



doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-4-502-513

ОБМЕН ФОЛАТОВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

З.Д. САЛИМОВА, М.Ф. ДОДХОЕВА

Кафедра акушерства и гинекологии № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

В обзоре литературы рассматриваются данные современных отечественных и зарубежных авторов, которые в разные годы проводили исследование в области изучения роли фолиевой кислоты в организме человека, особенно у женщин репродуктивного периода. Проведён анализ исследований по оценке влияния дефицита фолиевой кислоты и фолатов на органогенез, формирование плаценты, развитие таких тяжёлых осложнений беременности, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, самопроизвольные выкидыши, задержка внутриутробного развития плода, преэклампсия; формирование у плода врождённых внутриутробных пороков развития сердечно-сосудистой, нервной, зрительной и скелетно-мышечной систем. Было установлено, что при гипергомоцистеинемии значительно повышается риск развития осложнений у женщин в период гестации с компонентами каскадного самоусиления. В связи с этим, при планировании беременности рекомендуется у всех женщин исследовать показатели концентрации гомоцистеина. Необходимо также в обязательном порядке исследовать показатели концентрации гомоцистеина у женщин, в акушерском анамнезе которых имеются осложнения – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, невынашивание беременности, а также в случае наличия в роду у женщин случаев инсульта, инфаркта миокарда и тромбообразований у родственников в возрасте до 45-50 лет.

Ключевые слова: фолиевая кислота, фолаты, дефицит фолатов, гипергомоцистеинемия, беременность, невынашивание беременности.

Для цитирования: Салимова ЗД, Додхоева МФ. Обмен фолатов у беременных женщин. *Вестник Авиценны*. 2022;24(4):502-13. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-502-513>

FOLATE METABOLISM IN PREGNANCY

Z.D. SALIMOVA, M.F. DODKHOEVA

Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

The literature review examines the data on the role of folic acid in the human body, especially in women of the reproductive period. An analysis of research studies was conducted to assess the effect of folic acid and folate deficiency on organogenesis and placental formation. In addition, folate deficiency is associated with severe pregnancy complications, including placental abruption, spontaneous miscarriages, intrauterine growth retardation, and preeclampsia. Also, it plays a role in developing congenital malformations of the cardiovascular, nervous, visual and musculoskeletal systems. It was found that with hyperhomocysteinemia, the risk of complications with a self-enhancing cascade of pathological changes during the gestation period increases significantly. In this regard, when planning a pregnancy, it is recommended that all women examine the levels of homocysteine concentration. It is also mandatory to investigate the levels of homocysteine concentration in women with a history of obstetric complications – placental abruption, miscarriage, and the family history of stroke, myocardial infarction and thrombosis in relatives below the age of 45-50 years.

Keywords: Folic acid, folates, folate deficiency, hyperhomocysteinemia, pregnancy, miscarriage.

For citation: Salimova ZD, Dodkhoeva MF. Obmen folatov u beremennykh zhenshchin [Folate metabolism in pregnancy]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(4):502-13. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-502-513>

На сегодняшний день в предупреждении развития полиэтиологических заболеваний большую роль играет их профилактика, которая является значимым фактором здоровья людей и способствует снижению финансовых расходов на лечение. При изучении рационального питания большое значение имеет оценка роли витаминов в обменных процессах организма человека и исследование происходящих в организме изменений при развитии гипо-, гипер- и авитаминозов [1]. Необходимо отдельно выделить проблему профилактики недостатка витаминов в организме у

To date, the prevention of polyetiological diseases significantly impacts people's health and reduces the financial costs of treatment. When studying rational nutrition, it is vital to assess the role of vitamins in the human body's metabolic processes and review the changes occurring during the development of hypo-, hyper- and avitaminosis [1]. It is necessary to single out the problem of preventing vitamin deficiency during pregnancy, which can be teratogenic [2, 3]. It has been established that irrational

женщин в период беременности, который может иметь определённое тератогенное влияние [2, 3]. Установлено, что нерацональное и неполноценное питание у женщин в период беременности оказывает не менее отрицательное влияние на развитие плода, чем инфекционно-токсические вещества. Недостаточное поступление микронутриентов с пищей у беременных неблагоприятно отражается на нормальном развитии плода и новорождённого. Микронутриентная недостаточность может не только стать причиной развития патологии беременности и родов, но и привести к дефициту микроэлементов и витаминов в организме плода и новорождённого, неблагоприятно отражаясь на его здоровье [4, 5]. Оптимальное и полноценное питание матери играет большую роль и в послеродовом периоде, так как это сказывается на оптимальности грудного вскармливания и состоянии развития новорождённого [6]. Большую роль в витаминном балансе в организме беременной женщине играет фолиевая кислота, которая является значимым фактором в профилактике пороков развития плода [7]. Таким образом, по-прежнему актуальной является проблема коррекции фолиеводефицитных состояний [8].

Большая доля случаев встречаемости привычного невынашивания беременности (примерно в 17% случаев от общего числа желанных беременностей) определяет мировой масштаб медико-социальной значимости этой проблемы [9]. Было установлено, что к самопроизвольным выкидышам в раннем и сверхраннем сроке гестации может привести недостаточная усвояемость в организме женщины фолиевой кислоты и продуктов её обмена [10].

К числу первых публикаций, в которых приводится оценка роли фолиевой кислоты в организме, относится работа гематолога из Великобритании доктора Луси Уиллс, которая изучала влияние особенностей питания на течение В12-фолиеводефицитной анемии. В конце двадцатых годов прошлого столетия Уиллс провела исследование по изучению причин большого числа случаев мегалобластной анемии среди индийских женщин в период беременности. В результате изучения роли инфекционного фактора, особенностей питания и условий жизни на течение заболевания у беременных автор внесла первоначальный вклад в открытие фолиевой кислоты. Несколько позднее она обнаружила, что, в ряде случаев, использование в лечении женщин с анемией очищенного экстракта печени не давало эффекта, тогда как при использовании неочищенного экстракта печени отмечались хорошие результаты. В результате она открыла вещество, которое позже стали именовать как фолиевая кислота [11, 12].

Влияние фолиевой кислоты на течение беременности впервые изучали С.В. Мооре с коллегами (1945), которые в лечении беременных женщин со злокачественной формой анемии применяли фолиевую кислоту. Другой учёный В.М. Хиббард в 1964 г. обнаружил наличие связи между недостаточностью фолиевой кислоты в организме и развитием анемии, возникновением самопроизвольных выкидышей и отслойкой плаценты. Автор отмечал, что при искусственном создании фолиеводефицитного состояния наблюдаются случаи самопроизвольного аборта и нарушений развития плода. В 1965 году Е.Д. Хиббард вместе с R.W. Смителлс выявили наличие взаимосвязи между расстройствами процесса обмена фолатов и нарушением развития плода [13, 14].

Многие исследователи 70-х годов прошлого века подчёркивали, что причиной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНПП) может являться анемия, особенно мегалобластическая [15, 16]. Именно в эти годы, учитывая тот факт, что анемия и различные её формы из-за распространённости в Таджикистане, считалась краевой патологией, при кафедре акушерства и гинекологии № 1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино, под руководством

feeding and malnutrition during pregnancy have no less negative impact on the development of the fetus than infections and toxicants. Inadequate intake of micronutrients adversely affects the normal development of the fetus and newborn. Micronutrient deficiency not only adversely impacts pregnancy and childbirth but also leads to a lack of trace elements and vitamins in the fetus, adversely affecting the fetus's health [4, 5]. Balanced nutrition of the mother also plays an essential role in the postpartum period, as it positively affects breastfeeding and newborn development [6]. Folic acid plays a critical role in pregnant women's vitamin balance, which is a significant factor in preventing fetal malformations [7]. Therefore, the importance of correcting folic acid deficiency can hardly be overestimated [8].

High rates of recurrent pregnancy loss (approximately 17% of unintended pregnancies) determine the medical and social significance of this problem at the global scale [9]. In addition, it was found that folate malabsorption increases the risk of spontaneous abortion in early pregnancy [10].

Dr Lucy Wills, a leading English haematologist who studied the influence of dietary habits on the course of B12-folic deficiency anaemia, was one of the first to publish a paper evaluating the role of folic acid in the health of pregnant women. In the late twenties of the last century, Wills conducted a study to investigate the causes of the high incidence of megaloblastic anaemia among Indian women during pregnancy. As a result of the study on the role of the infectious factor, nutritional habits and living conditions on the course of the disease in pregnant women, the author made an initial contribution to the discovery of folic acid. Later, she reported that patients with tropical macrocytic anaemia were cured by injections of crude liver extract after they had failed to respond to a purified liver extract leading to the discovery of a substance known as folic acid [11, 12].

