

УДК:618.3-06:616.8-009.24:577.112.37

Гіпергомоцистеїнемія як маркер акушерської патології

О. В. Голяновський, О. В. Морозова, С. В. Фролов

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

У статті наведено останні наукові дані щодо внутрішньоклітинного метаболізму гомоцистеїну (ГЦ), причин підвищення його рівня і залучення до ініціації тромбозу. Крім того, гіпергомоцистеїнемія (ГГЦЕ) розглядається як етіологічний фактор репродуктивних порушень та акушерських ускладнень з необхідністю проведення своєчасної діагностики і терапії.

ГЦ утворюється у результаті трансметиловання метіоніну. Його метаболізм залежить насамперед від трьох ферментів і кількох вітамінних кофакторів. Генетична аномалія цих ферментів або дефіцит цих вітамінів призводять до ГГЦЕ. Її зазвичай біологічно визначають показником натще >15 мкмоль/л, ГГЦЕ належить до вроджених гіперкоагуляційних станів та є відомим фактором ризику розвитку судинних захворювань. Досліджень у цій галузі все ще мало, і повідомляють про обмежену кількість пацієнтів.

Стосовно ускладнень в акушерській практиці, ГГЦЕ пов'язана із повторними викиднями, прееклампсією, відшаруванням плаценти, тромбоемболічними подіями, дефектами нервової трубки із внутрішньоутробною загибеллю плода, а також затримкою росту плода. У разі визначення у крові високого рівня ГЦ необхідно провести аналізи для виявлення інших факторів ризику розвитку судинних і акушерських ускладнень. Гомоцистеїновий тест можна проводити як скринінг у практично здорових осіб для виявлення групи підвищеного ризику розвитку серцево-судинних захворювань і проведення профілактичних заходів щодо зниження цього ризику.

Добавки метилфолату і вітамінів (В₁, В₆, В₁₂) можуть знизити рівень ГЦ у плазмі крові, тому рекомендовані жінкам із ГГЦЕ прекоцепційно (до настання вагітності). У цих пацієнток також бажано запобігати тромбоемболічним подіям під час вагітності шляхом лікування антикоагулянтами.

На фармацевтичному ринку України представлений нутрицевтичний препарат, який містить міо-інозитолу 500 мг, L-метилфолату 208 мкг, вітаміну D₃ 12,5 мкг (500 МО) і в якому L-метилфолат достовірно коригує рівні ГЦ у пацієнток з будь-яким рівнем засвоєності фолатів, а міо-інозитол позитивно впливає на вуглеводний обмін та знижує ризик виникнення цукрового діабету вагітних. Даний засіб рекомендовано вживати по 1–2 капсули на добу. Оригінальний комбінований склад дозволяє досягти можливості розширення терапевтичного спектра та показань до амбулаторного використання. Курс – від 3 до 6 міс.

Ключові слова: гіпергомоцистеїнемія, гомоцистеїн, метіонін, вагітність, прееклампсія.

Hyperhomocysteinemia as a marker of obstetric pathology

O. V. Golyanovsky, O. V. Morozova, S. V. Frolov

The article presents the latest scientific data about the intracellular metabolism of homocysteine (HC), the reasons for its increased level and involvement in the initiation of thrombosis. In addition, hyperhomocysteinemia (HHC) is considered as an etiological factor of reproductive disorders and obstetric complications with the necessity for timely diagnosis and therapy. HC is formed as a result of transmethylation of methionine. Its metabolism depends primarily on three enzymes and several vitamin cofactors. A genetic abnormality of these enzymes or a deficiency of these vitamins leads to HHC. It is usually biologically determined by a fasting index >15 $\mu\text{mol/l}$, HHC is a congenital hypercoagulable condition and is a known risk factor for the vascular diseases development. Studies in this area are still scarce and report on a limited number of patients.

Regarding complications in obstetric practice, HHC is associated with recurrent miscarriages, preeclampsia, placental abruption, thromboembolic events, neural tube defects with intrauterine fetal death, and fetal growth retardation. If a high level of HC is detected in the blood, it is necessary to carry out analyzes to identify other risk factors for the development of vascular and obstetric complications. A homocysteine test can be performed as a screening in practically healthy individuals to identify a group at increased risk for the cardiovascular diseases development and to carry out preventive measures to reduce this risk.

Supplements of methylfolate and vitamins (B₁, B₆, B₁₂) can reduce the HC concentration in the blood plasma, so they are recommended for women with HHC preconceptually (before pregnancy). In these patients, it is also desirable to prevent thromboembolic events during pregnancy by treatment with anticoagulants.

The pharmaceutical market of Ukraine presents a nutraceutical preparation that contains myo-inositol 500 mg, L-methylfolate 208 μg , vitamin D₃ 12.5 μg (500 IU) and in which L-methylfolate reliably corrects HC levels in patients with any level of digestibility folates, and myo-inositol has a positive effect on carbohydrate metabolism and reduces the risk of diabetes in pregnant women. This product is recommended to use 1-2 capsules per day. The original combined composition makes it possible to expand the therapeutic spectrum and indications for outpatient use. The duration of course is from 3 to 6 months.

Keywords: hyperhomocysteinemia, homocysteine, methionine, pregnancy, preeclampsia.

Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦЕ) – патологічний стан, своєчасна діагностика якого у переважній більшості випадків дозволяє призначити просте, дешеве, ефективне і безпечне лікування, що знижує ризик виникнення багатьох небезпечних для життя захворювань і ускладнень [1].

Гомоцистеїн (ГЦ) – сірковмісна амінокислота, що синтезується в організмі з незамінної амінокислоти метіоніну за допомогою реакції трансметилування, – при цьому метіонін спочатку переходить в «активний» метіонін. Далі метильна група з метіоніну переноситься у з'єднання, яке піддається метилуванню з утворенням S-аденозилгомоцистеїну. Отриманий ГЦ здатний перетворюватися назад у метіонін – шляхом реметилування або шляхом транссульфурації до цистеїну [2, 8, 13].

