

Обзор

Фолиевая кислота, история открытия, тератогенное влияние недостаточности В₉

Богданова Т.М., Савинова Д.С., Давыдов И.С., Демин А.С., Косарева А.В.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов

Поступила в редакцию 16 октября 2018 г., Принята в печать 26 октября 2018 г.

© 2018, Богданова Т.М., Савинова Д.С., Давыдов И.С., Демин А.С., Косарева А.В.
© 2018, Психосоматические и интегративные исследования

Резюме:

Современная медицина представляет собой совокупность как терапевтических методов лечения, так и профилактических мер, направленных на борьбу с заболеваниями. Профилактика играет ведущую роль в предупреждении патологий полиэтиологической природы. Предупреждение заболеваний является важным фактором здоровья населения, экономически оно более выгодно, чем затраты на медикаментозное или хирургическое лечение. Изучение роли витаминов в метаболизме человека, а так же влияние на организм гипо-, гипер- и авитаминозов, является одной из ключевых теоретических основ рационального питания. Рассматривая проблему нормирования витаминов, поступающих в организм, необходимо обособлять такой раздел как профилактика витаминных дефицитов у беременных женщин и репродуктивного населения. Это связано с тератогенным влиянием недостатка определенных групп витаминов. В данной работе представлены сведения о фолиевой кислоте или витамине В₉. Приводится его роль в метаболизме человека, участие в фолатном цикле, делении клеток и биохимических превращений гомоцистеина и метионина. Важная роль нормирования этого витамина у лиц репродуктивного возраста и беременных женщин аргументирована, в том числе, историческими факторами открытия и изучения фолиевой кислоты, таких как работа доктора Lucy Wills с пищевой добавкой «Marmite» в Индии, исследование Victor Herbert по изучению связи между дефицитом фолата и развитием мегалобластной анемии. Важным аспектом в изучении воздействия фолиевой кислоты на организм человека являются работы, доказывающие взаимосвязь влияния на организм витамина В₉ и В₁₂. Обозреваются особенности индивидуального дозирования этого препарата. Приведены примеры различной коррекции содержания В₉: коррекция питания, фортификация продуктов фолиевой кислотой и назначение витаминно-минеральных комплексов по показаниям врача. Учтены недостатки и преимущества их применения. Разбираются последствия витаминной недостаточности фолиевой кислоты при беременности, в частности, влияние гипо- и авитаминоза на формирования плода.

Ключевые слова: фолиевая кислота, В₉ В_с, витаминная недостаточность, дефект нервной трубки, фортификация.

Библиографическая ссылка: Богданова Т.М., Савинова Д.С., Давыдов И.С., Демин А.С., Косарева А.В. Фолиевая кислота, история открытия, тератогенное влияние недостаточности В₉. Психосоматические и интегративные исследования 2018; 4: 0403.

Review

Folic acid, history of discovery, teratogenic effects of a deficiency В₉

Bogdanova T.M., Savinova D.S., Davydov I.S., Demin A.S., Kosareva A.V.

FGBOU VO «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky» Ministry of Health of Russia, Saratov

Received on 16 Oktober 2018, Accepted on 26 Oktober 2018

© 2018, Bogdanova T.M., Savinova D.S., Davydov I.S., Demin A.S., Kosareva A.V.
© 2018, Psychosomatic and Integrative Research

Summary:

Modern medicine is a combination of both therapeutic treatment methods and preventive measures headed to disease management. Prevention takes a major part in the prevention of pathologies of a polyetiological nature. Prevention of illness is an important factor in the health of the population, also it is economically more beneficial than the costs of medical or surgical treatment. Research of the role of vitamins in human metabolism, as well as the effect on the body of hypo-, hyper- and avitaminosis, is one of the key points in theoretical foundations of a balanced diet. Considering the problem of vitamins rationing entering to the body, it is necessary to isolate such a section as the prevention of vitamin deficiencies of pregnant women and the reproductive population. It is associated with the teratogenic effect of a deficiency in certain groups of vitamins. This article presents information about folic acid named also vitamin B₉ and its role in human

metabolism, participation in the folate cycle, cell division and biochemical transformations of homocysteine and methionine. The important role of rationing this vitamin in people of reproductive age and pregnant women is argued, among other things, by historical factors of discovery and research of folic acid, such as the research article of Dr. Lucy Wills with the dietary supplement "Marmite" in India, the investigation of Victor Herbert about research of relations between A lack of folate and progression of megaloblastic anemia. An important aspect in the research of the effects of folic acid on the human body are research articles that prove the effects interrelation on the body of vitamins B₉ and B₁₂. Special aspects of the individual dosing of this preparation are reviewed. There are examples of differently correction of B₉: nutrition correction, product fortification with folic acid, and the prescription of vitamin-mineral complexes according to the doctor indication. The drawbacks and advantages of their use are taken into account. The effects of folic acid vitamin deficiency during pregnancy are analyzed, in particular, the effect of hypo-and avitaminosis on the formation of the fetus.

Keywords: folic acid, B₉ B_c, vitamin deficiency, neural tube defect, fortification.

Cite as Bogdanova T.M., Savinova D.S., Davydov I.S., Demin A.S., Kosareva A.V. Folic acid, history of discovery, teratogenic effects of a deficiency B₉. Psychosomatic and Integrative Research 2018; 4: 0403.

Биохимическое разнообразие макро- и микроэлементов в организме человека при своем постоянстве, количественном и качественном составе, играет важную роль в поддержании гомеостаза внутренней среды. Витамины рассматриваются как вещества, влияющие на течение физиологических процессов. При этом, учитывается роль этих соединений как в норме, так и при отклонении от неё. На данный момент обособляется значение как отдельных витаминов в частности, так и их сопряженное влияние с другими химическими соединениями.

Эти данные необходимо принимать во внимание, рассматривая потребность женского организма в макро- и микроэлементах при беременности и подготовке к ней. Однако, следует понимать особенности течения данного физиологического процесса. В этом плане, потребность в витаминах женщины репродуктивного возраста и вынашивающей плод будет различаться. Важным аспектом гинекологического анамнеза является рацион питания пациентки. На основе него, а также объективных данных обследования, выносятся рекомендации по применению различных витаминно-минеральных комплексов для восполнения дефицита того или иного соединения в организме. Особое значение отводится витаминам, нормирование которых способствует минимизации патологических изменений при внутриутробном развитии плода.

Таким образом, дефицит витаминов в рационе репродуктивного населения, беременных женщин, и, как следствие, недостаточное содержание их в развивающемся организме ребенка продуцирует ряд серьезных негативных последствий.

Одним из таких витаминов является B_c (фолиевая кислота) Он представляет биохимическую ценность как при поддержании гомеостаза репродуктивного организма, так и при течении беременности. Нормированное количество усваиваемой фолиевой кислоты оказывает комплексное положительное влияние на организм женщины, вынашивающей плод, и на нормальное развитие самого эмбриона.

Актуальность вопроса витаминпрофилактики, устранения гипо- и авитаминозов B_c беременных женщин аргументирована:

- важностью нормирования показателя фолиевой кислоты при вынашивании плода;
- увеличением потребности B_c в организме при беременности;
- высокой распространенностью комплексной витаминной недостаточности населения в целом.

Дефицит витаминов в организме может быть спровоцирован прямыми и опосредованными факторами. Первыми являются недостаточное поступление витаминов в организм с пищей, их низкая усвояемость и т.д. Опосредованными факторами являются низкая грамотность населения относительно рационального питания; игнорирование профилактических мер по поддержанию норм витаминного состава; отсутствие рационального использования витаминно-минеральных комплексов по показаниям врача.

Фолиевая кислота.