The influence of folic acid on pregnancy was first studied by CV Moore et al (1945), who used folic acid to treat pregnant women with pernicious anaemia. Hibbard BM (1964) found a link between folic acid deficiency and the development of anaemia, spontaneous abortions and placental abruption. Furthermore, the author noted that experimental folate deficiency is associated with spontaneous abortions and fetal abnormalities. In 1965, Hibbard and Smithells revealed a relationship between human embryopathy and a deficiency of folate metabolism [13, 14].

Multiple 1970s publications emphasized that anaemia, especially megaloblastic, can cause premature separation of the normally implanted placenta [15, 16]. In the 70s, various forms of anaemia were considered a regional pathology in Tajikistan due to their prevalence. Therefore, a laboratory where hemoglobinopathies were studied for the first time in the USSR was launched at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 at the Avicenna Tajik State Medical University, under the tenure of the corresponding member USSR Academy of Medical Sciences S.Kh. Khakimova. She established a method for determining folic acid in whole blood according to Herbert (1966), modified by Stepanova EN et al [17]. As a result, many unique types of research have been done on anaemia. Studies have shown a high prevalence of folic acid deficiency in pregnant women with various forms of anaemia and placental abruption. The serum folic acid concentrations were 35.6 ± 2.44 and 80.6 ± 3.40 ng/ml in pregnant and parturient women with and without placental abruption, respectively. At the same time, the levels of 37.1 ± 4.09

член-корр. АМН СССР С.Х. Хакимовой была открыта лаборатория, где впервые в СССР изучались гемоглобинопатии, удалось наладить методику определения фолиевой кислоты в цельной крови по Herbert (1966) в модификации Е.Н. Степановой и соавт. [17]. В итоге было проделано множество уникальных научно-исследовательских работ, посвящённых проблемам анемии. В исследованиях была доказана высокая частота дефицита фолиевой кислоты у беременных женщин при различных формах анемии и ПОНРП. При показателе фолиевой кислоты в цельной крови здоровых беременных и рожениц $80,6 \pm 3,40$ нг/мл, у беременных и рожениц с ПОНРП он был равен $35,6 \pm 2,44$ нг/мл, с анемией – $37,1 \pm 4,09$ нг/мл и с гемоглобинопатией $27,3 \pm 2,20$ нг/мл ($p < 0,001$) [17].

В 90-е годы прошлого столетия в двух независимо друг от друга проводимых рандомизированных контролируемых исследованиях была установлена роль фолиевой кислоты в профилактике пороков развития нервной трубки [18-20].

Своё название фолаты, являющиеся производными компонентами от фолиевой кислоты, получили от латинского «folia», что в переводе означает «лист», и обусловлено это тем, что фолаты впервые были выделены из листьев шпината [21, 22].

Фолаты представляют собой природные водорастворимые соединения, составляющие в комплексе фолиевую кислоту. Фолиевая кислота имеет большое значение в нормальном течении беременности, оказывает влияние на нормальное формирование плаценты, органов и тканей у плода, участвует в биосинтезе нуклеиновых кислот [23-25].

Фолаты принимают участие во многих жизненно важных процессах, протекающих в организме человека:

- стимуляция процесса образования красных кровяных клеток;
- участвуют в образовании аминокислот (включая такие аминокислоты, как метионин, серин, глицин, гистидин, триптофан и т.д.), в синтезе нуклеиновых кислот, пуринов, пиримидинов и витаминов;
- метаболизм холина и гистидина;
- участвуют в процессах метилирования ДНК и РНК;
- обеспечивают регенерацию мышечных тканей;
- участвуют в формировании быстро растущих тканей, (кожные покровы, слизистые оболочки органов пищеварительной системы, костномозговые структуры);
- обладают протективной способностью при беременности относительно влияния тератогенных и повреждающих агентов на плод;
- оказывают влияние на развитие плаценты и нормальное её функционирование [2, 13].

Стоит отметить, что в большей степени разрушение фолатов происходит во время тепловой кулинарной обработки пищи, при этом доля потери фолатов может составлять до 95%. В первую очередь, это касается овощей. Менее подвержены термическому разрушению фолаты, содержащиеся в продуктах животного происхождения, что обусловлено их более устойчивой формой. Активность процессов биосинтеза фолатов находящимися в желудочно-кишечном тракте микроорганизмами во многом зависит от особенностей питания: увеличивается при приёме преимущественно растительной пищи по отношению к мясным продуктам и в случае потребления большого количества клетчатки. В потребляемых в пищу продуктах содержатся производные фолиевой кислоты – полиглутаматы. В кишечном тракте они подвергаются гидролизу с образованием моноглутаматов. В основном они всасываются в двенадцатиперстной кишке, а также в проксимальной части тощей кишки. В кишечных эпителиоцитах за счёт активно-

and 27.3 ± 2.20 ng/ml were observed in patients with anaemia and hemoglobinopathy, respectively ($p < 0.001$) [17].

In the 1990s, two independently conducted randomized control trials established the role of folic acid in preventing neural tube defects [18-20].

Folates, which are derivatives of folic acid, originate from the Latin "folia", which means "leaf" because folates were first isolated from spinach leaves [21, 22].

Folic acid, also called pteroylglutamic acid, folate, or folicin, is a water-soluble vitamin of the B complex. Folic acid is of great importance in pregnancy for the growth of the uterus and the placenta, organs and tissues in the fetus. It is involved in the biosynthesis of nucleic acids [23-25].

Folates are involved in many vital processes in the human body:

- formation of heme of haemoglobin in RBCs;
- formation of amino acids (including methionine, serine, glycine, histidine, tryptophan, etc.)
- in the synthesis of nucleic acids, purines, pyrimidines and vitamins;
- choline and histidine metabolism;
- DNA and RNA methylation;
- regeneration of muscle tissue;
- formation of rapidly growing tissues (skin, mucous membranes of the digestive system, bone marrow structures);
- protection from teratogenic agents' effect on the fetus;
- the normal placental development and functioning [2, 13].

It should be noted that the destruction of folates, to a greater extent, occurs during the thermal cooking of food, with up to 95% of folate loss, primarily in vegetables. Folates present in animal products are less susceptible to thermal degradation due to their more stable shape. The activity of folate biosynthesis processes by microorganisms in the gastrointestinal tract largely depends on the diet: it increases with the intake of predominantly plant foods rather than meat products and, in the case of a high-fibre diet. Foods consumed in food contain derivatives of folic acid – polyglutamates. In the intestinal tract, they undergo hydrolysis to form monoglutamates. They are mainly absorbed in the duodenum, as well as in the proximal part of the jejunum. In intestinal epitheliocytes, due to the activity of the enzyme dihydrofolate reductase, monoglutamate is transformed into dihydro- and then into tetrahydrofolate (THF), which is subsequently methylated. The majority of folate absorbed in the intestine enters the portal bloodstream and then to the liver, where it is deposited in the form of polyglutamate (about 50-70%) [26, 27]. Of the total amount of folates (7-12 mg) in an adult's body, approximately 5-10 mg is deposited in the liver tissue, supplying folates for up to 3-5 months. The level of folate concentration in the body is estimated by the amount of their content in erythrocytes, where their number is almost 30 times higher than the amount of folate contained in blood plasma (5-20 µg/l). The level of folate concentration in the plasma part of the blood depends on the diet; therefore, this indicator cannot be considered a reliable indicator of folate status [28].

According to WHO, the recommended amount of folic acid consumed per day for an adult and children over 12 years of age should be 400 mcg; for children under the age of 12, this amount

сти фермента дигидрофолатредуктазы моноглутамат трансформируется в дигидро-, а затем в тетрагидрофолат (ТГФ), который в последующем подвергается метилированию. Основная часть всасываемого в кишечнике фолата попадает в портальный кровоток и далее в печень, где происходит его депонирование в виде полиглутамата (около 50-70%) [26, 27]. От общего количества фолатов (7-12 мг), содержащихся в организме взрослого человека, в печёночной ткани депонируется примерно 5-10 мг, обеспечивая, тем самым, запас фолатов до 3-5 месяцев. Уровень концентрации фолатов в организме оценивается по количеству их содержания в эритроцитах, где их число почти в 30 раз превышает количество содержащихся фолатов в плазме крови (5-20 мкг/л). Уровень концентрации фолатов в плазменной части крови зависит от рациона питания, в связи с чем данный показатель не может считаться оптимальным индикатором фолатного статуса [28].

По данным ВОЗ, рекомендуемое количество потребляемой в течение суток фолиевой кислоты для взрослого человека и детей старше 12 лет должно составлять 400 мкг, для детей в возрасте до 12 лет это количество составляет 200 мкг, а для ребёнка первого года жизни суточная потребность фолиевой кислоты составляет 40-60 мкг [29]. Применение в первом триместре гестации и непосредственно перед ним препарата, содержащего активное вещество Folic acid, способствовало сокращению числа случаев преждевременных родов и увеличению числа хороших перинатальных исходов [30]. Применение фолиевой кислоты в течение продолжительного периода времени обуславливает необходимость определения «безопасной дозы» [31].