ГЦ не є структурним елементом білків, а тому не надходить в організм з їжею. Єдиним його джерелом є метіонін. Шляхи метаболізму ГЦ вимагають участі вітамінів (фолатів, вітамінів B₆ і B₁₂, флавінаденіндинуклеотидів) у якості кофакторів або ферментних субстратів. Для перетворення надлишку ГЦ в метіонін необхідні високі концентрації активної форми фолієвої кислоти – 5-метилтетрагідрофолату. Основним ферментом, що забезпечує перетворення фолієвої кислоти в її активну форму, є 5,10-метилентетрагідрофолатредуктаза. Фермент цистатіонінсинтаза необхідний для перетворення ГЦ у цистеїн шляхом реакції транссульфурації. Кофактором цього ферменту є піридоксальфосфат (вітамін B₆) [2, 8, 17].

ГЦ чинить токсичну дію на клітинному рівні. Спеціальні механізми виведення ГЦ захищають клітини від його руйнівного впливу [4, 18]. У разі розвитку ГГЦЕ він накопичується у крові, а основним місцем пошкоджувальної дії стає внутрішня поверхня судин. ГГЦЕ призводить до пошкодження ендотеліальних клітин кровоносних судин, що створює передумови до розвитку тромбоемболії, особливо на тлі існуючої гіпертензії. Механізм токсичної дії підвищеного рівня ГЦ у плазмі крові призводить до посилення агрегації тромбоцитів, гіперкоагуляції та порушення ендотелію судин [5–7].

Отже, ГГЦЕ несприятливо впливає на механізми регуляції судинного тону, ліпідного обміну і каскаду згортання крові з розвитком різних судинних захворювань з високим ризиком тромботичних ускладнень. Крім того, ГЦ може негативно впливати на репродуктивну систему жінки і вільно проходить через плаценту і може чинити *тератогенну і фетотоксичну дію*.

Внутрішньоклітинний метаболізм гомоцистеїну і причини підвищення його рівня

ГЦ є перехрестям у метаболічному циклі сірковмісної незамінної амінокислоти метіоніну і результатом перетворення метіоніну за допомогою реакції трансметилування. Реметилування у метіонін, якому піддається близько 50% ГЦ, каталізується метіонінсинтазою (MS) за допомогою вітаміну B₁₂ як кофактора. Метильний залишок, необхідний для цієї реакції, майже повністю утворюється у результаті метаболізму тетрагідрофолієвої кислоти (ТНФ). Тому

так важливо надходження в організм достатньої кількості фолієвої кислоти з харчовими продуктами або вітамінних комплексів у формі харчових добавок.

За неможливості повного реметилування ГЦ або перетворення його у цистеїн розвивається стан ГГЦЕ. ГГЦЕ сама по собі є багатофакторним процесом, що включає генетичні та негенетичні аспекти метаболізму ГЦ. Механізми зміни кровоносних судин, пов'язані з ГГЦЕ, все ще недостатньо відомі, хоча дослідження на тваринах з'ясували деякі деталі.

ГГЦЕ діє безпосередньо на стінки кровоносних судин, зокрема спричиняючи зміни в ендотелії [49]. Спостережувані ураження утворюються фіброзом судин і функціональними змінами ендотеліальних клітин. Ендотеліальні клітини вакуолізовані та мають тенденцію до десквамації, тим самим оголюючи субендотеліальний шар і активуючи тромбоемболію. Ці ураження відрізняються від тих, що спостерігаються внаслідок гіперхолестеринемії. Існує також гладком'язова клітинна гіперплазія з потовщенням позаклітинного матриксу та фрагментацією внутрішньої еластичної мембрани.

Ураження можуть бути результатом безпосередньої дії ГЦ: автоокиснення тіолових залишків молекули ГЦ вивільняє перекисні іони (вільні радикали), здатні змінювати клітинну структуру та метаболізм [35]. Ці шкідливі ефекти, пов'язані з вільними радикалами, що діють проти ендотеліальних клітин кровоносних судин, називаються окиснювальним стресом [36].

Протягом життя концентрація ГЦ у крові поступово збільшується. До статевого дозрівання рівні ГЦ у хлопчиків і дівчаток приблизно однакові (близько 5 мкмоль/л). У період статевого дозрівання рівень ГЦ підвищується до 6–7 мкмоль/л, у хлопчиків це підвищення виражено сильніше, ніж у дівчаток. У дорослих рівень ГЦ коливається у межах 10–11 мкмоль/мл, у чоловіків цей показник зазвичай вище, ніж у жінок. З віком рівень ГЦ поступово підвищується, і у жінок швидкість цього підвищення вище, ніж у чоловіків. Поступове підвищення рівня ГЦ з віком пояснюється зниженням функції нирок, а більш високий рівень ГЦ у чоловіків пояснюється більшою м'язовою масою.

Рівень ГЦ у крові може підвищуватися з багатьох причин. Одним з факторів є підвищене надходження метіоніну з їжею. Тому під час вагітності додаткове вживання таблеток метіоніну, яке все ще практикується деякими лікарями, повинно проводитися з обережністю і під контролем рівня ГЦ. Найбільш частими причинами підвищеного рівня ГЦ є авітамінозні стани. Організм особливо чутливий до нестачі фолієвої кислоти і вітамінів B₆, B₁₂ і B₁ [26].

Курці мають підвищену схильність до ГГЦЕ. Споживання великої кількості кави є одним з найпотужніших факторів, що зумовлюють підвищення рівня ГЦ у крові. В осіб, які випивають більше 6 чашок кави на день, рівень ГЦ на 2–3 мкмоль/л вище, ніж у тих, хто не п'є кави. Передбачається, що негативний вплив кофеїну на рівень ГЦ пов'язаний зі зміною функції нирок, а з іншого боку, через взаємодію з вітаміном B₆ (зниження його рівня) [26].

