 Jan;(274):52-59.
15. Kotsopoulos J. et al. A Folate and Breast Cancer: What About High-Risk Women? *2012 Sep*;23(9):1405-1420.
16. Li Q., Xu S., Chen X. et al. Folic Acid Supplement Use and Increased Risk of Gestational Hypertension. *Hypertension.* 2020 May 11;HYPER-TENSIONAHA.119.14621. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14621.
17. Liu C., Luo D., Wang Q. et al. Serum homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and subsequent events of adverse pregnancy outcome: the Sichuan Homocysteine study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Mar 18;20(1):176. doi: 10.1186/s12884-020-02860-9.
18. Mahajan A., Sapehia D., Thakur S. et al. Effect of imbalance in folate and vitamin B12 in maternal/parental diet on global methylation and regulatory miRNAs. *Sci Rep.* 2019;9(1):17602. doi: 10.1038/s41598-019-54070-9.
19. Martinez G.R.M. Supplements in pregnancy: the latest recommendations-*Nutr Hosp.* 2016 Jul 12;33(Suppl 4):336. doi: 10.20960/nh.336.
20. Matejicic M. et al. Biomarkers of Folate and Vitamin B12 and Breast Cancer Risk: Report From the EPIC Cohort. *Int J Cancer.* 2017;140(6):1246-1259. doi: 10.1002/ijc.30536.
21. Mishra J., Tomar A., Puri M. et al. Trends of folate, vitamin B12, and homocysteine levels in different trimesters of pregnancy and pregnancy outcomes. *Am J Hum Biol.* 2020 Jan 2:e23388. doi: 10.1002/ajhb.23388.
22. Mokbel K. et al. Chemoprevention of Breast Cancer With Vitamins and Micronutrients: A Concise Review . *In Vivo.* 2019;33(4):983-997. doi: 10.21873/invivo.11568.
23. Patel K.R., Sobczyńska-Malefora A. The adverse effects of an excessive folic acid intake. *Eur J Clin Nutr.* 2017 Feb;71(2):159-163. doi: 10.1038/ejcn.2016.194. Epub 2016 Oct 12.
24. Pieroth R. et al. Folate and Its Impact on Cancer Risk *Curr Nutr Rep.* 2018 Sep;7(3):70-84. doi: 10.1007/s13668-018-0237-y.
25. Romagnolo D.F. et al. Epigenetics of Breast Cancer: Modifying Role of Environmental and Bioactive Food Compounds *Mol Nutr Food Res.* 2016 Jun.
26. Servy E.J. et al. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ.* 2018; 362: k3478. doi: 10.1136/bmj.k3478
27. Servy E.J., Jacquesson-Fournols L., Cohen M., Menezes Y.J.R. MTHFR isoform carriers. 5-MTHF (5-methyl tetrahydrofolate) vs folic acid: a key to pregnancy outcome: a case series. *J Assist Reprod Genet.* 2018 Aug;35(8):1431-1435. doi: 10.1007/s10815-018-1225-2.
28. Martin T. et al. Folate Intake and the Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Jun.
29. Viswanathan M., Treiman K.A., Doto J.K., et al. Folic Acid Supplementation: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet].
30. WHO recommendatons on antenatal care for a positive pregnancy experience. 2017. 175 p. https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc-positive-pregnancy-experience/en/
31. Yusuf K.K., Salihu H.M., Wilson R. et al. Comparing Folic Acid Dosage Strengths to Prevent Reduction in Fetal Size Among Pregnant Women Who Smoked Cigarettes. *JAMA Pediatr.* 2019 May; 173(5): 493–494.

Статья поступила в редакцию 25.05.2020