Необходимые нутриенты плод получает непосредственно из организма матери, в связи с чем оптимальное и сбалансированное питание оказывает влияние как на состояние здоровья самой матери, так и будущего ребёнка. Таким образом, учитывая способность организма к депонированию жизненно важных веществ, включая фолаты, является целесообразным обеспечить их достаточный запас в печени и периферических тканях. Однако, это не всегда удаётся, в связи с недостаточным и нерациональным питанием, особенно наблюдаемым в последние десятилетия [32]. Производные фолиевой кислоты в определённых количествах содержатся в листовых овощах, зелёном горошке, цитрусовых, мучных и крупяных продуктах, печени животных, пищевых дрожжах, сыре, твороге. Однако биодоступность фолатов является слабой, а во время термической обработки потребляемых продуктов разрушение фолатов достигает до 90%. При превалировании в рационе питания мяса, бобовых и картофеля и редком употреблении фруктов наблюдается уменьшение показателей содержания в организме витаминов B6 и B12 [33, 34].

Микронутриентная недостаточность и авитаминоз, наблюдаемые у женщин с ранними потерями беременности (РПБ), обуславливают значимость данной проблемы в акушерской практике. Таким образом, для профилактики РПБ необходимо проводить своевременную коррекцию дефицитов витаминов и микроэлементов [35, 36].

Последствия недостаточного содержания фолиевой кислоты в организме:

- спонтанный аборт, наступление преждевременных родов, ПОНРП;
- врождённые пороки развития (ВПР) сердечно-сосудистой и нервной систем плода, аномалии развития верхних и нижних конечностей, органов зрения;
- риск гипотрофии плода и недоношенности новорождённого;
- анемии и тромбоцитопении, обусловленные недостатком в организме фолиевой кислоты [37].

is 200 mcg; and for a child of the first year of life, the daily requirement of folic acid is 40-60 µg [29]. Using a preparation containing the active ingredient folic acid in the first trimester of pregnancy and immediately before it contributed to a reduction in preterm birth rate and improved perinatal outcomes [30]. However, using folic acid for an extended period necessitates the definition of a safe dose of the vitamin in these situations [31].

The fetus receives the necessary nutrients directly from the mother's body; therefore, a balanced healthy diet benefits both the mother and the unborn child. Thus, given the body's ability to accumulate vital substances, including folates, it is advisable to ensure their sufficient supply in the liver and peripheral tissues. However, this is only sometimes possible due to insufficient and unsafe nutrition, mainly observed in recent decades [32]. For example, in certain quantities, folic acid derivatives are found in leafy vegetables, green peas, citrus fruits, flour and cereal products, animal liver, nutritional yeast, cheese, and cottage cheese. However, the bioavailability of folates is poor, and during the heat treatment of food products, the loss of folates reaches up to 90%. Furthermore, with the prevalence of meat, legumes and potatoes in the diet and the occasional use of fruits, a decrease in the body's content of vitamins B6 and B12 is observed [33, 34].

Micronutrient deficiencies and avitaminosis observed in women with early pregnancy loss (EPL) determine the significance of this problem in obstetric practice. Thus, for the prevention of EPL, it is necessary to carry out the timely correction of vitamin and microelement deficiencies [35, 36].

Consequences of folate deficiency:

- spontaneous abortions, preterm labour (PTL) initiation, placental abruption;
- congenital malformations (CM) of the cardiovascular and nervous systems of the fetus, anomalies in the development of the upper and lower extremities and visual organs;
- the risk of intrauterine fetal hypotrophy and prematurity of the newborn;
- anaemia and thrombocytopenia [37].

In folate-deficient conditions, the risk of fetal thrombotic vasculopathy (FTV), preeclampsia, miscarriage, placental insufficiency, and fetal growth retardation is increased [38-40].

The main indications for prescribing high doses of folic acid (more than 1000 mcg) during preconception care and in the first trimester of pregnancy are:

- a history of a previous pregnancy affected by neural tube defects (NTDs) in the fetus;
- a history of NTDs in a woman planning a pregnancy, as well as second or third-line relatives;
- and the use of antiepileptic drugs or drugs that reduce the absorption and suppress the activity of folates;
- malabsorption-related conditions;
- diabetes;
- excessive consumption of alcoholic beverages;
- conditions associated with renal replacement therapy [38].

Undoubtedly, the importance of folic acid in ensuring successful conception, its effect on the course of pregnancy, and the development of the fetus and newborn can hardly be overestimated [41]. As noted, with micronutrient deficiency, there is a

При фолиеводефицитных состояниях повышается риск образования тромбов в сосудах плаценты, развития преэклампсии, невынашивания, плацентарной недостаточности и задержки роста плода [38-40].

Основными показаниями для назначения высоких доз фолиевой кислоты (более 1000 мкг) в период подготовки женщины к зачатию ребёнка и в первом триместре гестационного периода являются:

- наличие в предыдущей беременности дефектов развития нервной трубки у плода;
- наличие в анамнезе дефектов нервной трубки у женщины, планирующей беременность, а также родственника второй или третьей линии;
- использование противозачаточных препаратов или лекарственных средств, способствующих снижению всасывания и подавлению активности фолатов;
- наличие у женщины патологий, обусловленных мальабсорбцией;
- наличие у женщины сахарного диабета;
- чрезмерное употребление алкогольных напитков;
- состояния, при которых возникает необходимость в проведении заместительной почечной терапии [38].

Несомненным является факт значимости фолиевой кислоты в обеспечении нормального зачатия, её влияние на течение беременности, а также на развитие плода и новорождённого [41]. Как было отмечено, при микронутриентной недостаточности наблюдается снижение уровня содержания в организме фолиевой кислоты. Доказано, что назначение фолиевой кислоты в период планирования беременности и в течение срока гестации позволяет снизить риск возникновения самопроизвольного аборта, преждевременных родов, предупредить нарушения формирования и функции плаценты, развитие аномалий развития плода и уменьшить частоту случаев рождения незрелых детей либо детей с малым весом [42]. Существуют различные методы коррекции дефицита фолиевой кислоты: потребление продуктов, богатых содержанием фолиевой кислоты, использование в контрацептивном составе, а также назначение фолиевой кислоты в виде монопрепарата или же в комплексе с витаминами и минералами [42].

Дефицит фолиевой кислоты у беременной женщины может стать причиной нарушения процесса формирования органов и систем плода во втором и третьем триместрах беременности. В результате у новорождённого возникают изменения функций сердечно-сосудистой, нервной, гормональной систем и желудочно-кишечного тракта. При нехватке фолатов в организме беременной повышается риск наступления преждевременных родов, ПОНРП и развития послеродового кровотечения [43].

Приём фолатина матерью следует продолжать и в период грудного кормления ребёнка. При недостатке фолиевой кислоты у кормящей матери наблюдается и снижение концентрации кислоты в грудном молоке, что ведёт к недостаточности фолиевой кислоты и у ребёнка. Вследствие этого, у ребёнка возникает слабая прибавка в весе, недостаточное психомоторное развитие, ослабление иммунной системы, функциональные расстройства кишечника. Клиническими проявлениями фолиеводефицитного состояния у женщины в послеродовом периоде являются: повышенная сонливость, уменьшение количества молока, состояние апатии и депрессии. Все это отрицательно сказывается на физическом, психоэмоциональном и духовном состоянии молодой мамы, её ребёнка и всей семьи в целом, снижается качество жизни и нет полноценного ощущения радости материнства [44, 45].

decrease in the level of folic acid in the body. It has been proven that folic acid administration before and during pregnancy can reduce the risk of spontaneous abortion and premature birth, prevent placental and fetal abnormalities and reduce premature birth and low birth weight infant rates [42]. There are various methods for correcting folic acid deficiency: consuming foods rich in folic acid, using folate-containing oral contraceptives, and prescribing folic acid as a single drug or combination with vitamins and minerals [42].

Folate deficiency can disrupt the fetus's formation of organs and systems in the second and third trimesters of pregnancy. As a result, the newborn can have dysfunction in the cardiovascular, nervous, and gastrointestinal tract systems and abnormalities in hormonal status. In addition, a lack of folate in a pregnant woman's body increases the risk of preterm labour, placental abrasion and postpartum haemorrhage [43].

Maternal folacin use should be continued during breastfeeding. Folic acid deficiency in a nursing mother, followed by a decrease in the concentration of acid in breast milk, is also observed, which leads to folic acid deficiency in the child. As a result, poor weight gain, psychomotor impairment, immunocompromise, and pediatric functional gastrointestinal disorders can occur as complications. Clinical manifestations of a folic acid deficiency in a woman postpartum are increased drowsiness, decreased breast milk supply, apathy, and depression. All this negatively affects the physical and mental health of a young mother, her child and the whole family, the quality of life decreases, and the joy of motherhood is compromised [44, 45].