Рівень ГЦ часто підвищується при малорухливому способі життя. Помірні фізичні навантаження сприяють зниженню рівня ГЦ при ГГЦЕ. Споживання невеликих кількостей алкоголю може знизити рівень ГЦ, а велика кількість алкоголю сприяє зростанню рівня ГЦ у крові (пригнічення MS ацетальдегіду, зниження рівня фолієвої кислоти, вітаміну V_{12} та/або вітаміну V_6).

На рівень ГЦ впливає вживання низки ліків. Механізм їхньої дії може бути пов'язаний із впливом на дію вітамінів, вироблення ГЦ, роботу нирок, рівень гормонів. Особливе значення мають:

- метотрексат (антагоніст фолієвої кислоти, часто використовується для лікування псоріазу),
- протисудомні препарати (фенітоїн та ін., виснажують запаси фолієвої кислоти у печінці),
- закис азоту (препарат, що застосовується в анестезії та наркозі пологів, інактивує вітамін V_{12}),
- метформін (препарат, що застосовується для лікування цукрового діабету і синдрому полікістозних яєчників),
- антагоністи H_2 -рецепторів (впливають на всмоктування вітаміну V_{12}),
- еуфілін (пригнічує активність вітаміну V_6 , часто використовується в акушерських стаціонарах для лікування гестозів).

Ще одним фактором, що зумовлює підвищення рівня ГЦ, є деякі супутні захворювання. Найважливіші з них – авітамінозні стани і ниркова недостатність. Захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет, псоріаз і лейкоз можуть сприяти значному підвищенню рівня ГЦ у крові.

Через малорухливий спосіб життя після урбанізації та епідеміологічного переходу населення до старіння в останні десятиліття поширеність цукрового діабету (ЦД) 2-го типу швидко зростає серед молодих людей у всьому світі [32, 37]. Сьогодні багато країн, які розвиваються, страждають від зростаючого тягаря ЦД 2-го типу і пов'язаних з ним ускладнень, що можуть стати причиною ГГЦЕ.

Через фізіологічні та метаболічні зміни, які відбуваються під час вагітності, щоб забезпечити плід необхідними поживними речовинами та киснем, розвиваються діабетичні стани, подібні до тих, що виникають при ЦД 2-го типу [37]. У результаті поширеність гестаційного цукрового діабету (ГЦД), який перетворився на одне з найпоширеніших ускладнень вагітності та епідемію у всьому світі, зросла більш ніж на 30% у деяких країнах, включаючи країни, що розвиваються, за останнє десятиліття. На сьогодні гіперглікемія розвивається під час кожної шостої вагітності у всьому світі [34].

Однією з основних причин авітамінозних станів, що призводять до ГГЦЕ, є захворювання травного тракту, які супроводжуються порушенням всмоктування вітамінів (синдром мальабсорбції). Цим пояснюється більш висока частота судинних ускладнень за наявності хронічних захворювань травного тракту, а також те, що при V_{12} -авітамінозі частою причиною смерті стає не анемія, а інсульти та інфаркти [26, 44].

Залучення гомоцистеїну до ініціації тромбозу

При функціональному дефіциті ферментів або зменшенні рівня вітаміну V_{12} ГЦ ще не виводиться поза клітиною, а піддається впливу ферменту цистатіонінсинтетази з каталітичною участю вітаміну V_6 і через проміжний продукт цистатіонін необоротно трансформується у цистеїн. Якщо обидві реакції не відбуваються всередині клітини, то ГЦ виводиться у міжклітинний простір і кровотік. Це своєрідна захисна реакція від токсичного впливу ГЦ на клітину.

Підвищений рівень ГЦ спричинює пошкодження судинної тканини, порушуючи коагулянтний баланс. При цьому ГЦ може чинити як пряму цитотоксичну дію на ендотелій, так і пошкоджувати його іншими молекулами. При цьому збільшується витрата оксиду азоту, який використовується для нейтралізації ГЦ. Неутілізований ГЦ піддається автоокисненню з утворенням H_2O_2 , супероксиду і гідроксильних радикалів, які пошкоджують ендотелій. Крім того, під впливом ГЦ відбувається надмірне розростання гладком'язових клітин судинної системи [49].

Підвищений рівень ГЦ спричинює активацію тромбоцитів і гіперагрегацію. Характерним є підвищення рівня агоніста агрегації тромбоцитів і судинозвужувального тромбоксану A_2 . Сам ГЦ володіє прокоагулянтними властивостями, зумовлюючи активацію XII фактора, V фактора і тканинного фактора. Іншими можливими механізмами є зниження активності антитромбіну III та ендогенного гепарину, як у кровообігу, так і на ендотелії, а також зниження вмісту тромбомодуліну на поверхні внутрішньої оболонки судини [42].

Гіпергомоцистеїнемія як етіологічний фактор репродуктивних порушень і акушерських ускладнень

ГЦ вільно проходить через плаценту і може чинити *тератогенну і фетотоксичну дію*. Доведено, що ГГЦЕ є однією з причин аненцефалії і незагоєння кісткومозкового каналу. Аненцефалія призводить до стовідсоткової смертності, а «spina bifida» – до розвитку у дитини серйозних неврологічних проблем, включаючи моторний параліч, довічну інвалідність і передчасну смерть [19, 39]. Не можна виключати прямий токсичний вплив надмірного рівня ГЦ на нервову систему плода.

З огляду на особливості фізіологічної адаптації системи гемостазу до вагітності, переважна більшість *генетичних і набутих форм тромбофілії* клінічно проявляються під час гестаційного процесу, причому, як виявилось, не тільки у формі тромбозу, але й у формі типових акушерських ускладнень.