Витамин B_c\B₉ – водорастворимый витамин группы B, его активная форма является непосредственным участником фолатного цикла в организме человека.

B_c оказывает влияние на такие процессы как: метаболизм метионина, синтез протеинов, детоксикация и регулирование содержания гомоцистеина, синтез ДНК и РНК при делении и росте клеток, участие в формировании нервной системы эмбриона при внутриутробном развитии [1].

История открытия.

Первой работой, напрямую затрагивающей фолиевую кислоту, считаются исследования британского гематолога доктора Lucy Wills. Она занималась изучением влияния факторов питания на течение мегалобластной анемии. К концу 1920-х годов Wills по приглашению шотландского доктора Margaret Ida Balfour, работающей в Индии, совершает серию поездок для изучения причин высокой распространенности особенно тяжелой и часто смертельной формы анемии у женщин во время беременности. В Индии Wills провела ряд исследований, направленных на изучение того, как возможные инфекционные причины и условия жизни, а также питание, влияли на течение заболевания во время беременности. Однако на начальном этапе её работа была подвержена жесткой критике за узкий биомедицинский подход, не учитывающий социальный критерий распространенности этого заболевания.

Вопреки мнению медицинского сообщества Wills продолжила свои исследования и пришла к выводу, что в течение этого заболевания был задействован неизвестный ранее витаминный дефицит.

Совместно с Robert Carrison [1] и Manek Mehta её дальнейшая работа была посвящена попыткам найти пищевую добавку, которая помогла бы преодолеть наблюдаемый дефицит. Они испробовали множество веществ на крысах. Однако Wills была обеспокоена тем, что инфекция, распространенная у крыс, может играть роль в их анемии, поэтому она решила протестировать некоторые диетические вмешательства у обезьян. Одна из особей поступила к доктору в особенно плохом состоянии, и по причинам, которые не зафиксированы, Wills попробовала дешевый дрожжевой экстракт «Marmite». Включение этой пищевой добавки имело резко положительный эффект.

Таким образом, после всех исследований диет и исчерпывающих испытаний на крысах это случайное вмешательство в рацион одного животного привело к прорыву. Wills сделала первый шаг к открытию фолиевой кислоты [2].

«Marmite» - это пищевая добавка, производимая в Великобритании компанией «Unilever». Открытие витаминов в XX веке способствовало популярности этого продукта из-за насыщенности экстракта В группой (ниацин, тиамин, рибофлавин, фолиевая кислота). «Дрожжевой экстракт – это водорастворимая фракция свободных аминокислот и пептидов, образованная в результате распада дрожжей под действием энзимов или при нагревании» [3].

Следующим шагом в работе Lucy Wills стало обширное включение в рацион больных анемией беременных женщин Marmite, что дало положительные результаты. Заключение Wills: «Эти данные дают дополнительные доказательства в поддержку высказанного в предыдущем документе мнения, что внешний фактор ... не является витамином В₂, а некоторым другим фактором, который еще не определен, присутствует как в животном белке, так и в Marmite («Wills 1933b»». Wills претендовала на международную славу в 1931 году с докладом «Wills, L (1931), Treatment of 'pernicious anaemia' of pregnancy and 'tropical anaemia,' with special reference to yeast extract as a curative agent», British Medical Journal. Она определила через исследования в Индии вещество, которое позднее было признано фолиевой кислотой. Поэтому, В9 по-прежнему иногда называют «The Wills' factor» [2].

Таким образом, исследование свойств фолиевой кислоты ещё до её выделения как отдельного витамина сопряжено с патологическими процессами, возникающими в организме женщины при беременности. Исторические данные показывают важность открытия В₉ и его роль в улучшении качества лечения и профилактики мегалобластной анемии во время беременности.