Subsequently, it was found that using folic acid before and during pregnancy can reduce the risk of fetal abnormalities [41, 42].

At the end of the last century, it was reported that taking folic acid can prevent neural tube defects (NTDs), but this is noted only in cases where folic acid deficiency may be the probable cause of NTDs. To diagnose folate deficiency, the WHO experts recommend examining several biomarkers: serum folate in RBCs and homocysteine levels. According to these indicators, it is possible to monitor the effectiveness of the treatment with folates. Therefore, folic acid should only be given during pregnancy if needed. However, it has been noted that folic acid is prescribed to all pregnant women indiscriminately, or women use it over the counter. In some cases, women use it in combination with multivitamins that already contain folic acid, which leads to folic acid overdose. Furthermore, excessive and inappropriate folate intake during pregnancy, albeit reducing the incidence of NTDs and increasing the amount of folate in the blood, increases the risk of epigenetic effects of folic acid in the offspring [46, 47].

Neural tube defects (NTDs) are among the most complex fetal anomalies caused by folic acid deficiency. Some authors reported that the administration of folic acid contributed to a decrease in cases of NTDs by 72%. Thus, NTDs occurred in 1.0% and 3.5% of pregnant women with and without folic acid supplementation, respectively [18-20]. The benefits of folic acid use in pregnant women to create favourable conditions for fetal development and newborn health are also reported in other publications [24, 34].

The maximum recommended amount of folic acid during pregnancy or breastfeeding is 800-1000 µg daily. This is because even when prescribing high doses of folates (up to 4000-5000 µg

Впоследствии было установлено, что применение фолиевой кислоты в прегравидарном периоде и во время беременности позволяет уменьшить риск возникновения аномалий развития плода [41, 42].

Ещё в конце прошлого столетия сообщалось, что приём фолиевой кислоты позволяет предупредить развитие дефектов нервной трубки (ДНТ) плода, но это отмечается только в тех случаях, когда вероятной причиной развития ДНТ может являться дефицит фолиевой кислоты. Экспертами ВОЗ рекомендуется с целью диагностики дефицита фолиевой кислоты исследовать ряд биомаркёров: уровень фолата в эритроцитах и сыворотке крови и содержания гомоцистеина в сыворотке крови. По этим показателям можно осуществлять мониторинг эффективности лечения при использовании в нём фолиевой кислоты. Фолиевая кислота должна назначаться при беременности только в случае необходимости. Однако в последние годы стало отмечаться, что фолиевую кислоту назначают подряд всем беременным, или же женщины принимают её самостоятельно без рекомендаций врача, а в некоторых случаях и в комплексе с поливитаминами, в которых уже содержится фолиевая кислота, что приводит к увеличению суммарной дозы кислоты выше предельно допустимого уровня. Чрезмерное и необоснованное потребление фолатов во время беременности, помимо снижения частоты случаев развития ДНТ и увеличения количества содержащихся в крови фолатов, способствует увеличению риска эпигенетических эффектов фолиевой кислоты для потомства [46, 47].

К числу наиболее сложных аномалий развития плода, обусловленных дефицитом фолиевой кислоты, относятся дефекты зародка нервной трубки. В исследованиях ряда авторов было установлено, что назначение фолиевой кислоты способствовало уменьшению числа случаев дефектов нервной трубки на 72%: эти пороки встречались в 1,0% случаев у беременных, которые принимали фолиевую кислоту, и в 3,5% случаев у беременных, которые её не принимали [18-20]. О необходимости приёма фолиевой кислоты у беременных с целью создания благоприятных условий для развития плода и для здоровья новорождённого сообщается и в других публикациях [24, 34].

Максимально допустимые для потребления суточные дозы фолиевой кислоты составляют 800-1000 мкг. Это обусловлено тем, что даже при назначении высоких доз фолатов (до 4000-5000 мкг в сутки) эффективность лечения оказывается такой же (уменьшение риска развития ДНТ на 50%-80%), как и при назначении фолатов в дозах по 400 мкг в сутки. Кроме того, фолиевая кислота является не естественной, а синтетической формой фолатов, вследствие чего избыточный приём фолиевой кислоты в лекарственном виде может оказать подавляющее влияние на транспорт эндогенных фолатов [48, 49].

Недостаточность фолиевой кислоты становится причиной не только развития ДНТ у плода, но и способствует развитию других аномалий, среди которых наиболее частыми (в 1 случае из 100 новорождённых) являются пороки сердечно-сосудистой системы. Было установлено, что при приёме фолиевой кислоты в течение одного месяца до планируемой беременности и в первом триместре гестационного периода частота случаев врождённых пороков сердца уменьшается на 40%, в том числе частота случаев развития септальных дефектов сокращается на 26%. Дефицит фолиевой кислоты в период беременности, помимо неблагоприятного воздействия на эмбриогенез, оказывает отрицательное влияние на процессы пролиферации клеток хориона и нормальное формирование плаценты. В последующем это ведёт к увеличению риска развития таких патологий беременности, как невынашивание, на-

per day), the effectiveness of treatment is the same (reducing the risk of developing NTDs by 50%-80%) as when prescribing folates in doses of 400 µg per day. In addition, folic acid is not natural. However, using a synthetic form of folates results in excessive intake of folic acid as a supplement can suppress the transport of endogenous folates [48, 49].

As already mentioned, folic acid deficiency causes NTDs in the fetus. Moreover, it contributes to the development of other anomalies, among which the most common (1 in 100 newborns) are malformations of the cardiovascular system. It was found that when taking folic acid within one month before the planned pregnancy and in the first trimester of the gestational period, the incidence of congenital heart defects is reduced by 40%, including the incidence of septal defects reduction by 26%. In addition to adverse effects on embryogenesis, folic acid deficiency during pregnancy impact the proliferation of chorion cells and the formation of the placenta. Subsequently, this increases the risk of pregnancy complications, including miscarriages, placental insufficiency, and intrauterine growth retardation. It also increases the risk of preeclampsia. These risks increase even more in the case of an increase in the serum concentration of homocysteine, the metabolic processes of which are closely related to folate metabolism [43, 44].

According to available data, using folic acid during pregnancy in obese women reduced the risk of NTDs [50].

According to Fofanova IYu and Prilepskaya VN, "folic acid directly affects neural tube formation in the embryo and is involved in carboxylic acid metabolism. This includes pyrimidines and purines involved in DNA replication during cell division and additional release of methyl groups for macromolecules during the synthesis of DNA, proteins, and lipids, i.e. cell proliferation. Adequate cell proliferation is of vital importance in the closure and formation of the neural tube, which closes on days 17-18 after conception. The role of folic acid in fetal development and the formation of the placenta is highlighted by its participation in DNA methylation. DNA methylation in prokaryotes monitors error-free duplication and detects and eliminates foreign genetic material. Since DNA methylation is reversible and has no direct relationship with the DNA sequence, this process can be attributed to the epigenetic mechanism for monitoring the process of transcription and gene expression" [51].

Thus, folates participate in the main metabolic processes. In this regard, Pustotina OA and Akhmedova AE [45] note that the latter is vital in synthesizing nucleotides and DNA replication, due to which physiological cell division occurs and their normal growth is ensured. In folate deficiency, DNA replication is impaired, negatively affecting rapidly proliferating cells, such as cells of the hematopoietic system and epithelial cells. Hematopoiesis in the bone marrow is compromised, leading to megaloblastic marrow and megaloblastic anaemia. The number of RBCs and leukocytes decreases. Due to damage to epitheliocytes, skin tissue regeneration processes and mucous membranes are disrupted [45].

An increase in somatic diseases and complications during pregnancy rates correlates with an increase in rates of nervous system disorders in infants, which is 20%, according to the WHO. The main factors negatively affecting pregnancy outcomes include an increase in the serum concentration of homocysteine, which leads to endothelial cell damage. At the same time, the

рушение функции плаценты, задержка внутриутробного развития плода, а также повышается риск развития преэклампсии. Данные риски возрастают ещё больше в случае увеличения концентрации гомоцистеина в крови, процессы обмена которого тесно связаны с процессами обмена фолатов [43, 44].

По некоторым данным, использование фолиевой кислоты до родов и во время беременности у женщин с ожирением снижает риск развития плодов с ДНТ [50].

