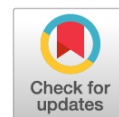


УДК 616-092

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501754>

Научный обзор



Влияние профицита синтетической фолиевой кислоты на неврологическую симптоматику потомства

Д.А. Качанов, А.А. Тихонова, В.С. Орлова, К.Р. Джанбекова, М.С. Федотова, А.В. Карабанова

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Давно известно о влиянии фолиевой кислоты на жизнедеятельность макро- и микроорганизмов. Она необходима для процессов метилирования, синтеза нуклеотидов, образования метионина и снижения токсического эффекта гомоцистеина. Добавление синтетической фолиевой кислоты в рацион беременных, а также на этапе предгравидарной подготовки значительно снижает риски формирования дефектов нервной трубки плода, пороков сердца, кроме того, фолиевая кислота может способствовать улучшению фертильного потенциала. Однако существуют данные и о неблагоприятных эффектах профицита фолиевой кислоты на здоровье пожилых людей (сокрытие В₁₂-дефицитных состояний) и детей, матери которых принимали высокие дозы по назначению врачей-специалистов. Среди них риски развития инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваний верхних дыхательных путей, экземы, а также нарушения психомоторного развития и инсулинорезистентность. В 1980 г. было доказано прямое возбуждающее действие фолиевой кислоты на синаптическую передачу в центральной нервной системе. Это связано с молекулярной структурой, она содержит L-глутамат.

Цель работы — попытка доказать существующие корреляционные данные о вероятных невропатологиях, в том числе сниженном пороге судорог, высоком риске эпилепсии в модели потомства крыс линии Вистар, получавших повышенную дозу фолатов на всем протяжении гестации и в том числе на этапе предгравидарной подготовки.

Материалы и методы. В ходе опытов на 45 крысах линии Вистар была определена способность к первому судорожному акту путем введения 20 % раствора кофеина в расчете 100 мг/кг массы внутривентрикулярно.

Результаты. В контрольной группе среднее время клонуса составило 1779,6 с, в 1-й опытной группе с 1 мг/кг фолатов в диете — 797,3 с, а во 2-й опытной группе с 5 мг/кг фолатов в диете — 439,7 с ($p < 0,01$).

Заключение. Полученные результаты разницы судорожного порога могут быть обусловлены изменением синаптической плотности в результате избытка синтетической фолиевой кислоты в процессе формирования нервной трубки и впоследствии при дифференцировке нервной ткани в центральной нервной системе (в частности, в III триместре беременности при массивном появлении глутаматергических рецепторов), который может повлиять на процессы нейрогенеза и формирование нейронных сетей.

Ключевые слова: фолиевая кислота; профицит; судорожный порог; синаптическая плотность; миоклонус; гестация.

Как цитировать:

Качанов Д.А., Тихонова А.А., Орлова В.С., Джанбекова К.Р., Федотова М.С., Карабанова А.В. Влияние профицита синтетической фолиевой кислоты на неврологическую симптоматику потомства // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14. № 2. С. 105–112. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501754>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501754>

Review

Effect of synthetic folic acid surplus on neurological symptoms in offspring

Dmitrii A. Kachanov, Aleksandra A. Tikhonova, Veronika S. Orlova, Karina R. Dzhanbekova, Milena S. Fedotova, Anna V. Karabanova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Folic acid is crucial for vital activities in both macro- and microorganisms. It is necessary for methylation, nucleotide synthesis, methionine formation, and reduction of the toxic effects of homocysteine. The addition of synthetic folic acid to the diet of pregnant women and those at pre-pregnancy preparation significantly reduced the risks of fetal neural tube defects, heart defects, and defects in other organs and systems. Folic acid can also help improve fertility potential. However, adverse effects of folic acid proficite on the health of older adults (asymptomatic B12-deficient status) and offspring of mothers taking high doses prescribed by medical specialists were reported, such as risks of infectious, inflammatory, and allergic diseases of the upper respiratory tract in children, eczema, psychomotor developmental disorders, and insulin resistance. In 1980, the direct excitatory effect of folic acid on synaptic transmission in the central nervous system was confirmed. This is due to the molecular structure because it contains L-glutamate.

AIM: To prove the correlation among probable neuropathologies, including a reduced threshold of seizures, a high risk of epilepsy in a model of offspring of Wistar rats with high-dose folate throughout gestation, and pre-pregnancy preparation.

MATERIALS AND METHODS: Experiments on Wistar rats ($n = 45$) were conducted to determine the occurrence of the first convulsive event by introducing 20% caffeine solution at the rate of 100 mg/kg of weight intraperitoneally.