Процес імплантації, інвазії трофобластом і подальшого функціонування плаценти видається багатоступінчастим процесом ендотеліально-гемостазіологічної взаємодії зі складною регуляцією, яка об'єктивно порушується тромботичною тенденцією і в разі генетичних дефектів згортання. Причому ці порушення можуть проявлятися на всіх термінах вагітності, починаючи з моменту зачаття.

Мікротромбоутворення і порушення мікроциркуляції при ГГЦЕ призводять до низки акушерських ускладнень. Порушення плацентарної функції у цю-

му випадку виникає у результаті мікротромбозу у ретроплацентарному просторі і судинах плаценти, супутньої тромбофілії та дисбалансу між тромбоксаном A_2 і простагліном, що призводить до спазму спіральних артерій і різкого підвищення опору судинного русла матки [4–6].

Порушення плацентазії і фетоплацентарного кровообігу (зміна якості спіральних артерій і порушення процесу їхньої інвазії у трофобласт) може бути причиною репродуктивної недостатності на ранніх термінах: *викидень і безпліддя* у результаті дефектів імплантації ембріона. На більш пізніх термінах вагітності ГГЦЕ є причиною розвитку *хронічної фетоплацентарної недостатності і хронічної гіпоксії плода*. Це призводить до синдрому затримки росту плода і народження дітей з низькою масою тіла зі зниженням функціональних резервів усіх систем життєзабезпечення новонародженого та розвитку низки ускладнень у неонатальний період [7].

ГГЦЕ може бути однією з причин розвитку генералізованої мікроангіопатії, ендотеліальної дисфункції [46, 47] у другій половині вагітності, що проявляється у формі пізнього гестозу: *пreekлампсії та еклампсії* [9, 14, 23]. ГГЦЕ характеризується розвитком тяжких, часто неконтрольованих станів, які за медичними показаннями можуть призвести до раннього переривання вагітності. Народження незрілої або недоношеної дитини у таких випадках супроводжується *високою перинатальною смертністю* і значним відсотком неонатальних ускладнень [4–6].

А. А. Гомаа та співавтори повідомили, що 31% пацієнок, у яких розвивається відшарування плаценти, мають ГГЦЕ (після тестування навантаження метіоніном) порівняно з 9% у контрольній групі, що є значною різницею [36]. Н. J. Джо та співавтори спостерігали, що у 26% пацієнок, які мали гіпертензію без будь-якої супутньої пreekлампсії, було виявлено ГГЦЕ через 3 міс після вагітності [35]. Ці два автори виключили зі своїх досліджень будь-яке відшарування плаценти, яке розвинулося на тлі пreekлампсії, хоча розвиток пreekлампсії може бути пов'язаний з ГГЦЕ. Отже, ймовірно, що серед пацієнок, у яких відшарування плаценти розвинулося на тлі пreekлампсії, частота ГГЦЕ також буде підвищеною.

Часто спостерігається поєднання спадкової або набутої форм ГГЦЕ з підвищенням рівня антитіл до фосфоліпідів (кардіоліпіну). При цьому утворення таких антитіл можна розглядати як вторинну аутоімунну реакцію. У деяких випадках утворення антитіл до фосфоліпідів (кардіоліпіну) не пов'язано з ГГЦЕ (захворювання сполучної тканини, вживання деяких препаратів, вірусні та бактеріальні інфекції, злаякісні новоутворення).

Доведено роль ГЦ у порушенні репродуктивної функції у жінок, а також вплив ГГЦЕ у поєднанні з підвищенням рівня антитіл до фосфоліпідів (кардіоліпіну) на підвищення ризику плацентарної недостатності порівняно з ефектом самої ГГЦЕ або *антифосфоліпідним синдромом*. Це свідчить про можливе потенціювання патологічного впливу ГЦ і антитіл до кардіоліпіну [10, 11].

Отже, ГГЦЕ є самостійним багатofакторним станом ризику розвитку ускладнень вагітності з елементами каскадного самопосилення. З огляду на тяжкість можливих наслідків ГГЦЕ, рекомендується перевіряти рівень ГЦ у всіх жінок, які готуються до вагітності. В обов'язковому порядку перевіряти рівень ГЦ у пацієнок з попередніми акушерськими ускладненнями і у жінок, чії родичі перенесли інсульти, інфаркти і тромбози у віці до 45–50 років [15].

Діагностика гіпергомоцистеїемії

Для діагностики ГГЦЕ визначають рівень ГЦ у плазмі крові. Нормальний вміст ГЦ у плазмі крові становить 5–12 мкмоль/л. Легкий ступінь ГГЦЕ – 15–30 мкмоль/л, середній ступінь – 31–100 мкмоль/л і тяжкий ступінь – більше 100 мкмоль/л [49].

У кровотоці мінімальна частка (3%) ГЦ є вільною; більша частина (75%) пов'язана з білками (переважно з альбуміном), а решта (22%) існує у формі дисульфиду. Концентрацію у плазмі крові зазвичай визначають за допомогою високоефективної рідинної хроматографії, але імунологічний аналіз може замінити її [19].

Можна виявити приховану аномалію метаболізму ГЦ, виконавши тест навантаження метіоніном (0,1 г/кг) і вимірявши рівні ГЦ через 6 год. Це може дозволити діагностувати потенційну «непереносимість метіоніну» та помірну ГГЦЕ. Тому, коли говорять про ГГЦЕ, необхідно зазначити метод її визначення. Тест навантаження є більш чутливим для виявлення ГГЦЕ. ГГЦЕ зазвичай виявляють (у невагітних жінок) за значенням натще >15 мкмоль/л або >51 мкмоль/л після навантаження метіоніном – обидва показники відповідають значенням вище 97,5 процентиля [27, 44].