Фолиевая кислота была изолирована из шпината и названа в 1941 году. Позже, в 1943, Bob Stokstad синтезировал её в чистом кристаллическом виде. Так стало известно химическое строение фолиевой кислоты: птеридиновое кольцо, парааминобензойная и глутаминовая кислоты. Данное соединение назвали - «птероилглутаминовая кислота» (PGA). Вскоре после открытия синтетической формы было доказано, что она имеет ряд отличий в строении от природных фолатов.

Термин «Фолиевая кислота (птероилглутаминовая кислота)» стали использовать для обозначения полностью окисленного химического соединения, не присутствующего в натуральных продуктах.

Определение «фолаты», в свою очередь, объединяло широкий спектр веществ, обладающих тождественной витаминной активностью, и включало как искусственно синтезированную PGA, так и природные формы этого соединения.

Чтобы доказать непосредственную связь между дефицитом витамина В₉ и развитием анемии Victor Herbert провёл знаменитый эксперимент, в котором он придерживался диеты с дефицитом фолата и контролировал последовательность гематологических изменений, а так же проводил анализ фолата в крови.

Он доказал, что для развития мегалобластной анемии потребовалось около 4 месяцев. Впоследствии Victor Herbert получил диплом юриста и стал экспертом в области питания, он занимался разоблачением и критикой защитников недоказанных «лечащих» добавок к питанию.

Дальнейшие исследования показали, что применение фолиевой кислоты даёт положительный эффект при лечении различных видов анемий. Однако были и пациенты с пернициозной анемией Аддисона, у которых констатировали ухудшения состояния при использовании в лечении терапии фолиевой кислотой. Изучение подобной клинической картины привело к открытию кобаламина из экстракта печени. Было доказано, что содержание витамина В₁₂ влияет на течение физиологических процессов в организме, а недостаток кобаламина, так же, как и дефицит фолиевой кислоты, является важным фактором, обуславливающим течение различных видов анемий.

Исследования фолиевой кислоты показали, что важное значение в процессах, происходящих в организме, принадлежит именно комплексному влиянию В₉ и В₁₂, а лечение дефицита одного витамина без учёта количественного содержания другого витамина, сопряженного с ним, приводит к ухудшению состояния пациента [4].

Активная форма витамина.

Попав в организм, фолаты претерпевают ряд химических превращений и восстанавливаются до тетрагидрофолата (тетрагидрофолиевой кислоты) [5]. ТГФ преобразуется в 5,10-метилен-ТГФ, и под действием метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) в 5-метил-ТГФ [6].

Фолатный цикл и его значение для организма.

Фолатный цикл – это сложная многокомпонентная совокупность реакций, благодаря которой протекает ряд жизненно важных процессов в организме [7]. Фолаты играют ключевую роль, их восстановленная форма участвует в переносе одноуглеродных фрагментов («формил» –СНО; «метенил» –СН=; «метилен» –СН₂-; «метил»- СН₃) от серина, триптофана и гистидина к нуклеиновым кислотам как ДНК, так и РНК. Эти фрагменты являются необходимыми элементами синтеза пуриновых и пиримидиновых

оснований, что обуславливает значимость тетрагидрофолиевой кислоты при делении клеток, так как без синтеза нуклеиновых кислот течение данного процесса не представляется возможным [5].

Синтез нуклеиновых кислот и, как следствие, деление превалирует среди клеток крови, а это значит, что и потребность в фолате у таких клеточных систем повышена в сравнении с другими тканями организма, менее требовательными к непрерывному самообновлению. Следовательно, дефицит данной активной формы витамина В₉ в организме напрямую повлияет на формирование новых клеток крови, вызывая патологические изменения этого процесса, что является одной из причин целого ряда заболеваний под общим названием «анемии».

Другим примером патологических изменений в организме человека при гиповитаминозе В_с является нарушение регенерации эпителиальных тканей, в особенности, угнетение образования новых клеток слизистой оболочки ЖКТ [8,9].