RESULTS: In the control group, the average clonus time was 1779.6 s; in the experimental group with a 1 mg/kg folic acid per diet dosage, it was 797.3 s; and in the second group with a 5 mg/kg folic acid per diet, it was 439.7 s ($p < 0.01$).

CONCLUSION: The difference in the convulsive threshold may be due to changes in synaptic density following excess levels of synthetic folic acid during neural tube formation and subsequently during the differentiation of nervous tissue in the central nervous system (particularly, in the third trimester with a massive appearance of glutamatergic receptors), which can affect neurogenesis and neural network formation.

Keywords: folic acid; excess; convulsive threshold; synaptic density; myoclonus; gestation.

To cite this article:

Kachanov DA, Tikhonova AA, Orlova VS, Dzhanbekova KR, Fedotova MS, Karabanova AV. Effect of synthetic folic acid surplus on neurological symptoms in offspring. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(2):105–112. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501754>

Received: 20.01.2023

Accepted: 17.05.2023

Published: 30.06.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Фолиевая кислота является эссенциальным биологически активным веществом в живом организме, она обеспечивает процесс репликации ДНК и синтез нуклеотидов. Поскольку она жизненно необходима, в процессах обмена веществ ее используют не только многоклеточные организмы, но и микроорганизмы. Одним из главных путей ее метаболизма является метиониновый и гомоцистеиновый обмен: образуется метилирующий агент — S-аденозинметионин (SAM), который участвует в процессе метилирования белков, медиаторов, нуклеотидов, фосфолипидов и гормонов [1]. На рисунке 1 изображен полиморфизм превращений фолиевой кислоты в макроорганизмах [2]. N5,N10-метилтетрагидрофолат (МТГФ) и N10-формилтетрагидрофолат напрямую участвуют в биосинтезе нуклеотидов *de novo*, в частности, недостаток данных форм фолиевой кислоты может привести к тяжелым дефектам нервной трубки в результате встраивания в ДНК урацила вместо тимина.

Давно известно о положительных эффектах фолиевой кислоты на внутриутробное развитие плода: снижение рисков формирования дефектов нервной трубки (НТ), а также пороков сердца [2]. Эмбриональные клетки, синцитиотрофобласт или симпластотрофобласт, крайне чувствительны к дефициту фолиевой кислоты, поскольку это быстропролиферирующий пул клеток, дефицит фолата приводит к стрессу клеток, поскольку нарушаются процессы метилирования, в том числе ДНК, что может привести к развитию различного рода аномалий дифференцировки и пролиферации как эмбриональных осевых зачатков, так и уже более дифференцированных тканей. Дети, матери которых получали фолаты в процессе предгравидарной подготовки и во время беременности (I триместр), показывают более высокий уровень когнитивных функций в дошкольном и раннем школьном периоде [3].

Концентрация фолиевой кислоты в эритроцитах матерей также коррелирует с весом и ростом новорожденных. В группе матерей с низким содержанием фолатов в плазме и эритроцитах частота задержек внутриутробного развития плода выше, чем в группе с нормальным уровнем фолатов [4].

Недостаток потребления фолатов во время беременности в I, II и III триместрах также коррелирует с увеличением риска расстройств аутистического спектра у детей, поскольку у них в крови выявлено пониженное содержание метилирующих агентов и метаболитов фолиевой кислоты [5, 6].

Гипергомоцистеинемия сопряжена с метаболизмом фолиевой кислоты, а высокий уровень гомоцистеина в крови является доказанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Гомоцистеин повышается как при мутационных изменениях в генах *MTHFR*, *DHFR* (самая частая 677C->T), так и при недостатке потребления фолиевой кислоты, например, в странах, где отсутствуют обязательные фортификационные программы. Риск артериальной гипертензии (АГ) при беременности оказался никак не связанным с обязательной фолатной поддержкой матерей, но риск развития преэклампсии (ПЭ) был выше в группе беременных без фолатной поддержки [8]. Полиморфизм гена *MTHFR*, ассоциированный с высоким уровнем гомоцистеина, также оказался причиной нарушения менструальной функции. Это было показано в проспективном долгосрочном исследовании BioCycle Study (2005–2007 гг.), в котором приняли участие 259 женщин с нормальным менструальным циклом. Повышение концентрации гомоцистеина в контрольной группе (КГ) увеличивало риск ановуляторного цикла (спорадической ановуляции) на 33 %. Данные показатели были связаны с отсутствием адекватной фолатной поддержки.

