



# СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА РОЛЬ ФОЛАТІВ У ПРОФІЛАКТИЦІ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ПРОБЛЕМ

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ

Добре відомо, що нестача мікронутрієнтів може спричинити багато ускладнень під час вагітності, викликати вроджені вади розвитку (ВВР) в плоді, стати підґрунтям для порушень здоров'я матері та дитини в подальшому житті. Водночас сьогодні в світі у 70–80% вагітних відзначають дефіцит в організмі трьох та більше вітамінів і мінералів [1]. У популяції широко розповсюджені стани, які поглиблюють дефіцит фолатів (паління, поліморфізми гену метилентетрагідрофолатредуктази, мальабсорбція тощо), заліза (порушення менструального циклу, захворювання шлунково-кишкового тракту), вітаміну D (дефіцит інсоляції) та поліненасичених жирних кислот (харчові обмеження). Саме ці факти зумовлюють необхідність мікронутрієнтної підтримки практично всіх жінок репродуктивного віку.

Здавалося б, що цю проблему можна вирішити за рахунок простої корекції раціону, однак на практиці це досить складно реалізувати з декількох причин: якість сучасних харчових продуктів, фінансові можливості родини щодо формування повноцінного та різноманітного харчування, загальна культура населення та ментальні й регіональні особливості складу і кількості харчового раціону тощо [1].

Реальніший варіант покращення ситуації – фортифікація деяких базових продуктів харчування. Цей превентивний захід є досить дієвим щодо охоплення широких прошарків населення незалежно від рівня статків та освіти. Ефективність таких заходів було доведено, наприклад, відносно додавання фолієвої кислоти (ФК) в борошно та крупи (140 мкг на 100 г

продукту), що проводиться з 1998 року в США та Канаді [2, 3]. На фоні споживання фортифікованих продуктів у цих країнах відбулось суттєве зниження частоти дефектів нервової трубки (ДНТ) плоду на 27 та 46% відповідно [4]. Сьогодні цей метод застосовується в 70 країнах світу, однак Україна до їх числа не належить.

Ще один надійний шлях подолання дефіциту вітамінів та мінералів – цілеспрямоване їх споживання у вигляді лікарських засобів (як правило, комплексних за складом) на етапі прегравідарної підготовки та впродовж вагітності й лактації. Питання полягає в тому, щоб жінка отримувала лише корисні та життєво необхідні речовини згідно з сучасними рекомендаціями фахівців, не перевантажуючи свій організм зайвими складовими. Тому дуже важливо з'ясувати, дефіцит яких саме вітамінів та мікроелементів є в конкретної пацієнтки (на підставі опитування, огляду, додаткових обстежень), і на цій підставі вже призначити певні препарати.

### ФОЛІЄВА КИСЛОТА ЯК ЕСЕНЦІАЛЬНИЙ ЕЛЕМЕНТ ДЛЯ ВАГІТНОЇ ТА ПЛОДА

Одним із таких життєво необхідних вітамінів є ФК, або вітамін B<sub>9</sub> (птероїл-глутамінова кислота). Історія відкриття ФК і усвідомлення її ролі та місця в організмі людини пройшли тривалий шлях, починаючи з 30-х років минулого століття. Так, у 1931 р. гематолог Люсі Віллс (Великобританія) вперше визначила, що злоякісну анемію можна вилікувати прийомом екстракту дріжджів, оскільки в них виявилась певна корисна речовина [5]. І лише в 1941 р. цю речовину було виділено з листя шпинату та ідентифіковано, від чого, власне, й пішла її



### І.А. ЖАБЧЕНКО

д. мед. н., професор, керівник відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»  
ORCID: 0000-0001-5622-5813

### Контакти:

Жабченко Ірина Анатоліївна  
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової  
НАМН України», відділення патології  
вагітності та пологів  
04050, Київ, П. Майбороди, 8  
тел.: +38 (067) 50 43 518  
e-mail: izhab@ukr.net

назва – фолієва кислота (від лат. folio – листя), або вітамін B<sub>9</sub>, ФК міститься також у м'ясі, коренеплодах, грибах, фініках, абрикосах, гарбузі, висівках.