Важным аспектом влияния количественного содержания тетрагидрофолата в организме является его участие в конструировании тканей и органов эмбриона во время беременности. Особо выражено это в высоко пролиферирующих тканях: костный мозг, эпителий кишечника, нервная трубка [10].

Фолиевая кислота принимает участие в делении и дифференцировки клеток ткани плаценты и новых кровеносных сосудов в матке беременной женщины [6].

Тетрагидрофолат в процессе реакций фолатного цикла может переходить в форму 5-10 – метилтетрагидрофолат, который может перенести присоединенные к нему одноуглеродные группы для синтеза тимидина (пиримидиновое основание), но это вещество так же задействовано в следующей цепи биохимических реакций фолатного цикла: 5-10 – метилтетрагидрофолат превращается в 5-метилтетрагидрофолат под действием метилтетрагидрофолатредуктазы. 5-метилтетрагидрофолат необходим для образования метионина из гомоцистеина. Переход этих соединений в форму друг друга является важной составляющей фолатного цикла, этот процесс осуществляется при участии витаминов В₉ и В₁₂ [11].

Поступление фолатов в организм.

В виду распространенности дефицита фолатов среди населения, а так же тератогенным эффектом недостатка этого витамина при беременности, важно производить мониторинг содержания активных форм фолатов в организме.

Регулирование поступления и усвоения фолатов может осуществляться с помощью следующих методов:

1) Введение специальной диеты с включением в рацион продуктов питания, содержащих природные формы витамина В_с (табл. 1,2);

Продукты питания	Количество (грамм)	мкг
Зародыши пшеницы	100	270
Фасоль	100	250
Шпинат	100	134
Телячья печень	100	108
Брокколи	100	105

Таблица 1. Содержание фолатов в пищевых продуктах [1]

Продукт	Содержание, мг/100 г	Количество продукта, обеспечивающее суточную потребность (грамм)
Печень	0,22-0,24	100
Печень трески	0,11	200
Бобовые, хлеб (ржаной)	0,02-0,03	700
Зелень (петрушка, шпинат, салат, лук)	0,04-0,11	200-500

Таблица 2. Содержание В₉ в пищевых продуктах [12]

Однако, ограничение поступления В_с только с продуктами питания осложняется тем, что фолаты, содержащиеся в них, усваиваются в среднем в два раза хуже, чем чистый препарат этого витамина [12]. Кроме того, В₉, являясь нестабильным химическим соединением, разрушается на 70-90% при термической обработке овощей, на 95% при термической обработке мяса и на 50% при термической обработке яиц [6]. Исследование, проводимое в Японии на группе беременных женщин (n=641), показало несостоятельность результатов диеты, обогащенной фолатами, так как уровень фолатов в сыворотке крови не соответствовал норме, в отличие от контрольной группы, принимавшей 400 мкг фолиевой кислоты в сутки. Мониторинг питания производился с 2003 по 2008 год на протяжении 6 лет [13].

2) Индивидуальное назначение витаминно-минеральных комплексов, содержащих фолиевую кислоту и ее синергисты [14].

3) Фортификация продуктов питания фолиевой кислотой. Этот способ получил достоверное подтверждение в исследованиях, проводимых в США (Williams LJ et al, 2002), Канаде (De Wals P et al, 2007) и Чили (Hertrampf E & Cortes F, 2004). Изучение распространенности дефекта нервной трубки (ДНТ) новорожденных после введения в этих странах национальных правил, обязывающих обогащать пшеничную и кукурузную муку фолиевой кислотой, подтвердило снижение патологии. Так, в результатах исследований наблюдается снижение ДНТ: в США на 26%, в Канаде на 42%, в Чили на 40% [15].

При этом, следует учитывать потребление пшеничной и кукурузной муки в конкретно взятой стране для рациональной фортификации этих продуктов. Обогащение муки целесообразно лишь в тех странах, где мучные изделия употребляются регулярно широкими слоями населения [15].