Таким образом, фолаты являются не только необходимым микронутриентом, но и лекарственным средством профилактики достаточно большого спектра заболеваний.

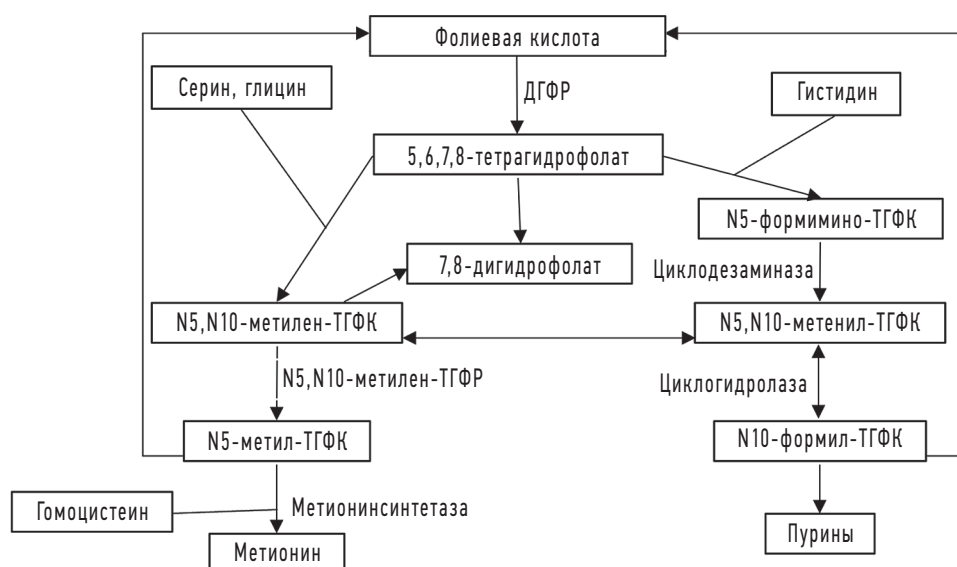


Рис. 1. Полиморфизм превращений фолиевой кислоты в макроорганизмах

Fig. 1. Polymorphism of folic acid transformations in macro-organisms

Существуют два механизма всасывания фолатов — насыщаемый и ненасыщаемый. Первый распространен в верхней части тонкой кишки и чувствителен для восстановленных форм фолата и в особенности для МТГФ. При превышении критического уровня для данного механизма (200 мкг фолатов), по всей видимости, падает активность переносчика в связи со снижением экспрессии генов фолатных рецепторов [9, 10].

Второй механизм — ненасыщаемый — реализуется в подвздошной кишке, он неспецифичен и способен переносить фолаты как восстановленные, так и невосстановленные в неограниченном количестве. Данный механизм может являться главной причиной существенного повышения уровня фолиевой кислоты в организме и развития связанных с ним фолатзависимых патологических состояний [11]. Поэтому с конца 1990-х гг. в научной и врачебной практической среде возникли дискуссии о целесообразности назначения высоких доз синтетической фолиевой кислоты, а также корректировки дозы в соответствии с профилактическими мерами и определенной нозологией.

Некоторым когортам пациентов назначается повышенная дозировка фолатов вплоть до 5 мг в сутки, хотя в ЕС и США, а также в России (Роспотребнадзор) уже сформировали представление о верхнем допустимом уровне потребления — 800–1000 мкг. В частности, беременным с повышенным индексом массы тела можно назначать 1–2 таблетки по 1 мг фолиевой кислоты в сутки в связи с гипердиагностикой профилактики B_{12} -дефицита, АГ и ПЭ. Высокий риск возникновения дефектов нервной трубки и других фолатзависимых аномалий развития является рекомендацией к приему до 4000 мкг фолатов в сутки по меньшей мере за 3 мес. до зачатия и до 12-й нед. беременности. При этом 800 мкг должны поступать из поливитаминных комплексов, а остальная часть — в форме синтетической фолиевой кислоты [12]. Дополнительный прием фолиевой кислоты также рекомендуется при рациональном и достаточном в микронутриентном содержании питании [13].

Однако известно, что избыток фолиевой кислоты в постнатальном периоде может увеличивать риск манифестации и рецидива злокачественных новообразований.

В когортном исследовании с выборкой из 619 пациентов было доказано, что повышенное потребление фолиевой кислоты повышает риск рецидива неинвазивного рака мочевого пузыря и мультифокальных опухолей при постановке диагноза. На этом основании исследователи предположили, что избыток потребления синтетической фолиевой кислоты небезопасен для таких пациентов [14].