У 1964 р. знайшлося перше підтвердження ролі дефіциту фолатів у розвитку мегалобластної анемії у вагітних, передчасного відшарування плаценти, мимовільного переривання вагітності [6]. Вже у 1975 р. було визначено роль ФК у затримці внутрішньоутробного розвитку плода, народженні дітей з низькою масою тіла; визначено «найнебезпечніший проміжок» щодо впливу дефіциту ФК – перші тижні вагітності (періоди інвазії трофобласту та ембріогенезу) [7]. У 1983 р. на когорті понад 900 жінок було виявлено, що дефіцит ФК при гестації у 2 рази збільшує частоту ВВР у плода – до 3%, особливо ДНТ [8]. У 1989 р. стало відомо, що щоденний прийом у прегравідарний період 360 мкг ФК значно знижує частоту первинних ДНТ у мешканок Північної Ірландії та Йоркширу [9]; у 1992 р. – що прийом 800 мкг ФК у комплексі мікронутрієнтів на прегравідарному етапі та під час вагітності дозволив знизити частоту ВВР у плода та взагалі уникнути ДНТ порівняно з тими, хто не отримував ФК в цей період [10].

ФК також виступає як репаратант ДНК (бере участь у біосинтезі метіоніну, серотоніну, тиміну), регуляції синтезу адреналіну і норадреналіну, в метаболізмі серотоніну. ФК впливає на синтез еритроцитів та володіє імуностимулюючою активністю (відповідає за синтез та функціональну активність лімфоцитів).

На сьогодні стало багато відомо про роль ФК в антиканцерогенезі. ФК задіяна в багатьох біохімічних шляхах: метилуванні гомоцистеїну й інших речовин, синтезі нуклеотидів; впливає на процес метилування ДНК, з яким пов'язана стійкість генетичного апарату клітини; зумовлює включення урацилу до складу ДНК, що визначає ефективність репарації ДНК у місці її розриву (перша лінія захисту від мутагенного канцерогенного впливу). Це визначає молекулярні механізми антиканцерогенезу цієї речовини.

Доведеним фактом запуску канцерогенезу визнано гомоцистеїн, рівень якого різко зростає при дефіциті фолатів: його надлишок діагностують у пацієнток із раком молочної залози (РМЗ), шийки матки та яєчників, меланомами, колоректальним раком, пухлинами голови та шиї. Підвищення споживання ФК в дозі  $\geq 360$  мкг/доба корелює зі зниженням ризику РМЗ, особливо в пременопаузі [13].

За період 1980–2012 рр. у 12 дослідженнях виявлено, що прийом ФК у прекоцепції та/або при гестації знижував ризик розвитку в дітей гострого лімфолейкозу на 20% та гострого мієлолейкозу на 32% [14].

На сьогодні визнано, що нестача ФК може спричинити багато порушень у серцево-судинній системі організму людини. Так, у 2012 р. за результатами мета-аналізу (14 досліджень) доведено, що ризик судинних катастроф зворотно корелює з рівнем фолатів у крові та/або споживанням ФК [15], а зниження споживання ФК корелює зі збільшенням смертності від серцево-судинних захворювань, особливо у віці менше 60 років [12].

ФК відіграє значну роль у регуляції менструального циклу та настанні вагітності. Перш за все, фолати необхідні для нормальної овуляції. Нестача ФК пов'язана з низьким рівнем

естрадіолу впродовж усього менструального циклу, підвищенням концентрації фолікулоstimулюючого гормону в період очікуваної овуляції, в лютеїнову фазу – зі зменшеною кількістю прогестерону в крові. У жінок із дефіцитом фолатів на 33% підвищена вірогідність спорадичної ановуляції [16].

У свою чергу гіпергомоцистеїнемія як наслідок дефіциту ФК викликає оксидативний стрес у тканинах матково-плацентарного комплексу, що призводить до дефектів імплантації зародка, а в майбутньому – до безпліддя, спорадичного викидня або звичного невиношування [17].

Але найбільші свої позитивні ефекти ФК проявляє саме під час вагітності. Вона є необхідною і важливою складовою пуринового обміну, що визначає її роль для нормального росту, розвитку й проліферації тканин, для процесів кровотворення та ембріогенезу; бере участь у гемопоезі; використовується для забезпечення зростання матки, плаценти, а також еритропоезу в гемопоетичних органах жінки. Упродовж вагітності рівень ФК прогресивно знижується не тільки в плазмі, але й в першу чергу в еритроцитах, що вимагає постійного відновлення її кількості в організмі. Слід також пам'ятати, що плід поглинає в основному активну форму ФК, тому фолати мають потрапляти до організму саме в такій формі [12].

Вагітність має ще й певні особливості споживання ФК. Так, потреба в ній значно зростає при багатоплідній вагітності та у багатороділлей з невеликим інтергенетичним інтервалом, при прееклампсії, на фоні екстрагенітальних захворювань. Дефіцит ФК викликає порушення в децидуальних та хоріальних клітинах, що й визначає подальший несприятливий її перебіг та наслідки. Лактація також супроводжується посиленою утилізацією ФК, тому відновлення її рівня слід проводити за принципом «до останньої краплі молока» [18].