У разі виявлення у крові високого рівня ГЦ необхідно провести аналізи для визначення інших факторів ризику розвитку судинних і акушерських ускладнень. Гомоцистеїновий тест можна проводити як скринінг у практично здорових осіб для виявлення групи підвищеного ризику розвитку серцево-судинних захворювань і проведення профілактичних заходів щодо зниження цього ризику [19, 20].

Проведення аналізу на ГЦ показано при ЦД, у тому числі й за наявності ЦД, зважаючи на його схильність до судинних ускладнень [16, 37].

Ураховуючи тяжкість можливих наслідків ГГЦЕ під час вагітності, рекомендують перевіряти рівень ГЦ усім жінкам, які готуються до вагітності [21]. В обов'язковому порядку визначають рівень ГЦ у пацієнок з попередніми акушерськими ускладненнями (синдром втрати плода, звичне невиношування, пreekлампсія, відшарування плаценти в анамнезі) і у жінок, родичі яких мали інсульти, інфаркти і тромбози у віці до 45–50 років [3, 22, 24].

Терапія гіпергомоцистеїемії

Попередня прекоцепційна (до настання вагітності) діагностика і терапія ГГЦЕ може суттєво зменшити вірогідність розвитку тяжких ускладнень перебігу вагітності (синдром втрати плода, вроджені вади розвитку нервової трубки плода, звичні викидні, пreekлампсія, ЦД, відшарування плаценти, затримка росту плода) [45, 48–50].

Традиційні методи ведення тромбофілічних станів під час гестації (у тому числі зниження рівня ГЦ) значно покращують прогноз вагітності у жінок з факторами ризику викидня. Останні дослідження свідчать, що своєчасна корекція ГГЦЕ дозволяє різко знизити агресію організму вагітної щодо функції плаценти і в деяких випадках повністю усунути тромбофілічний стан без призначення препаратів низькомолекулярних гепаринів [40, 42].

Профілактичне вживання помірних доз фолієвої кислоти і вітамінів групи В дозволяє підвищити поріг активації системи гемостазу і знизити ризик порушення функції плаценти [12]. У пацієток із більш тяжким станом ГГЦЕ лікування препаратами фолієвої кислоти і вітамінами групи В (V_6 , V_{12} , V_1) довели свою ефективність, зменшуючи гомоцистеїнурию, рівень цистеїну на 50%, що приводить до зменшення кількості судинних розладів [12, 29, 38–40, 51].

L-метилфолат – це найбільш біологічно активна форма фолієвої кислоти, достовірно коригує рівні ГЦ у пацієток з будь-яким рівнем засвоєності фолієвої кислоти [43]. Крім того, L-метилфолат може долати гематоенцефалічний бар'єр і є домінуючою мікронутрієнтною формою фолату, яка циркулює у плазмі крові і бере участь у біологічних процесах. Необхідний для підтримки здоров'я серцево-судинної, нервової і репродуктивної систем, а також для правильного клітинного ділення.

L-метилфолат підвищує периферійну чутливість до інсуліну, підтримуючи стабільність фолатемії і, отже, відновлюючи нормальні рівні ГЦ на тлі ГГЦЕ [37]. На відміну від фолієвої кислоти, L-метилфолат володіє більш високою біодоступністю, не має лікарського і харчового впливу, має високу абсорбцію і стійкість.

Міо-інозитол – це вітаміноподібні циклічні поліоли, які належать до сімейства вітамінів групи В, виробляються печінкою, нирками та мозком людини. Він природним чином міститься у свіжих фруктах та овочах, зернових, бобових та горіхах [30, 31]. Міо-інозитол описують як вторинний месенджер і сенсibilізатор інсуліну, який покращує гомеостаз глюкози та відіграє важливу роль у регуляції рівня глюкози [32].

Недавні дослідження продемонстрували, що добавки міо-інозитулу справляють інсуліносенсibilізувальний ефект, знижують резистентність до інсуліну під час і після вагітності. У кількох систематичних оглядах було проінформовано про сприятливий вплив міо-інозитулу на зниження частоти ГЦД у вагітних, що дає можливість разом з метилфолатом профілакувати розвиток ГГЦЕ [25, 33]. Також справляє вазопрогнаторний ефект, зменшуючи прояви ендотеліальної дисфункції, перешкоджає ремоделюванню судин, профілакує серцево-судинні захворювання [33, 34, 41].

Крім того, завдяки впливу міо-інозитулу на артеріальний тиск [52], деякі дані свідчать про те, що міо-інозитол є життєво важливим для інсуліну та покращення функції ендотелію судин. Це можна використовувати як допоміжну терапію при різних метаболічних захворюваннях, таких, як ендотеліальні роз-

лади та інсулінорезистентність [16, 37]. Нещодавній систематичний огляд продемонстрував значне зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску за допомогою добавок міо-інозитулу [52].

Вітамін D_3 відіграє ключову роль у кальцієво-фосфорному обміні і впливає на мінеральну щільність кісток. Дефіцит вітаміну D пов'язаний з ризиками для здоров'я, включаючи серцево-судинні захворювання, онкопроцеси, метаболічний синдром, розсіяний склероз, ЦД, проблеми з психічним здоров'ям [53]. Високий відсоток людей репродуктивного віку відчувають дефіцит вітаміну D, який є важливим компонентом, що регулює кальцієвий гомеостаз і багато інших клітинних функцій – це також сприяє нормалізації рівня ГЦ у плазмі крові [28].

Резонним є питання про те, чи додавати антикоагулянтну терапію до вживання вітамінів при ГГЦЕ. Призначати антикоагулянтну терапію рекомендовано пацієткам із вродженою гіперкоагуляцією, якщо її вчасно можна виявити [42]. Ця профілактика полягає у лікуванні низькомолекулярним гепарином протягом вагітності. Однак, на відміну від вроджених гіперкоагуляційних станів, терапія ГГЦЕ вітамінними добавками у переважній більшості випадків здатна нормалізувати як рівень ГЦ, так і коагуляційний потенціал крові. Отже, зникає необхідність призначати антикоагулянтну терапію під час вагітності пацієнці, у якої рівень ГЦ нормалізувався за допомогою вітамінних добавок [41].