Как справедливо отмечают Фофанова И.Ю. и Прилепская В.Н. «...фолиевая кислота непосредственно влияет на стадии формирования нервной трубки у эмбриона и участвует в процессе обмена карбоновых кислот, включающего образование пиримидинов и пуринов, участвующих в репликации ДНК во время деления клеток, и дополнительное выделение метильных групп для макромолекул при синтезе ДНК, белков, липидов, то есть пролиферации клеток. Оптимальная мультипликация клеток имеет основное значение в закрытии и формировании нервной трубки, закрытие которой происходит на 17–18-е сутки после зачатия. Значимость фолиевой кислоты в процессах развития плода и формирования плаценты обусловлена её участием в метилировании ДНК. Основной функцией процесса метилирования ДНК в прокариотах является мониторинг точности дублирования, а также контроль выявления и ликвидации чужеродного материала. В виду того, что метилирование ДНК имеет обратимый характер и не имеет прямой связи с последовательностью ДНК, данный процесс можно отнести к эпигенетическому механизму мониторинга процесса транскрипции и генной экспрессии» [51].

Таким образом, производные фолиевой кислоты принимают участие в основных процессах метаболизма, протекающих в организме. Так, Пустотина О.А. и Ахмедова А.Э. [45] отмечают, что последние имеют важное значение в синтезе нуклеотидов и репликации ДНК, благодаря которым происходит физиологическое деление клеток и обеспечивается их нормальный рост. В случае нехватки фолиевой кислоты возникают расстройства в процессе репликации, что оказывает негативное влияние на быстро пролиферирующие клетки, такие как клетки кровяной системы и эпителиоциты. В результате возникают расстройства в процессе кроветворения в костном мозге, и образуется мегалобластный вариант кроветворения, наблюдаемый при мегалобластной анемией. Уменьшается число красных кровяных клеток и лейкоцитов. Вследствие повреждения эпителиоцитов нарушаются процессы регенерации кожной ткани и слизистых оболочек [45].

На фоне увеличения соматических заболеваний и числа осложнений во время беременности наблюдается и увеличение частоты встречаемости расстройств нервной системы у детей в возрасте до 1 года, которая по данным ВОЗ составляет 20%. К основным факторам, негативно влияющим на исходы беременности, относят и увеличение концентрации гомоцистеина в крови, которое приводит к патологическим изменениям в стенках сосудов. При этом остаются малоизученными вопросы влияния гипергомоцистеинемического состояния у матери на состояние здоровья родившегося ребёнка [10].

Увеличение концентрации гомоцистеина в крови может привести к врождённым уродствам плода и развитию различного рода акушерских заболеваний у беременных женщин с фолиевым дефицитным состоянием. Гомоцистеин представляет собой аминокислоту, в составе которой содержится сера, и является промежуточным продуктом метаболизма метионина, в процессе реметилирования которого принимает участие 5-метил-тетрагидрофолат. Гомоцистеин обладает значительным токсическим влиянием на клетки. У здорового человека уровень концентрации

influence of a maternal hyperhomocysteinemic state on the newborn's health status remains poorly understood [10].

An increase in the serum concentration of homocysteine can lead to congenital fetal malformations and various obstetric complications in women with folate deficiency. Homocysteine is an amino acid that contains sulfur and is an intermediate product of methionine metabolism in the remethylation process, of which 5-methyl-tetrahydrofolate takes part. Homocysteine has a significant toxic effect on cells. A healthy person's homocysteine concentration in the blood is 10-12 $\mu\text{mol/l}$. However, during pregnancy, a physiological decrease in this indicator to 3-5 $\mu\text{mol/l}$ is observed, ensuring safety for the fetus's health [43].

Cells are protected from the adverse effects of homocysteine by several mechanisms, including remethylation. With a lack of folate, the converting homocysteine to methionine is impaired, resulting in the accumulation of homocysteine in cells. An increased cellular homocysteine concentration leads to DNA damage and metabolic disorders. It results in dysfunction and death of the affected cell and an increase in the serum concentration of homocysteine. In addition, homocysteine freely crosses the placental barrier and has teratogenic and fetotoxic effects. Hyperhomocysteinemia can lead to severe fetal congenital such as anencephaly, spina bifida, and microcephaly. The malformations often occur in combination with facial skull anomalies and others combined under the umbrella term of NTDs [14].

A serum homocysteine concentration of more than 10 $\mu\text{mol/l}$ increases the risk of stroke, heart attack, CAD, and venous thromboembolism. The accumulating homocysteine damages the vascular endothelium and activates procoagulant activity, promoting thrombosis and atherosclerotic plaque formation [10].

Hyperhomocysteinemia is one of the acquired thrombophilias. Hyperhomocysteinemia can impair the maternal hemostatic system adaptation, cytotrophoblastic invasion, placentation and fetal-placental circulation formation. The latter occurs due to the coagulation cascade's activation, fibrinolysis disorders and endothelial dysfunction. As a result, complications in early pregnancy, such as miscarriage and infertility due to impaired embryo implantation, are observed. Furthermore, endothelial dysfunction, microthrombosis and microcirculatory disorders can occur in the intervillous space and placental vessels. In addition, an imbalance between thromboxane A2 and prostacyclin concentrations in the presence of thrombophilia, leading to spiral arteries spasm and increased resistance to blood flow in the uterine arteries, results in placental insufficiency and severe obstetric complications. Also, with hyperhomocysteinemia, the risk of widespread damage to small blood vessels in the second half of pregnancy increases clinically manifested as preeclampsia. In the last trimester, hyperhomocysteinemia can lead to placental insufficiency and fetal hypoxia. As a result, the birth of small children with the presence of various types of complications can be observed [51].

An increase in serum homocysteine level and a decrease in folate in women in the early gestational period is the reason for the neonate's low placental and birth weight. It is also associated with an increased risk of adverse pregnancy outcomes. Therefore, hyperhomocysteinemia and folate deficiency in early pregnancy may adversely affect placentation, overall pregnancy success and birth outcomes [52].

Thus, the literature review showed that with folates deficiency in the early gestational period and hyperhomocysteinemia,

гомоцистеина в крови составляет 10-12 мкмоль/л. У женщины в период беременности наблюдается физиологическое уменьшение данного показателя до 3-5 мкмоль/л, что обеспечивает безопасность для здоровья плода [43].

У здорового человека защиту клеток от неблагоприятного воздействия гомоцистеина обеспечивает ряд механизмов, к числу которых относится реметилирование. При нехватке фолатов реакция превращения гомоцистеина в метионин ослабляется, в результате чего происходит кумуляция гомоцистеина в клетках. Повышенная концентрация гомоцистеина в клетке может привести к поражению ДНК, метаболическим расстройствам внутри клетки, в результате чего возникают нарушения клеточных функций, вплоть до гибели поражённой клетки, и увеличение концентрации гомоцистеина в плазме крови. Стоит отметить, что гомоцистеин свободно преодолевает плацентарный барьер и обладает тератогенной и фетотоксической способностью. Было установлено, что гипергомоцистеинемия может привести к таким тяжёлым врождённым порокам развития плода, как анэнцефалия и расщепление позвоночника, микроцефалия, которая часто встречается в сочетании с аномалиями развития лицевого черепа, и другие, которые объединяются под общим понятием – ДНТ [14].

Концентрация гомоцистеина более 10 мкмоль/л в сыворотке крови увеличивает риск инсульта, инфаркта, ИБС, венозной тромбоэмболии. Накапливающийся гомоцистеин повреждает эндотелий сосудов, активизирует прокоагулянтную активность крови, способствуя тромбообразованию и формированию атеросклеротических бляшек [10].

Гипергомоцистеинемия относится к числу приобретённых тромбофилий. Увеличение концентрации гомоцистеина в крови может привести к расстройству процесса физиологической адаптации гемостатической системы у женщины в период беременности, цитотрофобластической инвазии, плацентации и образования фетоплацентарного кровообращения (вследствие активации процессов коагуляции, расстройства фибринолитических процессов и развития эндотелиальной дисфункции). В результате могут возникнуть такие осложнения на ранних сроках беременности, как невынашивание и бесплодие, обусловленные нарушениями имплантации зародыша. Эндотелиальная дисфункция, образование микротромбозов и микроциркуляторные расстройства в межворсинчатом пространстве и плацентарных сосудах, а также нарушение на фоне тромбофилии равновесия между концентрациями тромбоксана А₂ и простаглицлина, ведущее к спазму спиральных артерий и выраженному увеличению резистентности маточных сосудов, становятся причинами развития плацентарной недостаточности и тяжёлых акушерских осложнений. Также при гипергомоцистеинемии повышается риск генерализованного поражения мелких кровеносных сосудов во второй половине гестационного периода, которое клинически выражается в виде преэклампсии, а в последнем триместре срока гестации гипергомоцистеинемия может привести к развитию хронической фетоплацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода. В результате может наблюдаться рождение маловесных детей с наличием у них различного характера осложнений [51].