Існує зв'язок між дефіцитом фолатів у вагітних і ризиком вроджених вад, пов'язаних не лише з ДНТ, що було доведено численними дослідженнями, а й вадами серця, видільної системи тощо. На сьогодні на перше місце серед фолат-асоційованих вад розвитку плода виходять саме вади серця, за ними – ДНТ, вади кінцівок та незрощення піднебіння і верхньої губи, вади сечовидільної системи. За даними сучасних дослідників (L. Altic et al., 2016; A. Milunsky et al., 1991; M.L. Watkins, 1998; R.H. Finnell et al., 2004; M.B. Forrester et al., 2000), саме периконцепційна профілактика за допомогою ФК знижує ризик розвитку ДНТ на 50–70% та здатна попередити до 50% вроджених аномалій серця, черепно-лицьової ділянки, сечовидільної системи [19].

### **Значення метилтетрагідрофолату**

Натуральна ФК, що потрапляє в організм з продуктами харчування, являє собою водорозчинний вітамін B<sub>9</sub>. Він не синтезується в організмі людини і несе в собі активну форму фолатів (5-метилтетрагідрофолат (5-МТГФ)), що добре засвоюється. Однак повного забезпечення організму вагітної ФК лише за рахунок харчового раціону не відбувається навіть у країнах з високим рівнем статків населення. Так, за даними одного з систематичних оглядів 2013 р., що включав 62 дослідження, до яких увійшло 108 733 вагітних із 27 розвинутих країн світу, виявив, що рівень їхнього забезпечення ФК за рахунок продуктів харчування складає лише 70% від необхідного, починаючи вже з I триместру вагітності [20].

Таким чином, постає питання щодо зовнішнього забезпечення вагітних ФК у вигляді лікарських засобів. Однак проблема полягає в тому, що всі синтетичні препарати ФК є хімічними неактивними сполуками, які мають пройти в організмі людини цілий каскад перетворень під дією ферменту метилентетрагідрофолатредуктази та за участі інших вітамінів групи В, зокрема синергіста ФК – вітаміну В<sub>12</sub>. На сьогоднішній день у популяції виявляється значна частка жінок, в організмі яких повністю або частково відсутній цей необхідний фермент, тобто препарат ФК не чинить очікуваної від нього дії, і розвиваються усі негативні наслідки гіпергомоцистеїнемії під час вагітності (завмерла вагітність, відшарування або інфаркти хоріона/плаценти, прееклампсія, переривання вагітності, антенатальна загибель плода). ФК не засвоюється через поліморфізм генів ферментів фолатного циклу, який за гетерозиготним типом зустрічається у 31–39% жінок, за гомозиготним – у 9–17%, що в середньому складає близько половини жіночого населення [18]. Зрозуміло, що в даних випадках збільшення дози ФК не є рішенням цієї проблеми, оскільки накопичення неметаболізованої біологічно неактивної форми ФК в крові призведе до блокади рецепторів активних фолатів і, як наслідок, до наростання фолатного дефіциту. Крім того, L. Yang et al. (2015) та D. Valera-Gran et al. (2014) довели, що застосування великих доз ФК, навіть за умов її повного засвоєння в організмі, може провокувати прояви злоякісних новоутворень, неврологічних захворювань та патологій в дітей (ожиріння, атопія, алергія і бронхіальна астма, а також негативний вплив на психомоторний розвиток) [21].

Тривалий час вчені намагались створити штучну молекулу з активним метаболітом ФК, але зусилля були марними через нестабільність з'єднання. Лише компанії Merck (Німеччина) вдалось створити стабільну молекулу синтетичної біологічно активної форми фолату на основі метаболіту ФК – L-5-МТГФ, яка вирізняється наявністю іону кальцію. Речовина отримала назву «метафолін». Ця стабільна кальцієва соль швидко розпадається в організмі на іони кальцію та власне L-5-МТГФ, що надалі виконує всі важливі функції фолатів [18, 22]. У клінічних дослідженнях було доведено, що незалежно від генотипу та активності ферменту метилентетрагідрофолатредуктази в жінок L-5-МТГФ має більшу біодоступність та ефективніше сприяє підвищенню рівня фолатів у плазмі крові, ніж така ж доза ФК [18].