На фармацевтичному ринку України представлений нутріцевтичний препарат Таймика (ТОВ ВТФ «Фармаком», м. Харків, Україна), який рекомендовано вживати по 1–2 капсули на добу. Даний засіб містить міо-інозитолу 500 мг, L-метилфолату 208 мкг, вітамін D_3 12,5 мкг (500 МО), у якому L-метилфолат достовірно коригує рівні ГЦ у пацієток з будь-яким рівнем засвоєності фолатів, а міо-інозитол позитивно впливає на вуглеводний обмін та знижує ризик виникнення ЦД вагітних. Оригінальний комбінований склад дозволяє досягти можливості розширення терапевтичного спектра та показань до амбулаторного використання. Курс – від 3 до 6 міс.

ВИСНОВКИ

Отже, з наведеного вище можна зробити висновок про нагальну необхідність проведення дослідження гомоцистеїнового профілю серед жінок репродуктивного віку і вагітних високого ризику, а також пацієнток клініки судинної патології. Це є реальним шансом діагностичного, терапевтичного та прогностичного успіху у боротьбі з акушерськими ускладненнями і з більшістю судинних патологій.

Використання харчових добавок з комплексом вітамінів (метилфолат, міо-інозитол і вітамін D_3) до раціону жінок як до настання вагітності (преконцепційно), так і під час вагітності буде сприяти нормалізації рівня гомоцистеїну у крові та профілакувати тяжкі акушерські ускладнення, пов'язані з судинними і тромботичними порушеннями (викидні, передчасні пологи, пре-еклампсія, плацентарна дисфункція, затримка росту плода, передчасне відшарування плаценти).



Дарує час для здорового життя



Міо-інозитол

L-метилфолат

Вітамін D3

Додаткове джерело міо-інозитолу, фолієвої кислоти і вітаміну D₃ в період планування і під час вагітності, сприяє загальному зміцненню організму, нормалізації функціонування органів чоловічої та жіночої репродуктивної системи, покращенню обміну речовин. Таймика сприяє запобіганню можливій аліментарній недостатності міо-інозитолу, фолієвої кислоти і вітаміну D₃, та може бути рекомендована лікарем для відновлення і підтримки оптимальних дієтологічних умов функціонування організму, поліпшення метаболічного профілю, корекції репродуктивних і соматичних порушень, і так само в період планування і під час вагітності.

Міо-інозитол (вітамін B8) - один з ендогенних метаболітів людини, який істотно впливає на функціонування всіх тканин, у т. ч. репродуктивної системи. Міо-інозитол виступає в якості важливих передавачів сигналу у внутрішньоклітинних сигнальних каскадах у формі інозитолфосфатів і фосфатиділінозитолових ліпідів, беручи участь у регуляції рівнів внутрішньоклітинного кальцію, передачі сигналу від рецептора інсуліну, розщепленні жирів і зниженні рівня холестерину в крові, модуляції активності нейротрансмітерів. Порушення обміну міо-інозитолу призводять до резистентності клітин до гонадотропін-рилізінг-гормону, фолікулоstimулюючого і лютеїнізуючого гормону, порушень овуляції, гальмування визрівання ооцитів та інсулінорезистентності. Застосування міо-інозитолу ефективно в терапії метаболічних і репродуктивних порушень. Перспективно також використання міо-інозитолу для підготовки до екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). Рівень міо-інозитолу в крові є важливим біомаркером соматичного і репродуктивного здоров'я. Застосування міо-інозитолу (особливо в поєднанні з фолатами) є ефективним способом корекції репродуктивних і соматичних порушень. Прийом інозитолу може надавати позитивну дію на чоловічу фертильність. За даними досліджень застосування інозитолу сприяє відновленню балансу гонадотропних гормонів у чоловіків з ідіопатичним безпліддям (значимо знижуються кількість ЛГ, ФСГ, пролактину), а концентрації інгібіну В (маркера сперматогенезу) і тестостерону зростають; якість сперми покращується (збільшується концентрація, загальна кількість і кількість прогресивно рухливих сперматозоїдів, поліпшуються морфологічні властивості сперми). **L-метилфолат** - найбільш біологічно активна форма фолієвої кислоти, яка може долати гематоенцефалічний бар'єр. Є домінуючою мікронутрієнтною формою фолату, яка циркулює в плазмі крові і бере участь в біологічних процесах. Необхідний для підтримки здоров'я серцево-судинної, нервової і репродуктивної систем, а також для правильного клітинного ділення. L-метилфолат підвищує периферичну чутливість до інсуліну, підтримуючи стабільність фолатемії і, таким чином, відновлюючи нормальні рівні гомоцистеїну. На відміну від фолієвої кислоти, L-метилфолат володіє більш високою біодоступністю, не має лікарського і харчового впливу, має високу абсорбцію і стійкість.

Вітамін D₃ відіграє ключову роль в кальцієво-фосфорному обміні і впливає на мінеральну щільність кісток. Дефіцит вітаміну D пов'язаний з ризиками для здоров'я, включаючи серцево-судинні захворювання, онкопроцеси, метаболічний синдром, розсіяний склероз, цукровий діабет, проблеми з психічним здоров'ям. Високий відсоток людей репродуктивного віку відчувають дефіцит вітаміну D, який є важливим компонентом, що регулює кальцієвий гомеостаз і багато інших клітинних функцій. **Рекомендовано приймати:** по 1-2 капсули на добу після прийому їжі. Не перевищувати рекомендовану добу норму вживання. Курс прийому - від 3 до 6 місяців. Тривалість застосування і можливість повторного курсу узгоджувати з лікарем. Перед застосуванням необхідна консультація лікаря. Протипоказання: індивідуальна чутливість до компонентів, діти. Застереження: жінкам в період лактації за призначенням і під наглядом лікаря. **Форма випуску:** капсули 530 мг №30 в упаковці. Дієтична добавка до раціону харчування. Не є лікарським засобом. Протокол випробувань харчової продукції №8/888 від 13.04.20 р. Дієтичні добавки не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування.