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) 643 мужчин, которым случайным образом были назначены плацебо или добавки с фолиевой кислотой, предполагаемая вероятность того, что у них диагностирован рак простаты за 10-летний период, составила 9,7 % в группе фолиевой кислоты и 3,3 % в группе плацебо. Данные результаты акцентируют внимание на возможной потенциальной комплексной роли фолиевой кислоты при раке простаты [15].

Метаанализ 2012 г. 10 РКИ показал пограничное значительное увеличение частоты общего рака в группе фолиевой кислоты по сравнению с КГ [16].

Однако другие исследования показали, что добавление фолиевой кислоты не оказывает значительного влияния на общую заболеваемость раком, колоректальный рак, рак простаты, рак легких, рак груди или гематологические злокачественные новообразования, но снижает риск меланомы [17, 18]. К сожалению, критерии достоверности статистической оценки оказались не значимы в данных метаанализах ($p = 0,10$; $p = 0,23$).

У пожилых людей с низким уровнем витамина B_{12} высокий уровень фолиевой кислоты в сыворотке был связан с анемией и когнитивными нарушениями. Однако когда уровень витамина B_{12} был нормальным, высокий уровень фолиевой кислоты в сыворотке был связан с защитой от когнитивных нарушений [19, 20].

Высокое потребление синтетических фолатов женщинами во время беременности представляет собой один из факторов риска развития у детей инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваний верхних дыхательных путей, экземы, а также нарушения психомоторного развития и инсулинорезистентности. Помимо этого существуют данные о повышенном риске многоплодной беременности при употреблении высоких доз фолиевой кислоты [21].

Индийское исследование подтверждает факт более высокой инсулинорезистентности у детей, рожденных от матерей с высоким гестационным уровнем фолиевой кислоты. Оно также показало, что эта ассоциация сохраняется до подросткового возраста. Также оно предполагает, что нарушение материнского одноуглеродного пути связано с нарушением роста плода и кардиометаболическими рисками в более позднем возрасте [22].

Фолиевая кислота и родственные ей соединения основаны на дигидроптероевой кислоте, конъюгированной с L-глутаматом, причем последний является основным возбуждающим нейротрансмиттером в головном мозге, и ранее получены данные о возбуждающем характере самой фолиевой кислоты для центральной нервной системы (ЦНС) *in vitro*.

Синтетическая фолиевая кислота в неметаболизированном неактивном виде также может поступать в системный кровоток и захватываться клетками. В результате активации ненасыщаемого пути она накапливается в крови. Избыток синтетической фолиевой кислоты в процессе формирования НТ и впоследствии при дифференцировке нервной ткани в ЦНС (в частности, в III триместре при массивном появлении глутаматергических рецепторов) может повлиять на процессы нейрогенеза и формирование нейронных сетей [24].

Однако имеются данные, что прием физиологический фолиевой кислоты после закрытия НТ (после I триместра) оказывает положительный проспективный эффект на когнитивные функции потомства. В 7 лет дети матерей, получавших фолиевую кислоту, имели значительно более высокие баллы, чем группа плацебо, при оценке

словесного мышления на основе тестовых систем BSITD-III и WPPSI-III [23].