### Рекомендовані норми ФК

Сучасні нормативні документи визнають абсолютну незаперечність необхідності щоденного використання ФК під час вагітності, зважаючи на її роль під час гестації та недостатнє надходження з їжею. Так, Рекомендації ВООЗ (2017) наполягають на щоденному обов'язковому прийомі вагітними препаратів заліза в дозі 30–60 мг та 400 мкг ФК, що дозволяє знизити частоту післяпологового сепсису, передчасних пологів та народження дітей з малою масою тіла. За неможливості щоденного прийому препаратів заліза через побічні ефекти та через розповсюдженість анемії серед вагітних задля покращення материнських та перинатальних результатів рекомендується приймати препарати заліза 120 мг 1 раз на тиждень та ФК 2800 мкг 1 раз на тиждень [23]. Наказ МОЗ України № 417 (2011 р.) регламентує обов'язкове призначення всім

вагітним до 12 тижнів 400 мкг ФК на добу, а за наявності репродуктивних втрат в анамнезі – 800 мкг [24]. Аналогічні рекомендації існують і в інших країнах: призначення фолатів є обов'язковим упродовж 3 міс. прекоцепційного періоду та I триместру вагітності; оптимальним є призначення фолатів у складі фолатовмісних комплексів у дозі 400–800 мкг/доба. Зазначено також користь від призначення ФК статевому партнеру: кожен 100 мкг ФК щоденно знижують частку аномальних сперматозоїдів на 3,6% [21].

Роль фолатів у різні періоди гестації є нерівнозначною для профілактики різних ускладнень. Так, щодо профілактики розвитку ВВР у плода, зокрема ДНТ, найбільш значущим є період прекоцепції та I триместр вагітності, надалі вплив ФК на ці процеси знижується до нуля. Щодо розвитку анемії під час вагітності, то призначення ФК, починаючи з етапу планування вагітності й упродовж неї, дозволяє помірно підтримувати показники червоного ростка крові на нормальному рівні без переважаючого в будь-якому терміні.

Ще однією патологією, яка розвивається під час вагітності та великою мірою залежить від рівня гомоцистеїну, є прееклампсія. Накопичення гомоцистеїну в організмі за рахунок нестачі фолатів сприяє розвитку ендотеліопатії, гіперкоагуляції та тромбозів. Вагітність при цьому може ускладнюватись надмірною агрегацією тромбоцитів, загрозою переривання, прееклампсією. Для розвитку останньої в умовах фолатного дефіциту найбільш значущим є II триместр при помірному впливі в інші періоди. В жінок із гіпергомоцистеїнемією на фоні нестачі ФК формується плацентарна дисфункція, починаючи вже з I триместру за рахунок неповноцінної закладки спіральних артерій, а в подальшому – під впливом зниження продукції простагландіну ендотеліоцитами маткових та плодово-плацентарних судин, що супроводжується спазмом судин та розмежуванням материнського та фетального кровотоку [18, 25].

Останніми роками з'явилися нові дані щодо впливу нестачі ФК під час вагітності на подальший психічний розвиток дитини, зокрема з цим пов'язують і зростання випадків аутизму в дітей у всьому світі. Вважається, що для повноцінного розвитку мозку дитини у внутрішньоутробному періоді, зважаючи на вплив ФК, найважливішими є період прекоцепційної підготовки та I триместр вагітності [25].

### Фемібін Наталкер

Розширення уявлень про вплив ФК під час вагітності на як на організм матері, так і на плід, а також потреба в розробці нових засобів корекції при її нестачі в цей період примусили фахівців розробляти нові лікарські засоби комплексної дії. Створення синтетичного активного метаболіту ФК метафоліну дозволяє сьогодні бути впевненими в можливості засвоєння ФК організмом вагітної та уникненні всіх пов'язаних з її дефіцитом порушень, незалежно від наявності/відсутності поліморфізму генів фолатного циклу. На цій підставі було створено принципово новий препарат Фемібін Наталкер у двох модифікаціях – таблетки для I триместру (Фемібін Наталкер I) та II–III триместрів і періоду лактації (Фемібін Наталкер II). До складу обох форм препарату входять: фолати в сумарній дозі 400 мкг (ФК 200 мкг та кальцій-L-метилфолат 208 мкг); вітамін С (кальцій L-аскорбат 110 мг); вітамін РР, ні-

котинамід 15 мг; вітамін Е 13 мг; пантотенова кислота 6 мг; вітамін В<sub>6</sub> 1,9 мг; вітамін В<sub>2</sub> 1,6 мг; вітамін В<sub>1</sub> 1,2 мг; біотин 60 мкг; вітамін В<sub>12</sub> 3,5 мкг; йод 150 мкг. Наявність у складі усього комплексу вітамінів групи В дозволяє забезпечити весь каскад перетворень неактивної частини ФК на активну.