Увеличение содержания в крови гомоцистеина и снижение содержания фолатов у женщин в раннем гестационном периоде является причиной малого веса плаценты и ребёнка при рождении, а также сопряжено с повышенным риском возникновения неблагоприятных исходов беременности. Следовательно, гипергомоцистеинемия и дефицит фолатов на ранних сроках беременности могут негативно влиять на плацентацию и впоследствии влиять на успех беременности и исходов родов [52].

the risk of maternal complications in pregnancy significantly increases, which is manifested by miscarriage, as well as the occurrence of fetal malformations and the development of the most formidable complication of pregnancy – premature separation of the normally implanted placenta. Therefore, with the above, it is necessary to carry out high-quality preconception and antenatal care in the early stages of pregnancy with folic acid supplements.

Таким образом, приведённый обзор литературы показал, что при снижении содержания фолатов у женщин в раннем гестационном периоде и гипергомоцистеинемии значительно повышается риск развития осложнений у женщин в период гестации, который проявляется невынашиванием беременности, возникновением пороков развития плода и развитием самого грозного осложнения беременности – преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. В связи с указанным, необходимо проводить качественную прегравидарную подготовку и антенатальный уход на ранних стадиях беременности с включением препаратов фолиевой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Зубцов ЮН, Переварихина АА. Содержание фолиевой кислоты в рационе питания студентов высших учебных заведений. *Вестник ОрелГИЭТ*. 2017;1:114-8.
- Карнаух ЭВ, Плугатарева МВ. Фолиевая кислота в жизни человека. *European Student Scientific Journal*. 2014;2.
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетруашвили НК, Баранов ИИ, Городнова ЕА, Коденцова ВМ, и др. О перспективах использования витаминов и минералов в профилактике ранних потерь беременности. *Акушерство и гинекология*. 2021;4:12-22.
- Израилова АС, Агайдаров Р Д, Айтбаева АА. Профилактика врождённых пороков развития. *Здоровье матери и ребёнка*. 2016;3:40-3.
- Богданова ТМ, Савинова ДС, Давыдов ИС, Дёмин АС, Косарева АВ. Фолиевая кислота, история открытия, тератогенное влияние недостаточности В9. *Психосоматические и интегративные исследования*. 2018;4:1-6.
- Ушанская ЕЮ, Джаимбетова АП, Беисбекова АК, Быкыбаева СА. Оптимизация питания при фолатдефицитных состояниях. *Вестник КазНМУ*. 2020;1:137-9.
- Мирзоева ЗА, Окилова МН, Пулатова СС. Применение фолиевой кислоты у беременных с целью профилактики врождённых уродств у плода в практике семейного врача. *Научно-практический журнал ТИППМК*. 2011;3:19-22.
- Стуклов НИ, Басиладзе ИГ, Кислый НД. Основные проблемы дефицита железа в России, возможные варианты решений. *Акушерство и гинекология*. 2021;11:237-44.
- Кушубекова АК, Самигуллина АЭ, Бообокоева АА. Невынашивание беременности: носительство различных комбинаций полиморфных генов фолатного цикла. *Медицинские науки*. 2019;4:113-20.
- Гурьева ВА, Костькина ЯМ. Особенности течения беременности, состояния новорождённых и детей первого года жизни у женщин с гипергомоцистеинемией с различными подходами к фолатной терапии. *Медицинские науки*. 2012;8:302-7.
- Пустотина ОА. Достижения и риски применения фолатов вне и во время беременности. *Медицинский совет*. 2015;9:92-9.
- Paul C. Folic acid in pregnancy. *BJOG*. 2016;123(3):392. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13602>. PMID: 26810675
- Махамбетова КШ, Алиева НР, Талипов Н С. Влияние фолиевой кислоты во время беременности в профилактике развития врождённых пороков развития у плода. *Евразийское Научное Объединение*. 2021;3:151-3.
- Иругова ЭЗ, Мидов АЗ, Шогенова ЗЖ, Сабанова РК. Влияние нарушения обмена фолиевой кислоты и витамина В₁₂ на развитие тяжёлых врождённых дефектов нервной трубки у плода и патологии беременности. *Проблемы современной науки и образования*. 2019;1:94-7.
- Zubtsov YuN, Perevarikhina AA. Soderzhanie folievoy kisloty v ratsione pitaniya studentov vysshikh uchebnykh zavedeniy [The content of folic acid in the diet of university students]. *Vestnik OreIGIET*. 2017;1:114-8.
- Karnauch EV, Plugatarova MV. Folievaya kislota v zhizni cheloveka [Folic acid in human life]. *European Student Scientific Journal*. 2014;2.
- Gromova OA, Torshin IYu, Tetruashvili NK, Baranov II, Gorodnova EA, Kodentsova VM i dr. O perspektivakh ispol'zovaniya vitaminov i mineralov v profilaktike rannikh poter' beremennosti [On the prospects for the use of vitamins and minerals in the prevention of early pregnancy losses]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;4:12-22.
- Izrailova AS, Agaydarov R D, Aytbaeva AA. Profilaktika vrozhdennykh porokov razvitiya [Prevention of congenital malformations]. *Zdorov'e materi i rebyonka*. 2016;3:40-3.
- Bogdanova TM, Savinova DS, Davydov IS, Dyomin AS, Kosareva AV. Folievaya kislota, istoriya otkrytiya, teratogennoe vliyaniye nedostatochnosti B9 [Folic acid, history of discovery, teratogenic effect of B9 deficiency]. *Psikhosomaticheskie i integrativnyye issledovaniya*. 2018;4:1-6.
- Ushanskaya EYu, Dzhaimbetova AP, Beisbekova AK, Bykbaeva SA. Optimizatsiya pitaniya pri folatdefitsitnykh sostoyaniyakh [Optimization of nutrition in folate deficiency states]. *Vestnik KazNMU*. 2020;1:137-9.
- Mirzoeva ZA, Okilova MN, Pulatova SS. Primeneniye folievoy kisloty u beremennykh s tsel'yu profilaktiki vrozhdennykh urodstv u ploda v praktike semeynogo vracha [The use of folic acid in pregnant women to prevent congenital malformations in the fetus in the practice of a family doctor]. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal TIPPMPK*. 2011;3:19-22.
- Stuklov NI, Basiladze IG, Kislyy ND. Osnovnyye problemy defitsita zheleza v Rossii, vozmozhnyye varianty resheniy [The main problems of iron deficiency in Russia, possible solutions]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;11:237-44.
- Kushubekova AK, Samigullina AE, Boobokova AA. Nevynashivaniye beremennosti: nositel'stvo razlichnykh kombinatsiy polimorfnykh genov folatnogo tsikla [Miscarriage: Carriage of various combinations of polymorphic genes of the folate cycle]. *Meditsinskie nauki*. 2019;4:113-20.
- Guryeva VA, Kostkina YAM. Osobennosti techeniya beremennosti, sostoyaniya novorozhdyonnykh i detey pervogo goda zhizni u zhenshchin s giperhomotsisteinimiyey s razlichnymi podkhodami k folatnoy terapii [Features of the course of pregnancy, the condition of newborns and children of the first year of life in women with hyperhomocysteinemia with different approaches to folate therapy]. *Meditsinskie nauki*. 2012;8:302-7.
- Pustotina OA. Dostizheniya i riski primeneniya folatov vne i vo vremya beremennosti [Achievements and risks of folate use outside and during pregnancy]. *Meditsinskiy sovet*. 2015;9:92-9.
- Paul C. Folic acid in pregnancy. *BJOG*. 2016;123(3):392. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13602>. PMID: 26810675
- Makhambetova KSh, Alieva NR, Talipov NS. Vliyaniye folievoy kisloty vo vremya beremennosti v profilaktike razvitiya vrozhdyonnykh porokov razvitiya u ploda [Influence of folic acid during pregnancy in the prevention of congenital malformations in the fetus]. *Yevraziyskoe Nauchnoe Ob'edinenie*. 2021;3:151-3.
- Irugova EZ, Midov AZ, Shogenova ZZ, Sabanova RK. Vliyaniye narusheniya obmena folievoy kisloty i vitamina B₁₂ na razvitiye tyazholykh vrozhdyonnykh defektov nervnoy trubki u ploda i patologii beremennosti [Influence of folic acid and vitamin B12 metabolism disorders on the development of severe con-