Цель работы — попытка подтвердить существующие данные о вероятных невропатологиях, в том числе сниженном пороге судорог, высоком риске эпилепсии на модели потомства крыс линии Вистар с повышенной дозировкой фолатов на всем протяжении гестации, в том числе на этапе предгравидарной подготовки. В каждой группе было по 15 крысят, всего 45 особей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальный дизайн был спроецирован на лабораторных животных. В частности, мы использовали крыс линии Вистар Киото. Данная порода является нормотензивной, с отсутствием генетического полиморфизма генов *MTHFR*, *DHFR* и других, ассоциированных с обменом фолиевой кислоты в организме, что позволило нам исключить риски осложненной гестации и развития усиленной неврологической симптоматики или развития других побочных состояний у потомства. Эксперименты на крысах проводились в соответствии с «Принципами ухода за лабораторными животными» (1996). Самок и самцов крыс линии Вистар содержали индивидуально в полипропиленовых клетках. Самок разделили на 3 группы: КГ, опытную группу 1 (ОГ-1) и опытную группу 2 (ОГ-2). Контрольная группа получала стандартную диету. На этапе предгравидарной подготовки и гестации использовались премиальные сорта кормов с полноценным микронутриентным составом, в частности с физиологической дозировкой витамина В₁₂, с целью исключения В₁₂-дефицитных состояний, которые могли бы повлиять на результат вследствие общности биохимических механизмов в макроорганизме фолиевой кислоты и В₁₂. Дозировка фолиевой кислоты составила 0,4 мг/кг на диету, ОГ-1 получала питание с дозировкой 1 мг/кг на диету, ОГ-2 — 5 мг/кг на диету. Фолиевая кислота поступала перорально в 1 мл 10 % раствора сахарозы. Самки крыс получали фолиевую кислоту на этапе предгравидарной подготовки (за 1 нед. до спаривания), чтобы сформировать пул в эритроцитах. Впоследствии самок спаривали с самцами из КГ (1 самка на 1 самца), и день обнаружения вагинальной пробки был определен как эмбриональный день. Беременных самок отсаживали в индивидуальные полипропиленовые клетки. На протяжении всей гестации животные находились на заданной диете. Лишь после родов самок депривировали в фолатной поддержке, а потомству фолаты не выпаивались. Потомство ($n = 45$) выдерживалось на стандартной диете в течение 1 мес., до наступления зрелости. Затем, после предварительного взвешивания, на потомстве путем введения 20 % раствора кофеин-бензоата натрия в расчете 100 мг/кг массы внутрибрюшинно определяли способность к первому судорожному акту. Эта способность была выражена во времени начала приступа, т. е. от момента введения препарата до появления признаков

миоклонуса конечностей, потери устойчивости (признаков атаксии). Впоследствии крысят гуманно умерщвили путем передозировки миорелаксантом — атракурием, поскольку дозировка кофеин-бензоата натрия была высокотоксичной (сублетальная доза 50 мг/кг) (у крысят наблюдалась выраженная седация перед судорожным приступом). Результаты, сильно отклоняющиеся от среднего значения складывающейся специфической картины для группы, отбраковывались. В каждой группе $n = 15$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На этапе предгравидарной подготовки и гестации нами было выявлены некоторые особенности поведения животных. Так, крысы ОГ, получавшие 1 и 5 мг/кг в диете, проявляли повышенную поведенческую активность, совершали больше локомоторных действий, активнее контактировали друг с другом, охотнее выпаивались в отличие от КГ, при этом судорожной активности в ОГ-1 и ОГ-2 не было отмечено. Данные поведенческие особенности заинтересовали нас, поэтому включены в результаты. Однако они не являются целью данного исследования.

После определения способности к первому судорожному акту путем введения 20 % раствора кофеин-бензоата натрия была составлена таблица и вычислено среднее значение для каждой группы (табл. 1).

Между ОГ-1, ОГ-2 и КГ есть статически значимые различия ($p < 0,01$), между ОГ-1 и ОГ-2 различия оказались также статистически значимыми ($p < 0,01$).

Таблица 1. Время начала судорожного приступа после введения 20 % раствора кофеин-бензоата натрия в дозе 100 мг/кг

Table 1. Time of seizure onset after administration of 20% sodium caffeine benzoate at a dose of 100 mg/kg

Контрольная группа, с ($n = 15$)	Опытная группа 1, с ($n = 15$)	Опытная группа 2, с ($n = 15$)
1680	730	480
1685	858	450
1920	911	602
1260	510	598
1800	830	1020
1823	791	420
1903	1200	30
1718	401	840
2115	285	330
2317	396	300
1620	333	285
1565	720	275
1638	1205	210
1735	1360	305
1915	1435	450
$M = 1779,6$	$M = 797,26$	$M = 439,67$

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные могут свидетельствовать об изменении синаптической плотности в результате избытка синтетической фолиевой кислоты в процессе формирования НТ и впоследствии при дифференцировки нервной ткани в ЦНС. Это может быть обусловлено тем, что фолиевая кислота, являясь по строению конъюгатом дигидроптероевой кислоты и L-глутамата, способна увеличивать активность нейронов в результате усиления глутаматэргической передачи, действуя через AMPA-R и NMDA-R. При развитии НТ и дифференцировки нервной ткани плода именно усиление такой передачи может спровоцировать качественное и количественное ускорение развития нейронных связей, что в физиологических концентрациях дает положительный эффект, устраняя тяжелые нейродегенеративные пороки развития, а также возможные расстройства аутистического спектра. Однако при избытке синтетической фолиевой кислоты может наблюдаться избыточная нейронная и синаптическая активность [25].