Однако, существует другая точка зрения на счет технологии фортификации продуктов. Ее аргументация заключается:

1) В невозможности расчета активных фолатов в пищевых продуктах, так как это, в большей степени, зависит от технологии, применяемой на производстве.

2) В негативном влиянии на организм избыточного потребления фортифицированных продуктов.

К примеру, анализ потребления мучных изделий, обогащенных фолиевой кислотой в США, показал тенденцию превышения дозировки неактивных фолатов более чем на 1000 мкг в сутки.

Статистические данные периода введения фортификации фолиевой кислоты действительно дали положительный эффект. Он характеризовался повышением уровня активных фолатов в сыворотке крови и, как следствие, снижением клинических случаев ДНТ новорожденных. Тем не менее, в дальнейшем отмечается стабильное снижение уровня активных фолатов в крови. Это связано с тем, что синтетическая фолиевая кислота в больших концентрациях является ингибитором основного фермента фолатного цикла – метилентетрагидрофолатредуктазы, что ведет к уменьшению эффективности процессов перехода неактивных форм фолатов в активные и снижению поступления активных форм в клетки [13].

«Фолиевый парадокс».

Поддержание физиологических норм фолатов в организме является мощным антионкологическим фактором, в тоже время, избыток потребления этого витамина (превышение суточной потребности в 5-10 раз) может привести к снижению противоонкологического иммунитета [14]. Это обусловлено тем, что даже при суточном приеме неактивных фолатов (200 мкг) такие формы могут так же всасываться в системный кровоток, избегая биохимических превращений [6]. Избыточное содержание в кровотоке неактивных форм будет способствовать ингибированию транспорта эндогенных активных фолатов, так как фолаттранспортеры (белки, связанные с полисахаридами мембран клеток) предпочтительно связываются с неактивными формами [14]. Возникает функциональный фолатный дефицит, так как активные формы не могут адекватно выполнять свои функции это явление так же называют «фолиевым парадоксом».

«Фолиевый парадокс» опасное явление при беременности – высокое содержание неактивной фолиевой кислоты в организме может неблагоприятно влиять на деление и дифференцировку клеток эмбриона.

Последствия витаминной недостаточности В₉ при беременности.

Изменения, протекающие в организме женщины, связанные с витаминной недостаточностью В₉, оказывают влияние как на здоровье самой женщины, так и нормальное развитие плода во время беременности.

Дефицит витамина для первого триместра беременности характеризуется аномалиями развития плода, которые могут приводить к самопроизвольному аборту. Недостаточность фолиевой кислоты во втором и третьем триместре способствует нарушению процессов органогенеза. Это проявляется патологическими изменениями функций сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, пищеварительной систем у новорожденного [12].

Витаминная недостаточность фолатов способствует преждевременным родам, преждевременному отделению плаценты и послеродовым кровотечениям [6].

Дозирование препаратов витамина В₉.

Существуют различные представления о суточной дозировке В₉ как для репродуктивного населения, так и для женщин, вынашивающих плод. Экспертный анализ Института медицины США показал, что для предотвращения фолатного дефицита беременными минимальная дозировка составляет 300 мкг в сутки, при этом оптимальной дозировкой считается 600 мкг в сутки. Такие рекомендации обосновываются стабильным значением показателя фолатов в эритроцитах у беременных не менее 906 нмоль на литр. Так же существуют исследования, показывающие корреляцию усвояемости фолатов и индекса массы тела. Это доказывает, что при рациональном назначении фолиевой кислоты необходимо учитывать соотношение дозировки и таких индивидуальных особенностей как масса тела. При этом, расчет должен производиться как 10 мкг на 1 кг в сутки.

Несмотря на большое количество рекомендаций по суточному дозированию фолатов в прекоцептуальном периоде и во время беременности, назначению данного витамина в период лактации уделяется недостаточное внимание, что не соответствует полному освещению потребностей витаминпрофилактики фолиевой кислоты.