15. Соловьёва АВ, Алейникова ЕЮ, Чегус ЛА, Ермоленко КС, Кузнецова ОА. Железодефицитные состояния у женщин с ранней потерей беременности и их коррекция. *Акушерство и гинекология*. 2022;4:155-62.
16. Kucha W, Seifu D, Tirsit A, Yigeremu M, Abebe M, Hailu D, et al. Folate, vitamin B12, and homocysteine levels in women with neural tube defect-affected pregnancy in Addis Ababa, Ethiopia. *Front Nutr*. 2022;9:873900.
17. Додхоева МФ. Содержание фолиевой кислоты в крови здоровых и страдающих гемоглобинопатиями беременных, рожениц и родильниц. *Акушерство и гинекология*. 1984;3:26-9.
18. Зайцева ОЕ. Возможности терапевтического лекарственного мониторинга при назначении фолиевой кислоты для профилактики дефектов нервной трубки. *Качественная клиническая практика*. 2016;3:73-80.
19. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol*. 2010;39(1):110-21.
20. Valentin M, Coste Mazeau P, Zerah M, Ceccaldi PF, Benachi A, Luton D. Acid folic and pregnancy: A mandatory supplementation. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(2):91-4. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.10.001>
21. Михайлюкова ВА. Идеальный фолат: миф или реальность? *Доктор.Ру*. 2020;19(8):55-60.
22. Orabona R, Zanardini C, Zatti S, Sartori E, Prefumo F. Folic acid supplementation in pregnancy: A matter of doses? *Hypertension*. 2020;76(1):30-1. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15009>
23. Давыдик ДГ, Азбукина МЮ. Актуальность приёма фолиевой кислоты в прегравидарном периоде. *Студенческий форум*. 2022;13.
24. Кузнецова ИВ, Коновалов ВА. Фолиевая кислота и её роль в женской репродукции. *Гинекология*. 2014;16(4):17-22.
25. Тютюнник ВЛ, Курчакова ТА, Михайлова ОИ. Применение фолиевой кислоты в составе комплексных витаминно-минеральных препаратов с целью профилактики осложнений беременности. *РМЖ*. 2015;20:1205-8.
26. Castano E, Pinunuri R, Hirsch S, Ronco AM. Folate and pregnancy, current concepts: It is required folic acid supplementation. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88(2):199-206.
27. Маклецова СА. Витамины и репродукция: шквал новых данных. *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2015;1:80-7.
28. Ларина ТН, Супрун СВ. Фолатный цикл: патогенетические механизмы осложнений беременности (литературный обзор). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018;70:113-20.
29. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности. *Всемирная организация здравоохранения*. 2017;29-30.
30. Игитова МБ, Сафарова ГА, Ремнева ОВ, Кравцова ЕС. Перинатальные исходы у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018;2:64-70.
31. Ancheva IA. Комплексная прегравидарная подготовка женщин с дефицитом железа. *Практическая медицина*. 2015;1:41-3.
32. Мальцева ЛИ. Инновационные подходы к коррекции микронутриентного статуса беременных и кормящих женщин. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;18:20-7.
33. Williams PJ, Bulmer JN, Innes BA, Broughton Pipkin F. Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy. *Biol Reprod*. 2011;84(6):1148-53.
34. Алимбекова ОА. Исследование отечественного и зарубежного опыта оценки влияния фолиевой кислоты на сохранение женского здоровья. *Синергия наук*. 2018;20:755-68.
- genital neural tube defects in the fetus and pathology of pregnancy]. *Problemy sovremennoy nauki i obrazovaniya*. 2019;1:94-7.
15. Solovyova AV, Aleynikova EYu, Chegus LA, Ermolenko KS, Kuznetsova OA. Zhelezodefitsitnye sostoyaniya u zhenshchin s ranney poterey beremennosti i ikh korrektsiya [Iron deficiency conditions in women with early pregnancy loss and their correction]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022;4:155-62
16. Kucha W, Seifu D, Tirsit A, Yigeremu M, Abebe M, Hailu D, et al. Folate, vitamin B12, and homocysteine levels in women with neural tube defect-affected pregnancy in Addis Ababa, Ethiopia. *Front Nutr*. 2022;9:873900.
17. Dodkhoeva MF. Soderzhanie folievoy kisloty v krovi zdorovykh i stradayushchikh gemoglobinopatiyami beremennykh, rozhenits i rodil'nits [The content of folic acid in the blood of healthy and suffering from hemoglobinopathies of pregnant women, women in childbirth and puerperas]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1984;3:26-9.
18. Zaytseva OE. Vozmozhnosti terapevticheskogo lekarstvennogo monitoringa pri naznachenii folievoy kisloty dlya profilaktiki defektov nervnoy trubki [Possibilities of therapeutic drug monitoring in the appointment of folic acid for the prevention of neural tube defects]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2016;3:73-80.
19. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol*. 2010;39(1):110-21.
20. Valentin M, Coste Mazeau P, Zerah M, Ceccaldi PF, Benachi A, Luton D. Acid folic and pregnancy: A mandatory supplementation. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(2):91-4. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.10.001>
21. Mikhaylyukova VA. Ideal'nyy folat: mif ili real'nost'? [Ideal folate: Myth or reality?]. *Doktor.Ru*. 2020;19(8):55-60.
22. Orabona R, Zanardini C, Zatti S, Sartori E, Prefumo F. Folic acid supplementation in pregnancy: A matter of doses? *Hypertension*. 2020;76(1):30-31. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15009>
23. Davydik DG, Azbukina MYu. Aktual'nost' priyoma folievoy kisloty v pregravidarnom periode [The relevance of folic acid intake in the preconception period]. *Studencheskiy forum*. 2022;13.
24. Kuznetsova IV, Kononov VA. Folievaya kislotina i eya rol' v zhenskoy reproduksii [Folic acid and its role in female reproduction]. *Ginekologiya*. 2014;16(4):17-22.
25. Tyutyunnik VL, Kurchakova TA, Mikhaylova OI. Primenenie folievoy kisloty v sostave kompleksnykh vitaminno-mineral'nykh preparatov s tsel'yu profilaktiki oslozhneniy beremennosti [The use of folic acid as part of complex vitamin and mineral preparations in order to prevent pregnancy complications]. *RMZH*. 2015;20:1205-8.
26. Castano E, Pinunuri R, Hirsch S, Ronco AM. Folate and pregnancy, current concepts: It is required folic acid supplementation. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88(2):199-206.
27. Makletsova SA. Vitaminy i reproduksiya: shkval novykh dannykh [Vitamins and reproduction: A flurry of new data]. *Status Praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyy brak*. 2015;1:80-7.
28. Larina TN, Suprun SV. Folatnyy tsikl: patogeneticheskie mekhanizmy oslozhneniy beremennosti (literaturnyy obzor) [Folate cycle: Pathogenetic mechanisms of pregnancy complications (literature review)]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2018;70:113-20.
29. Rekomendatsii VOZ po okazaniyu dorodovoy pomoshchi dlya formirovaniya polozhitel'nogo opyta beremennosti [WHO recommendations for antenatal care for a positive pregnancy experience]. *Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya*. 2017;29-30.
30. Igitova MB, Safarova GA, Remneva OV, Kravtsova ES. Perinatal'nye iskhody u zhenshchin s reproduktivnymi poteryami v anamneze [Perinatal outcomes in women with a history of reproductive losses]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018;2:64-70.
31. Ancheva IA. Kompleksnaya pregravidarnaya podgotovka zhenshchin s defitsitom zheleza [Comprehensive pregravid preparation of women with iron deficiency]. *Prakticheskaya meditsina*. 2015;1:41-3.
32. Maltseva LI. Innovatsionnye podkhody k korrektsii mikonutrientnogo statusa beremennykh i kormyashchikh zhenshchin [Innovative approaches to correcting the micronutrient status of pregnant and lactating women]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012;18:20-7.
33. Williams PJ, Bulmer JN, Innes BA, Broughton Pipkin F. Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy. *Biol Reprod*. 2011;84(6):1148-53.
34. Alimbekova OA. Issledovanie otechestvennogo i zarubezhnogo opyta otsenki vliyaniya folievoy kisloty na sokhraneniye zhenskogo zdorov'ya [Study of domestic and foreign experience in assessing the impact of folic acid on the preservation of women's health]. *Sinergiya nauk*. 2018;20:755-68.