Фолиевая кислота также участвует в процессах метилирования — образования S-аденозилметионина, который участвует также в метилировании цитозина в структуре ДНК. В избытке метилирующих агентов контроль за эпигенетическими явлениями может нарушиться, что приведет к избыточному метилированию ДНК и возможной неврологической симптоматике. Кроме того, фолиевая кислота участвует непосредственно в биосинтезе нуклеотидов *de novo*, они могут синтезироваться в избытке (при достаточном пластическом и энергетическом обеспечении), что также может являться причиной снижения судорожного порога.

ВЫВОДЫ

Таким образом, данное исследование показывает корреляционные взаимоотношения между профицитом фолиевой кислоты в рационе матери и снижением

судорожного порога у потомства впоследствии. Необходимо дальнейшее изучение проблемы профицита приема синтетической фолиевой кислоты в рационе различных групп пациенток, обсуждение влияния профицита фолатов на плод, а также корректировки дозы в соответствии со всеми перинатальными рисками и определенными фолат-дефицитными нозологиями матери при беременности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: А.А. Тихонова, В.С. Орлова, К.Р. Джанбекова, М.С. Федотова, А.В. Карабанова — написание статьи, анализ данных; Д.А. Качанов — разработка общей концепции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: A.A. Tikhonova, V.S. Orlova, K.R. Dzhanbekova, M.S. Fedotova, A.V. Karabanova — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; D.A. Kachanov — general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В vitamins and folate chemistry, analysis, function and effects / edit. by V.R. Preedy. London: RSC, 2013. 888 p.
2. Paul C. Folic acid in pregnancy // *Int J Obstet Gynecol*. 2016. Vol. 123, No. 3. P. 392. DOI: 10.1111/1471-0528.13602
3. Safi J., Joyeux L., Chalouhi G.E. Periconceptional folate deficiency and Implications in neural tube defects // *J Pregnancy*. 2012. Vol. 2012. ID295083. DOI: 10.1155/2012/295083
4. Yang T., Gu Y., Wei X., et al. Periconceptional folic acid supplementation and vitamin B12 status in a cohort of Chinese early pregnancy women with the risk of adverse pregnancy outcomes // *J Clin Biochem Nutr*. 2017. Vol. 60, No. 2. P. 136–142. DOI: 10.3164/jcbs.16-45
5. Жилиева Т.В., Альбицкая Ж.В., Касимова Л.Н. Взаимосвязь приема фолатов в I и III триместрах беременности с наличием расстройств аутистического спектра у потомства // *Медицинский альманах*. 2016. № 5. С. 200–203.
6. Жилиева Т.В., Тихобразова О.П., Изюмов А.Д., и др. Влияние дефицита фолатов и гипергомоцистеинемии на поведение лабораторных мышей в различные периоды онтогенеза // *Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции: «Проблемы медицины в современных условиях»*. Казань, 2014. С. 265–267.
7. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk // *J Appl Genet*. 2008. Vol. 49, No. 3. P. 267–282. DOI: 10.1007/BF03195624
8. Liu C., Liu C., Wang Q., Zhang Z. Supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a meta-analysis // *Arch Gynecol Obstet*. 2018. Vol. 298, No. 4. P. 697–704. DOI: 10.1007/s00404-018-4823-4
9. Ashokkumar B., Mohammed Z.M., Vaziri N.D., Said H.M. Effect of folate oversupplementation on folate uptake by human intestinal

and renal epithelial cells // *Am J Clin Nutr.* 2007. Vol. 86, No. 1. P. 159–166. DOI: 10.1093/ajcn/86.1.159

10. Ohrvik V.E., Withoft C.M. Human folate bioavailability // *Nutrients.* 2011. Vol. 3, No. 4. P. 475–490. DOI: 10.3390/nu3040475

11. Шалджян А.Л., Варданян Г.С., Саарян А.В., Агаджанов М.И. Возможные биохимические механизмы, вовлеченные в благотворные и побочные эффекты фолатов // *Ожирение и метаболизм.* 2016. Т. 13, № 3. С. 9–14. DOI: 10.14341/omet201639–14

12. Камилова И.К., Миклин О.П., Гудзь О.В., Зинченко А.А. Коррекция фолатного статуса — проблемы и перспективы в Российской Федерации // *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение.* 2019. Т. 7, № 3. С. 120–129. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13018

13. Folic Acid Supplementation. Obstetrics and Midwifery Review. Clinical Guidelines King Edward Memorial Hospital — Perth Western Australia. May. 2017. 2 p. (Electronic resource)