До складу Фемібіон Наталкер ІІ додатково внесено у вигляді окремої капсули 200 мг докозагексаєнової кислоти (ДГК). Довголанцюжкові поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) є вкрай важливими для нормального перебігу вагітності, повноцінного розвитку плода і новонародженого. ДГК належить до ПНЖК, і в дозі 200–300 мг/доба в прегравідарному періоді та під час вагітності може знижувати частоту акушерських та перинатальних ускладнень і позитивно впливати на розвиток головного мозку, імунної системи та органу зору плода [18, 26]. У тканинах нервової системи відзначається висока концентрація ДГК (15–20% від загального вмісту жирних кислот у фосфоліпідах головного мозку та 60% від їх рівня у фосфоліпідах мембран клітин сітківки), що забезпечує життєдіяльність та функціонування нервових клітин. ДГК також бере участь у синаптичній передачі сигналу та активує зоровий пігмент родопсин, впливаючи на світлочутливість сітківки [18].

ДГК міститься в жировій тканині жінки та за необхідності мобілізується під час вагітності й передається плоду через плаценту, накопичуючись у тканинах головного мозку, причому особливо активно в ІІІ триместрі. Саме тому при передчасних пологах дитина не отримує належної кількості ДГК, що може призводити до порушень функцій мозку та органів зору [18]. Ці факти зумовлюють доцільність призначення ДГК вагітним з метою забезпечення адекватного розвитку центральної нервової системи плода.

Слід зазначити, що між ω-3-ПНЖК, до яких належить і ДГК, активними фолатами та вітамінами групи В існує фармакодинамічний синергізм, тому їх сумісне застосування може більш виражено сприяти зниженню рівня гомоцистеїну, відновленню метилування ДНК, позитивно впливати на процеси росту та диференціювання клітин плаценти й плода [18, 19]. Застосування ФК у складі мультивітамінного комплексу дозволило знизити частоту ДНТ на 92%, а призначення монопрепаратів ФК – на 70% [27].

У світі вже існує позитивний досвід щодо використання Фемібіон Наталкер. Так, було проведено ретроспективний аналіз медичної документації 114 пацієнток із поліморфізмом генів фолатного циклу і невиношуванням в анамнезі. У І групі 54 жінкам на етапі прекоцепції і до 28-го тижня вагітності призначали ФК у вигляді комбінації монопрепарату

або комплексу вітамінів групи В і вітамінно-мінеральних комплексів; у ІІ-й групі 60 пацієнток до зачаття і протягом всієї вагітності отримували вітамінно-мінеральний комплекс, що містить 208 мкг метафоліну і 200 мкг ФК, а також інші вітаміни групи В (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>) – Фемібіон Наталкер І. У пацієнток ІІ групи в порівнянні з І були статистично значуще нижчими рівні гомоцистеїну, фібриногену, маркерів тромбонемії, а також частота низки акушерських і перинатальних ускладнень (в 1,5–3,9 раза,  $p < 0,05$ ) [26].

Інше проспективне дослідження включало 80 випадків вагітності та пологів у жінок, які мали в анамнезі факт народження дитини або переривання вагітності плодом із ВВР або хромосомною аномалією. До першої групи увійшли 40 жінок, яким на прегравідарному етапі призначалися фолати у вигляді 200 мкг ФК і 200 мкг метафоліна. Другу групу склали 40 жінок, що приймали в прегравідарний період і протягом даної вагітності фолати у вигляді 400 мкг ФК. У першій групі загроза переривання вагітності траплялась у 4 рази рідше порівняно з другою групою (5 проти 22,5% відповідно,  $p < 0,05$ ) [28].

Препарат Фемібіон Наталкер І рекомендовано приймати по 1 таблетці на день упродовж прегравідарного періоду та І триместру вагітності. Водорозчинні компоненти комплексу Фемібіон Наталкер ІІ розділені на таблетку і желатинову капсулу, які забезпечують правильне всмоктування нутрієнтів у шлунку і кишечнику. Фемібіон Наталкер ІІ рекомендовано приймати по 1 таблетці та 1 капсулі на день, починаючи з 13-го тижня вагітності та впродовж усього періоду лактації.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, ФК є вкрай необхідним елементом у прегравідарній підготовці, а також упродовж вагітності й лактації, і можна зробити наступні висновки:

- Адекватний фолатний статус матері знижує ризик та ін. перинатальних проблем, як невиношування вагітності, гестаційної ендотеліопатії (плацентарна дисфункція, прееклампсія тощо), вроджені вади розвитку (ДНТ, вади серця та ін.).
- Проблема 21 століття – синтетична ФК не засвоюється в кожній другій жінки (понад 50%) через генний поліморфізм і відсутність ферменту, що перетворює ФК на активний фолат.
- Комплекс вітамінів та мінералів Фемібіон Наталкер І, ІІ, що містить активний фолат – метафолін, забезпечує достатній рівень фолатів навіть у тих вагітних, в яких ФК не засвоюється.
- Фемібіон ІІ містить ω-3 ПНЖК – ДГК, що вкрай необхідна для розвитку мозку і зору дитини.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Радзинский, В.Е., Рябинкина, Т.С., Бриль, Ю.А., Симоновская, Х.Ю. Коррекция рациона беременных: доказательные данные (информационный бюллетень) / Редакция журнала Status Praesens. – 2018. – 28 с.  
Radzinskiy, V.E., Ryabinkina, T.S., Bril, Y.A., Simonovskaya, K.Y. Correction of the diet for pregnant women: evidence data (newsletter). Editorial board of Status Praesens Journal (2018): 28 p.
2. Johnston, R.B.  
"Will increasing folic acid in fortified grain products further reduce neural tube defects without causing harm? Consideration of the evidence." *Pediatric Research* 63.1 (2008): 2–8.
3. Honein, M.A., Paulozzi, L.J., Mathews, T.J., et al.  
"Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects." *JAMA* 285 (2001): 2981–6.

4. De Wals, P., et al.  
"Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada." *New Engl J Med* 357.2 (2007): 135–42.
5. Wills, L.  
"Treatment of "pernicious anaemia of pregnancy" and "tropical anaemia" with special reference to yeast extract as a curative agent (1931)." *Natl Med J India* 26.2 (2013): 117–22.
6. Hibbard, B.M.  
"The role of folic acid in pregnancy; with particular reference to anaemia, abortion and abortion." *J Obstet Gynecol Br Commons* 71 (1964): 529–42.
7. Hibbard, B.M.  
"Folates and the fetus." *S Afr Med J* 49.30 (1975): 1223–6.
8. Smithells, R.W.  
"The action of drugs on the embryo. Clinical aspects." *Proc R Soc Med* 56 (1963): 606–8.

9. Smithells, R.W., Seller, M.J., Harris, R., et al.  
"Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defects recurrences." *Lancet* 321.8832 (1983): 1027–31.
10. Czeizel, A.E., Dudas, I.  
"Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation." *New Engl J Med* 327 (1992): 1832–5.
11. Bramswig, S., et al.  
"Supplementation with a multivitamin containing 800 microg of folic acid shortens the time to reach the preventive red blood cell folate concentration in healthy women." *Int J Vitam Nutr Res* 79 (2009): 61–70.
12. Радзинский, В.Е.  
Техногенный отбор / В.Е. Радзинский, Т.С. Рябинкина, О.А. Раевская // Status Praesens. – 2017. – № 5 (42). – С. 103–110.  
Radzinskiy, V.E., Ryabinkina, T.S., Raevskaya, O.A.  
"Technogenic selection." *Status Praesens* 5.42 (2017): 103–10.