35. Карева ЕН, Судницина МВ. Тетрагидрофолат: роль в прегравидарной подготовке и ведении беременности. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019;2:59-63.
36. Ластовецкая ОБ. Молекулярно-генетическое исследование частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов MTHFR и MTR у женщин с эмбриональными потерями. *Медицинские науки*. 2020;37:3-7.
37. Бицадзе ВО, Самбурова НВ, Макасария НА, Мищенко АЛ. Фолатдефицитные состояния в акушерской практике и проблема их коррекции. *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. 2016;10(1):38-49.
38. Романов АЮ, Долгушина НВ. Фолиевая кислота, прегравидарная подготовка и беременность: современные аспекты. *Медицинский совет*. 2021;3:50-3.
39. Zheng L, Huang J, Kong H, Wang F, Su Y, Xin H. The effect of folic acid throughout pregnancy among pregnant women at high risk of pre-eclampsia: A randomized clinical trial. *Pregnancy Hypertens*. 2020;19:253-8. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.01.005>
40. Wen SW, White RR, Rybak N, Gaudet LM, Robson S, Hague W, et al; FACT Collaborating Group. 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3478>
41. Щелочков АМ, Романова ЕЮ, Полушина НМ, Знобишина АВ, Слепова АС, Тугушев МТ. Особенности прегравидарной подготовки и профилактики репродуктивных потерь при нарушениях фолатного метаболизма. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(4):59-64.
42. Кузнецова ИВ, Коновалов ВА. Применение фолиевой кислоты в процессе прегравидарной подготовки и во время беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;1:24.
43. Bergen NE, Jaddoe VW, Timmermans S, Hofman A, Lindemans J, Russcher H, 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.
44. Corsi DJ, Gaudet LM, El-Chaar D, White RR, Rybak N, Harvey A, et al. Effect of high-dose folic acid supplementation on the prevention of preeclampsia in twin pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(3):503-8. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1725882>
45. Пустотина ОА, Ахмедова АЭ. Роль фолатов в развитии осложнений беременности. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;35:66-75.
46. Palmer AM, Kamynina E, Field MS, Stover PJ. Folate rescues vitamin B12 depletion-induced inhibition of nuclear thymidylate biosynthesis and genome instability. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(20):4095-102.
47. Lastovetska OB, Bulavenko OV, Konkov DG, Buran VV. Effectiveness of the preventive use of folic acid and a complex with active folates in women with MTHFR C677T genetic polymorphism who had a history of embryonic loss. *Reproductive Endocrinology*. 2020;3:55-60.
48. Krawinkel MB, Strohm D, Weissenborn A, Watzl B, Eichholzer M, Bärlocher K, et al. Revised D-A-CH intake recommendations for folate: How much is needed? *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(6):719-23.
49. Jin X, Cheng Z, Yu X, Tao Q, Huang R, Wang S. Continuous supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of perinatal depression – A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;302:258-72. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.080>
50. van der Windt M, Schoenmakers S, van Rijn B, Galjaard S, Steegers-Theunissen R, van Rossem L. Epidemiology and (patho)physiology of folic acid supplement use in obese women before and during pregnancy. *Nutrients*. 2021;13(2):331. <https://doi.org/10.3390/nu13020331>
51. Фофанова ИЮ, Прилепская ВН. Роль фолатов в профилактике гипергомоцистеинемии у беременных и её последствий. *Акушерство и гинекология*. 2014;10:8-15.
52. Ахиджак АН, Золотова ТБ, Демченко АИ. Гомоцистеинемия как фактор невынашивания. Обзор данных. *Научный вестник здравоохранения Кубани*. 2021;2:7-11.
35. Kareva EN, Sudnitsyna MV. Tetrahydrofolate: role in pregravidarney podgotovke i vedenii beremennosti [Tetrahydrofolate: Role in preconception preparation and pregnancy management]. *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti, mneniya, obuchenie*. 2019;2:59-63.
36. Lastovetskaya OB. Molekulyarno-geneticheskoe issledovanie chastoty alleley i genotipov polimorfnykh variantov MTHFR i MTR u zhenshchin s embrional'nymi poteryami [Molecular genetic study of the frequency of alleles and genotypes of MTHFR and MTR polymorphic variants in women with embryonic losses]. *Meditsinskie nauki*. 2020;37:3-7.
37. Bitsadze VO, Samburova NV, Makatsariya NA, Mishchenko AL. Folatdefitsitnye sostoyaniya v akusherskoy praktike i problema ikh korrektsii [Folate deficiency states in obstetric practice and the problem of their correction]. *Akusherstvo. Ginekologiya. Reproduktsiya*. 2016;10(1):38-49.
38. Romanov AYU, Dolgushina NV. Folievaya kislota, pregravidarnaya podgotovka i beremennost': sovremennye aspekty [Folic acid, preconception preparation and pregnancy: Modern aspects]. *Meditsinskiy sovet*. 2021;3:50-3.
39. Zheng L, Huang J, Kong H, Wang F, Su Y, Xin H. The effect of folic acid throughout pregnancy among pregnant women at high risk of pre-eclampsia: A randomized clinical trial. *Pregnancy Hypertens*. 2020;19:253-8. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.01.005>
40. Wen SW, White RR, Rybak N, Gaudet LM, Robson S, Hague W, et al; FACT Collaborating Group. 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3478>
41. Shchelochkov AM, Romanova EYu, Polushina NM, Znobishina AV, Slepova AS, Tugushev MT. Osobennosti pregravidarnoy podgotovki i profilaktiki reproduktivnykh poter' pri narusheniyakh folatnogo metabolizma [Features of preconception preparation and prevention of reproductive losses in violations of folate metabolism]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018;6(4):59-64.
42. Kuznetsova IV, Konovalov VA. Primenenie folievoy kisloty v protsesse pregravidarnoy podgotovki i vo vremya beremennosti [The use of folic acid in the process of preconception preparation and during pregnancy]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2015;1:24.
43. Bergen NE, Jaddoe VW, Timmermans S, Hofman A, Lindemans J, Russcher H, 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.
44. Corsi DJ, Gaudet LM, El-Chaar D, White RR, Rybak N, Harvey A, et al. Effect of high-dose folic acid supplementation on the prevention of preeclampsia in twin pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(3):503-8. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1725882>
45. Pustotina OA, Akhmedova AE. Rol' folatov v razvitii oslozhneniy beremennosti [The role of folates in the development of pregnancy complications]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;35:66-75.
46. Palmer AM, Kamynina E, Field MS, Stover PJ. Folate rescues vitamin B12 depletion-induced inhibition of nuclear thymidylate biosynthesis and genome instability. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(20):4095-102.
47. Lastovetska OB, Bulavenko OV, Konkov DG, Buran VV. Effectiveness of the preventive use of folic acid and a complex with active folates in women with MTHFR C677T genetic polymorphism who had a history of embryonic loss. *Reproductive Endocrinology*. 2020;3:55-60.
48. Krawinkel MB, Strohm D, Weissenborn A, Watzl B, Eichholzer M, Bärlocher K, et al. Revised D-A-CH intake recommendations for folate: How much is needed? *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(6):719-23.
49. Jin X, Cheng Z, Yu X, Tao Q, Huang R, Wang S. Continuous supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of perinatal depression – A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;302:258-72. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.080>
50. van der Windt M, Schoenmakers S, van Rijn B, Galjaard S, Steegers-Theunissen R, van Rossem L. Epidemiology and (patho)physiology of folic acid supplement use in obese women before and during pregnancy. *Nutrients*. 2021;13(2):331. <https://doi.org/10.3390/nu13020331>
51. Fofanova IYu, Prilepskaya VN. Rol' folatov v profilaktike gipergomotsisteinemii u beremennykh i eyo posledstviy [The role of folates in the prevention of hyperhomocysteinemia in pregnant women and its consequences]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;10:8-15.
52. Akhidzhak AN, Zolotova TB, Demchenko AI. Gomotsisteinemiya kak faktor nevnashivaniya. Obzor dannykh [Homocysteinemia as a factor in miscarriage. Data review]. *Nauchnyy vestnik zdavoookhraneniya Kubani*. 2021;2:7-11.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Салимова Зумрат Джамshedовна, очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0001-8276-8678
E-mail: zumrat.9595@mail.ru

Додхоева Мунавара Файзуллоевна, академик Национальной академии наук Таджикистана, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
Researcher ID: AAC-4784-2019
ORCID ID: 0000-0001-9373-4318
SPIN-код: 9749-6174
Author ID: 313026
E-mail: dodkho2008@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Додхоева Мунавара Файзуллоевна
академик Национальной академии наук Таджикистана, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139
Тел.: +992 (918) 612606
E-mail: dodkho2008@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайн исследования: СЗД, ДМФ
Сбор материала: СЗД, ДМФ
Анализ полученных данных: СЗД, ДМФ
Подготовка текста: СЗД
Редактирование: ДМФ
Общая ответственность: ДМФ

Поступила 31.08.22
Принята в печать 22.12.22

И AUTHOR INFORMATION

Salimova Zumrat Dzhamshedovna, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0001-8276-8678
E-mail: zumrat.9595@mail.ru

Dodkhoeva Munavara Fayzulloevna, Academician of National Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Avicenna Tajik State Medical University
Researcher ID: AAC-4784-2019
ORCID ID: 0000-0001-9373-4318
SPIN: 9749-6174
Author ID: 313026
E-mail: dodkho2008@mail.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Dodkhoeva Munavara Fayzulloevna
Academician of National Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Avicenna Tajik State Medical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139
Tel.: +992 (918) 612606
E-mail: dodkho2008@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: SZD, DMF
Data collection: SZD, DMF
Analysis and interpretation: SZD, DMF
Writing the article: SZD
Critical revision of the article: DMF
Overall responsibility: DMF

Submitted 31.08.22
Accepted 22.12.22