14. Tu H., Dinney C.P., Ye Y., et al. Is folic acid safe for non-muscle-invasive bladder cancer patients? An evidence-based cohort study // *Am J Clin Nutr.* 2018. Vol. 107, No. 2. P. 208–216. DOI: 10.1093/ajcn/nqx019

15. Figueiredo J.C., Grau M.V., Haile R.W., et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial // *J Natl Cancer Inst.* 2009. Vol. 101, No. 6. P. 432–435. DOI: 10.1093/jnci/djp019

16. Wien T.N., Pike E., Wisløff T., et al. Cancer risk with folic acid supplements: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open.* 2012. Vol. 2, No. 1. ID e000653. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000653

17. Qin X., Cui Y., Shen L., et al. Folic acid supplementation and cancer risk: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int J Cancer.* 2013. Vol. 133, No. 5. P. 1033–1041. DOI: 10.1002/ijc.28038

18. Vollset S.E., Clarke R., Lewington S., et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence

during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals // *Lancet.* 2013. Vol. 381, No. 9871. P. 1029–1036. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62001-7

19. Morris M.S., Jacques P.F., Rosenberg I.H., Selhub J. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification // *Am J Clin Nutr.* 2007. Vol. 85, No. 1. P. 193–200. DOI: 10.1093/ajcn/85.1.193

20. Selhub J., Morris M.S., Jacques P.F., Rosenberg I.H. Folate-vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency // *Am J Clin Nutr.* 2009. Vol. 89, No. 2. P. 702S–706S. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26947C

21. Пустотина О.А. Достижения и риски применения фолатов вне и во время беременности // *Медицинский совет.* 2015. № 9. С. 92–99. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-9-92-99

22. Krishnaveni G.V., Veena S.R., Karat S.C., et al. Association between maternal folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in Indian children // *Diabetologia.* 2014. Vol. 57, No. 1. P. 110–121. DOI: 10.1007/s00125-013-3086-7

23. McNulty H., Rollins M., Cassidy T., et al. Effect of continued folic acid supplementation beyond the first trimester of pregnancy on cognitive performance in the child: a follow-up study from a randomized controlled trial (FASSTT Offspring Trial) // *BMC Med.* 2019. Vol. 17, No. 1. ID196. DOI: 10.1186/s12916-019-1432-4

24. Широкова О.М., Фрумкина Л.Е., Ведунова М.В., и др. Морфофункциональные закономерности развития нейронных сетей в диссоциированных культурах клеток гиппокампа // *Современные технологии в медицине.* 2013. Т. 5, № 2. С. 6–12.

25. Карева Е.Н., Зорина Л.А., Судницына М.В. Тетрагидрофолат: роль в прегравидарной подготовке и ведении беременности // *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение.* 2019. Т. 7, № 2. С. 59–63. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-12007

REFERENCES

1. Preedy VR, editor. *B vitamins and folate chemistry, analysis, function and effects.* London: RSC, 2013. 888 p.

2. Paul C. Folic acid in pregnancy. *Int J Obstet Gynecol.* 2016;123(3):392. DOI: 10.1111/1471-0528.13602

3. Safi J, Joyeux L, Chalouhi GE. Periconceptional folate deficiency and Implications in neural tube defects. *J Pregnancy.* 2012;2012:295083. DOI: 10.1155/2012/295083

4. Yang T, Gu Y, Wei X, et al. Periconceptional folic acid supplementation and vitamin B12 status in a cohort of Chinese early pregnancy women with the risk of adverse pregnancy outcomes. *J Clin Biochem Nutr.* 2017;60(2):136–142. DOI: 10.3164/jcbn.16-45

5. Zhilyaeva TV, Albitskaya ZhV, Kasimova LN. Interconnection between intake of folates in the 1st and 3rd trimesters of pregnancy and occurrence of autism spectrum disorders of the offspring. *Medical Almanac.* 2016;(5):200–203. (In Russ.)

6. Zhilyaeva TV, Tikhobrazova OP, Izyumov AD, et al. Vliyanie defitsita folatov i ipergomotsisteinemii na povedenie laboratornykh myshei v razlichnye periody ontogeneza. Proceedings of the International science and practice conferences: “*Problemy meditsiny v sovremennykh usloviyakh*”. Kazan, 2014. P. 265–267. (In Russ.)

7. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. *J Appl Genet.* 2008;49(3):267–282. DOI: 10.1007/BF03195624

8. Liu C, Liu C, Wang Q, Zhang Z. Supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(4):697–704. DOI: 10.1007/s00404-018-4823-4

9. Ashokkumar B, Mohammed ZM, Vaziri ND, Said HM. Effect of folate oversupplementation on folate uptake by human intestinal and renal epithelial cells. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(1):159–166. DOI: 10.1093/ajcn/86.1.159

10. Ohrvik VE, Withoft CM. Human folate bioavailability. *Nutrients.* 2011;3(4):475–490. DOI: 10.3390/nu3040475

11. Shalijyan AL, Vardanyan GS, Saharyan AV, Aghajyanov MI. Possible biochemical mechanisms involved in beneficial and adverse effects of folates. *Obesity and metabolism.* 2016;13(3):9–14. (In Russ.) DOI: 10.14341/omet201639–14

12. Kamilova IK, Miklin OP, Gudzy OV, Zinchenko AA. Correction of folate status — problems and prospects in the Russian Federation. *Obstetrics and gynecology. News. Views. Education.* 2019;7(3): 120–129. (In Russ.) DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13018

13. Folic Acid Supplementation. Obstetrics and Midwifery Review. Clinical Guidelines King Edward Memorial Hospital — Perth Western Australia. May. 2017. 2 p. (Electronic resource)

14. Tu H, Dinney CP, Ye Y, et al. Is folic acid safe for non-muscle-invasive bladder cancer patients? An evidence-based cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2018;107(2):208–216. DOI: 10.1093/ajcn/nqx019
15. Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(6):432–435. DOI: 10.1093/jnci/djp019
16. Wien TN, Pike E, Wisløff T, et al. Cancer risk with folic acid supplements: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2012;2(1): e000653. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000653
17. Qin X, Cui Y, Shen L, et al. Folic acid supplementation and cancer risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer.* 2013;133(5):1033–1041. DOI: 10.1002/ijc.28038
18. Vollset SE, Clarke R, Lewington S, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet.* 2013;381(9871):1029–1036. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62001-7
19. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(1):193–200. DOI: 10.1093/ajcn/85.1.193
20. Selhub J, Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH. Folate-vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(2):702S–706S. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26947C
21. Pustotina OA. Achievements and risks of folate use during and not in pregnancy. *Medical Council.* 2015;(9):92–99. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2015-9-92-99
22. Krishnaveni GV, Veena SR, Karat SC, et al. Association between maternal folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in Indian children. *Diabetologia.* 2014;57(1):110–121. DOI: 10.1007/s00125-013-3086-7
23. McNulty H, Rollins M, Cassidy T, et al. Effect of continued folic acid supplementation beyond the first trimester of pregnancy on cognitive performance in the child: a follow-up study from a randomized controlled trial (FASSTT Offspring Trial). *BMC Med.* 2019;17(1):196. DOI: 10.1186/s12916-019-1432-4
24. Shirokova OM, Frumkina LE, Vedunova MV, et al. Morpho-functional patterns of neuronal network developing in dissociated hippocampal cell cultures. *Modern Technologies in Medicine.* 2013;5(2):6–12. (In Russ.)
25. Kareva EN, Zorina LA, Sudnitsyna MV. Tetrahydrofolate: role in periconceptional supplementation and prenatal care. *Obstetrics and gynecology. News. Views. Education.* 2019;7(2):59–63. (In Russ.) DOI: 10.24411/2303-9698-2019-12007

ОБ АВТОРАХ

***Дмитрий Александрович Качанов**, ассистент кафедры фармакологии и фармации им. академика С.В. Аничкова Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова; адрес: Россия, 195267, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1528-1899>; eLibrary SPIN: 4912-7511; e-mail: dmitrii.kachanov@szgmu.ru

Александра Алексеевна Тихонова, студент 6 курса

Вероника Сергеевна Орлова, студент 6 курса

Карина Руслановна Джанбекова, студент 6 курса

Милена Сергеевна Федотова, студент 6 курса

Анна Владимировна Карабанова, студент 6 курса

AUTHORS' INFO

***Dmitrii A. Kachanov**, assistant lecturer, Department of Pharmacology and Pharmacy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; address: Piskarevsky pr., 47, Saint Petersburg, 195267, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1528-1899>; eLibrary SPIN: 4912-7511; e-mail: dmitrii.kachanov@szgmu.ru

Aleksandra A. Tikhonova, 6th year student

Veronika S. Orlova, 6th year student

Karina R. Dzhanbekova, 6th year student

Milena S. Fedotova, 6th year student

Anna V. Karabanova, 6th year student

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author