Відомості про авторів

Голяновський Олег Володимирович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: obgyn1.nuozu@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

Морозова Ольга Віталіївна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: obgyn1.nuozu@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1363-8869

Фролов Сергій Володимирович – аспірант, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: serhiy.frolov@nuozu.edu.ua*

ORCID: 0000-0003-4154-6969

Information about the authors

Golyanovskiy Oleg V. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology N 1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: obgyn1.nuozu@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

Morozova Olga V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: obgyn1.nuozu@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1363-8869

Frolov Serhii V. – MD, PhD-student, Department of Obstetrics and Gynecology N 1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: serhiy.frolov@nuozu.edu.ua*

ORCID: 0000-0003-4154-6969

ПОСИЛАННЯ

- Ali M, Ullah N, Rehman Z. Hyperhomocysteinemia: A novel risk factor for adverse pregnancy outcomes. *Pakistan J Med Sci.* 2018;34(4):923-8. doi: 10.12669/pjms.344.14610.
- Schalinske KL, Smazal AL. Homocysteine imbalance: a pathological metabolic marker. *Adv Nutr.* 2012;3(6):755-62. doi: 10.3945/an.112.002758.
- Anton L, Olarein-George AO, Schwartz N, Srinivas S, Bastek J, Hogenesch JB, et al. miR-210 inhibits trophoblast invasion and is a serum biomarker for preeclampsia. *Am J Pathol.* 2013;183(5):1437-45. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.07.021.
- Asgharia M, Mirblouk F, Kazemi S, Najafi R. Serum homocysteine level in preeclampsia and its relation to severity of disease. *Elect Physic.* 2019;11(7):7073-79. doi: 10.19082/7073.
- Bais AJ, Chithra K, Ramu VG, Nayak P. Association of maternal homocysteine levels with preeclampsia and eclampsia. *Int J Reprod, Contraception, Obstet Gynecol.* 2019;8(11):4636-41. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20195170.
- Bari SS, Hossain MM, Rahman MM. Association of hyperhomocysteinemia with adverse pregnancy outcome. *Bangladesh J Med Sci.* 2020;19(2):345-51. doi: 10.3329/bjms.v19i2.46115.
- Berghella V, Gizzo S, Frusca T, Cosmi E. Hyperhomocysteinemia and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecol Scand.* 2017;96(8):959-67. doi: 10.1111/aogs.13155.
- Finkelstein JD, Martin JJ. Homocysteine. *Int J Biochem Cell Biol.* 2000;32(4):385-9. doi: 10.1016/S1357-2725(99)00138-7.
- Nazari M, Sobhani A, Davati A, et al. Evaluation of Homocysteine Level in Pregnant Women with Preeclampsia. *Iran J Med Sci.* 2020;45(1):54-60. doi:10.30476/ijms.2019.82128.
- Fattahi F, Saeidi K, Zakeri Z, et al. Association between maternal hyperhomocysteinemia and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):12. doi:10.1186/s12884-019-2699-4.
- Chen WH, Lin HS, Kao YF, Lan MY, Liu JS. Hyperhomocysteinemia relates to the subtype of antiphospholipid antibodies in non-SLE patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007;13(4):398-403. doi: 10.1177/1076029607303537.
- Siemieniuk E, Cyganek A, Morawiec-Perszko M, Szczuko M. Homocysteine concentration in maternal and cord blood in relation to pregnancy outcome and folate, vitamin B12 and vitamin B6 supplementation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;224:76-81. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.02.012.
- Sbodio JI, Snyder SH, Paul BD, et al. Regulators of the transsulfuration pathway. *Br J Pharmacol.* 2019;176(4):583-93. doi: 10.1111/bph.14446.
- Barakat MN, Salem ML, El-Sokkary RH, et al. Study of the potential role of homocysteine and nitric oxide as predictors for the development of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(22):2953-60. doi: 10.1080/14767058.2017.1407035.
- Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ.* 2002;325(7374):1202. doi: 10.1136/bmj.325.7374.1202.
- Huang QT, Zhang MY, Zhang C, et al. Maternal serum homocysteine in the first trimester and gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Sci Rep.* 2017;7:45368. doi:10.1038/srep45368.
- Dominguez-Salas P, Moore SE, Cole D, da Costa KA, Cox SE, Dyer RA et al. DNA methylation potential: dietary intake and blood concentrations of one-carbon metabolites and cofactors in rural African women. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(6):1217-27. doi: 10.3945/ajcn.112.048462.
- Kumar A, Palfrey HA, Pathak R, Kadowitz PJ, Gettys TW, Murthy SN. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutr Metab (Lond).* 2017;14:78. doi: 10.1186/s12986-017-0233-z.
- Siniscalchi M, Iannaccone A, Anticoli S, et al. Hyperhomocysteinemia and pregnancy complications: revisited. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(3):319-25.
- Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA.* 2008;299(17):2027-36. doi: 10.1001/jama.299.17.2027.
- Leeman L, Fontaine P. Homocysteine, pre-eclampsia and pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(7):711-6.
- Polyzos NP, Polyzos IP, Zavos A, Valachis A, Mauri D. Effect of pre-conceptional folate supplementation on live birth rate and maternal and fetal complications in normal-weight and obese women: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011;96(3):753-60.
- Ouyang YQ, Zhang Q, Luo ZC, et al. Hyperhomocysteinemia in preeclampsia – new evidence from meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(11):e111536.
- Wu P, Haththotuwa R, Kwok C, et al. The association of maternal serum homocysteine and pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1):49.
- Vitacolonna E, Masulli M, Palmisano L, Stuppia L, Franzago M. Inositols, Probiotics, and Gestational Diabetes: Clinical and Epigenetic Aspects. *Nutr.* 2022;14(8):1543. doi: 10.3390/nu14081543.
- Shils ME. *Modern Nutrition in Health and Disease.* 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 1700 p.
- Ueland PM, Hustad S, Schneede J, Refsum H, Vollset SE. Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends Pharmacol Sci.* 2001;22(4):195-201. doi: 10.1016/s0165-6147(00)01675-8.
- Verdoia M, Nardin M, Gioscia R, Saghier Afifeh AM, Viglione F, Negro F, et al. Association between vitamin D deficiency and serum Homocysteine levels and its relationship with coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52(2):523-31. doi: 10.1007/s11239-021-02391-w.
- Turgan N, Eroglu SE, Aydogdu A, et al. The effect of high-dose folic acid supplementation on homocysteine levels and oxidant-antioxidant status in patients with hyperhomocysteinemia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(15):2487-93. doi: 10.1080/14767058.2018.1457079.
- Caputo M, Bona E, Leone I, Sam MT, Nuzzo A, Ferrero A, et al. Inositols and metabolic disorders: From farm to bedside. *J Tradit Complement Med.* 2020;10(3):252-9. doi: 10.1016/j.jtcm.2020.03.005.
- Bizzarri M, Monti N, Piombaro A, Angeloni A, Verna R. Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol as Modulators of Ovary Steroidogenesis: A Narrative Review. *Nutrients.* 2023;15(8):1875. doi: 10.3390/nu15081875.
- Sobota-Grzeszyk A, Kuznicki M, Szamatowicz J, et al. Myo-inositol in the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus: Is It Sensible? *J Diabetes Res.* 2019;2019:3915253. doi: 10.1155/2019/3915253.