Медикаментозное поддержание уровня фолатов в организме женщины во время лактации аргументируется тем, что грудное молоко является единственным источником нутриентов, в частности, витамина В₉ для новорожденного.

Согласно рандомизированному исследованию 42 кормящих женщин – прием препаратов фолиевой кислоты способствовал нормализации значения фолатов в эритроцитах, а так же снижению уровня гомоцистеина в крови [13].

Заключение.

Исследования в области профилактики витаминдефицитных состояний среди репродуктивного населения и беременных женщин являются одним из основополагающих принципов предупреждения развития патологических процессов в эмбриональном

периоде, связанных с недостаточным поступлением, а так же нарушенной усвояемостью нутриентов, необходимых для нормальной жизнедеятельности. В частности, нормирование поступления фолатов при планировании и ведении беременности влияет на снижение частоты встречаемости врожденных пороков, а также на уменьшение случаев развития соматических заболеваний у женщин на фоне гипо- и авитаминозов витамина В₉.

Список литературы

1. Циммерманн М. Микроэлементы в медицине (по Бургерштайну). Пер. с нем. М. Арнебия. 2006: 288 с.
2. Bastian H. Lucy Wills (1888-1964): the life and research of an adventurous independent woman. *Send to J R Coll Physicians Edinb.* 2008;38(1): 89-91.
3. Бакланов А.А. Формирование «Пирамиды вкуса» с использованием дрожжевых экстрактов. *Пищевая промышленность* 2006; (3): 52-53.
4. Hoffbrand A.V., Weir D.G. The history of folic acid. *Br J Haematol.* 2001;113(3): 579-89. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11380441>
5. Солвей Д.Г. Наглядная медицинская биохимия. М: ГЭОТАР-Медиа, 2015: 168 с.
6. Беременность и нутриенты. *Справочник провизора* 2012; (2): 20-21.
7. Петрякова Ю.А. Анализ моделей процессов фолатного обмена. *Студенческая наука XXI века: материалы VI Междунар. студенч. науч.-практ. конф. Чебоксары: ЦНС «Интерактив плюс», 2015: 15-16.*
8. Северин Е.С. Биохимия: учебник для вузов. 2009: 768 с.
9. Скотт Д. Метилтетрагидрофолат – превосходная альтернатива фолиевой кислоте. *Акушерство и Гинекология* 2012; (4): 40-47.
10. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витамины в питании беременных. *Гинекология.* 2002; 4(1): 7-12.
11. Барановский А.Ю. Диетология. 4-е изд. СПб.: Питер, 2012: 1024 с.
12. Прилепская В.Н., Короткова Н.А. Применение витаминно-минеральных комплексов при подготовке к зачатию, во время беременности и после родов. *Акушерство и Гинекология* 2013; (5): 24-28.
13. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю. и др. Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период, во время беременности и в период лактации. *Русский Медицинский Журнал* 2014; (1): 27-34.
14. Громова О.А., Керимкулова Н.В., Гришина Т.Р. и др. Положительные и отрицательные взаимодействия микронутриентов и роль витаминно-минеральных комплексов для развития беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2012; 11(2): 63-70.
15. Recommendations on wheat and maize flour fortification. Meeting Report: Interim Consensus Statement. WHO, FAO, UNICEF, GAIN, MI, & FFI. Geneva, World Health Organization. 2009: 3 p.

Авторы:

Богданова Татьяна Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия. e-mail: bogtanmih@mail.ru
410012. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Тел.: 8-917-986-90-30.

Савинова Дарья Сергеевна – студентка 3 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия. daria.savinaova@yandex.ru

Давыдов Игорь Сергеевич – студент 3 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия. Davidov41@yandex.ru

Дёмин Александр Сергеевич – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия. demin-medic@mail.ru

Косарева Анна Валерьевна – кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия. annanalivaeva@yandex.ru