13. De Batlle, J., Ferrari, P., Chajes, V., et al. "Dietary folate intake and breast cancer risk: European prospective investigation into cancer and nutrition." *J of National Cancer Institute* 107.1 (2015): 367.
14. Metayer, C., Milne, E., Dockerty, J.D., et al. "Maternal supplementation with folic acid and other vitamins and risk of leukemia in offspring." *Epidemiology* 25 (2014): 811–22.
15. Wang, Z.M., Zhou, B., Nie, Z.L., et al. "Folate and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies." *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 22.10 (2010): 890–9.
16. Michels, R.A., Wactavski-Wende, J., Mills, J.L., et al. "Folate, homocysteine heart defects." *Hum Reprod* 32.8 (2017): 1743–50.
17. Micle, O., Muresan, M., Antal, L., et al. "The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome." *J Med Life* 5.1 (2012): 68–73.
18. Зайченко, А.В. Фолаты и омега-3-ПНЖК в акушерстве: больше чем профилактика дефектов нервной трубки / А.В. Зайченко // *Здоров'я України. Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія*. – 2018. – № 1. – С. 1–4. Zaihenko, A.V.
19. "Folates and omega-3 polyunsaturated fatty acids in obstetrics: more than prevention of neural tube defects." *Health of Ukraine. Gynecology. Obstetrics. Reproductology* 1 (2018): 1–4.
20. Milman, N., et al. "Supplementation during pregnancy: beliefs and science." *Gynecological Endocrinology* 32.7 (2016): 509–16.
21. Радзинский, В.Е. и др. Прегравидарная подготовка: клинический протокол / М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. – 80 с. Radzinskiy, V.E., et al. Pregravidary preparation: clinical protocol. Moscow. Editorial Board of Status Praesens Journal (2016): 80 p.
22. Pieterzik, K., Bailey, L., Shane, B. "Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics." *Clin Pharmacokinet* 49.8 (2010): 535–48.
23. Всемирная организация здравоохранения. Рекомендации по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности / Женева: ВОЗ, 2017 г. – Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. World Health Organization. Recommendations on antenatal care for a positive pregnancy. Geneva. WHO (2017). License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
24. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ № 417 від 16.07.2011 р. «Організація амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні». Ministry of Health of Ukraine. Order No. 417 dated July 16, 2011, "Organization of Outpatient Obstetric and Gynecologic Aid in Ukraine."
25. Hind N. Moussa, et al. "Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks." *Future Sci OA* 2.2 (2016): FS0116.
26. Курмачева, Н.А. Беременность и полиморфизмы генов фолатного цикла: какую дозу и форму фолатов выбрать? / Н.А. Курмачева и др. // *Доктор.ру. Гинекология. Эндокринология*. – 2015. – № 14 (115). – С. 49–54. Kurmacheva, N.A., et al. "Pregnancy and polymorphisms of the folate cycle genes: what dose and form of folate to choose?" *Doctor.ru. Gynecology. Endocrinology* 14.115 (2015): 49–54.
27. Громова, О.А. Систематический анализ взаимосвязи дефицита витаминов и врожденных пороков развития / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.К. Тетруашвили, Е.Ю. Лисицына // *Consilium Medicum*. – 2012. – Т. 6. – С. 34–40. Gromova, O.A., Torshin, I.Y., Tetruashvili, N.K., Lisitsyna, E.Y. "Systematic analysis of the relationship of vitamin deficiency and congenital malformations." *Consilium Medicum* 6 (2012): 34–40.
28. Гостева, Е.О. Акушерские аспекты младенческой смертности от врожденных пороков развития в Пермском крае: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2013. – 24 с. Gosteva, E.O. Obstetric aspects of infant mortality from congenital malformations in the Perm region. Thesis abstract for PhD degree. Perm (2013): 24 p. □

## СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА РОЛЬ ФОЛАТІВ У ПРОФІЛАКТИЦІ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ПРОБЛЕМ

### Огляд літератури

**І.А. Жабченко**, д. мед. н., професор, керівник відділення патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»

Одним із життєво необхідних вітамінів є фолієва кислота (ФК), або вітамін B<sub>9</sub>. Найбільші свої позитивні ефекти ФК проявляє саме під час вагітності. Вона необхідна для нормального росту, розвитку й проліферації тканин, процесів кровотворення та ембріогенезу; для зростання матки, плаценти, а також еритропоезу. Існує зв'язок між дефіцитом фолатів у вагітних і ризиком вроджених вад, пов'язаних не лише з дефектом нервової трубки, а й іншими відхиленнями. Так, на сьогодні на перше місце серед фолат-асоційованих вад розвитку плода виходять вади серця, за ними – дефект нервової трубки, вади кінцівок і незрощення піднебіння та верхньої губи, вади сечовидільної системи. Тому постає питання щодо зовнішнього забезпечення вагітних ФК у вигляді лікарських засобів. Однак всі синтетичні препарати ФК є хімічними неактивними сполуками, які мають пройти в організмі людини цілий каскад перетворень. ФК не засвоюється через поліморфізм генів ферментів фолатного циклу, який зустрічається у близько половини жінок. Відтак, у даних випадках збільшення дози ФК не є рішенням цієї проблеми, оскільки накопичення неметаболізованої біологічно неактивної форми ФК в крові призведе до блокади рецепторів активних фолатів і, як наслідок, до наростання фолатного дефіциту. Тому була створена стабільна молекула синтетичної біологічно активної форми фолату на основі метаболіту ФК – L-5-метилтетрагідрофолат (МТГФ), що наддалі виконує всі важливі функції фолатів. У клінічних дослідженнях доведено, що незалежно від генотипу та активності ферменту метилтетрагідрофолатредуктази в жінок метафолін має більшу біодоступність та більш ефективно сприяє підвищенню рівня фолатів у плазмі крові, ніж така сама доза ФК. На цій підставі було створено принципово новий препарат Фемібіон Наталкер для застосування в період вагітності й лактації.

**Ключові слова:** вроджені вади розвитку плода, фолієва кислота, метафолін, Фемібіон Наталкер.

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ ФОЛАТОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ

### Обзор литературы

**И.А. Жабченко**, д. мед. н., профессор, руководитель отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

Одним из жизненно необходимых витаминов является фолиевая кислота (ФК), или витамин B<sub>9</sub>. Наибольшие свои положительные эффекты ФК проявляет именно во время беременности. Она необходима для нормального роста, развития и пролиферации тканей, процессов кроветворения и эмбриогенеза; для роста матки, плаценты, а также эритропоеза. Существует связь между дефицитом фолатов у беременных и риском врожденных пороков, связанных не только с дефектом нервной трубки, но и другими отклонениями. Так, сегодня на первое место среди фолат-ассоциированных пороков развития плода выходят пороки сердца, за ними – дефект нервной трубки, пороки конечностей и несращение неба и верхней губы, пороки мочевыделительной системы. Поэтому возникает вопрос относительно внешнего обеспечения беременных ФК в виде лекарственных средств. Однако все синтетические препараты ФК являются химическими неактивными соединениями, которые в организме человека должны пройти целый каскад преобразований. ФК не усваивается из-за полиморфизма генов ферментов фолатного цикла, который встречается у около половины женщин. Поэтому в данных случаях увеличение дозы ФК не является решением этой проблемы, так как накопление биологически неактивной формы ФК в крови приведет к блокаде рецепторов активных фолатов и, как следствие, к нарастанию фолатного дефицита. Поэтому была создана стабильная молекула синтетической биологически активной формы фолата на основе метаболита ФК – L-5-метилтетрагидрофолат (МТГФ), которая отличается наличием иона кальция. Вещество получило название «метафолин». Он быстро распадается в организме на ионы кальция и собственно L-5-МТГФ, выполняющую в дальнейшем все важные функции фолатов. В клинических исследованиях доказано, что независимо от генотипа и активности фермента метилтетрагидрофолатредуктазы у женщин метафолин имеет большую биодоступность и более эффективно способствует повышению уровня фолатов в плазме крови, чем такая же доза ФК. На этом основании был создан принципиально новый препарат Фемибин Наталкер для применения в период беременности и лактации.

**Ключевые слова:** врожденные пороки развития плода, фолиевая кислота, метафолин, Фемибин Наталкер.

## MODERN VIEW ON THE ROLE OF FOLATES IN PROPHYLAXIS OF PERINATAL PROBLEMS

### Literature review

**I.A. Zhabchenko**, MD, professor, chief of the Department of pathology of pregnancy and childbirth, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine"

One of the vital vitamins is folic acid (FA), or vitamin B<sub>9</sub>. The biggest positive effects of FA show precisely during pregnancy. It is necessary for normal growth, tissue development and proliferation, hematopoiesis and embryogenesis; for uterus, placenta growth and erythropoiesis. There is a correlation between folate deficiency in pregnant women and the risk of birth defects, not only related to the neural tube defect, but also other defects. So, today the first place among the folate-induced defects in the fetus development is heart failure, followed by a defect of the nervous tube, limb defects and non-enlargement of the palate and upper lip, urinary system defects. Therefore, there is a question about the external FA provision in the form of drugs for pregnant. But all synthetic drugs with FA are chemical inactive compounds, which in the human body have to go through a cascade of transformations. FA is not digested due to the genes polymorphism of the folate cycle enzymes, which occurs in about half of women. Therefore an increase in the FA dose is not a solution to this problem, since the accumulation of non-metabolized biologically inactive FA form in blood will lead to blockade of active folate receptors and increase the folate deficiency. Therefore, a stable molecule of synthetic biologically active folate form based on the FA metabolite L-5-methyltetrahydrofolate (MTHF) was created, which differs by the presence of calcium ion. The substance is called "metafolin". It quickly dissolves in the body into calcium ions and L-5-MTHF, which continues to perform all important functions of folate. It has been proven in clinical trials that, regardless of the genotype and activity of the methylenetetrahydrofolate reductase in women, metafolin have a higher bioavailability and more effectively promotes increased folate levels in plasma than the same dose of FA. On this basis a fundamentally new drug Femibion Natalcare for pregnancy and lactation was created.

**Keywords:** fetal congenital anomalies, folic acid, metafolin, Femibion Natalcare.