33. Noventa M, Vitagliano A, Quaranta M, Borgato S, Abdulrahim B, Gizzo S. Preventive and Therapeutic Role of Dietary Inositol Supplementation in Periconceptional Period and During Pregnancy: A Summary of Evidences and Future Applications. *Reprod Sci.* 2016;23(3):278-88. doi: 10.1177/1933719115594018.
34. Baldassarre MPA, Di Tomo P, Centorame G, Pandolfi A, Di Pietro N, Consoli A, et al. Myoinositol Reduces Inflammation and Oxidative Stress in Human Endothelial Cells Exposed In Vivo to Chronic Hyperglycemia. *Nutrients.* 2021;13(7):2210. doi: 10.3390/nu13072210.
35. Joo HJ, Ahn EH, Kim JH, et al. Association between hyperhomocysteinemia and perinatal outcomes in women with hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol Sci.* 2020;63(2):173-9. doi: 10.5468/ogs.2020.63.2.173.
36. Gomaa AA, El-Fetoh NMA, El-Sayed HM, et al. Study of hyperhomocysteinemia in pregnant women and its correlation with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(7):1192-8. doi: 10.1080/14767058.2018.1495977.
37. Dong Y, Zhang Y, Wang X, et al. Association of hyperhomocysteinemia with gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes. *J Diabetes Res.* 2020;2020:7685107. doi: 10.1155/2020/7685107.
38. Alshamrani HM, Almohammed AA, Almansour MI, et al. Correlation between serum levels of homocysteine and pregnancy-induced hypertension. *Saudi J Biol Sci.* 2021;28(4):2304-09. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.01.048.
39. El-Mashad AE, Ali OS, Abd-El-Maebooud KH, et al. The impact of hyperhomocysteinemia on obstetric outcomes in Egyptian pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(12):1951-8. doi: 10.1080/14767058.2019.1608371.
40. Blum S, McKeen DM, Scott H, Stryd RP, Van Veldhuisen P. Hyperhomocysteinemia and pregnancy complications. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26(3):279-84. doi: 10.1055/s-2000-8353.
41. Rolnik A, Olas B, Szablińska-Piernik J, Lahuta LB, Rynkiewicz A, Cygański P, et al. Beneficial In Vitro Effects of a Low Myo-Inositol Dose in the Regulation of Vascular Resistance and Protein Peroxidation under Inflammatory Conditions. *Nutr.* 2022;14(5):1118. doi: 10.3390/nu14051118.
42. Ray JG, Kearon C, Yi Q, Sheridan P, Lonn E. Homocysteine-lowering therapy and risk for venous thromboembolism: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(11):761-7. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00004.
43. Wen SW, Chen X, Rodger M, et al. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):45.e1-45.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.06.068.
44. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet.* 1995;10(1):111-3. doi: 10.1038/ng0595-111.
45. Obeid R, Holzgreve W, Pietrzik K, et al. Is 5-methyltetrahydrofolate an alternative to folic acid for the prevention of neural tube defects? *J Perinat Med.* 2013;41(6):469-83. doi: 10.1515/jpm-2012-0273.
46. Hua XG, Shi Q, Jing QY, et al. Correlation of homocysteine with endothelial progenitor cell in pregnant women with preeclampsia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(10):2293-9. doi: 10.26355/eurrev.201705.14187.
47. Brookes MJ, Cooper BT, Hawkey PM, et al. Cellular redox state regulates homocysteine-induced goblet cell dysfunction. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;305(2):675-81. doi: 10.1124/jpet.102.047027.
48. Guttormsen AB, Ueland PM, Kruger WD, et al. Disposition of homocysteine in subjects heterozygous for homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: relationship between genotype and phenotype. *Am J Med Genet.* 2001;100(3):204-13. doi: 10.1002/ajmg.1217.
49. Refsum H, Ueland PM, Nygård O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med.* 1998;49(1):31-62. doi: 10.1146/annurev.med.49.1.31.
50. Molloy AM, Kirke PN, Troendle JF, Burke H, Sutton M, Brody LC, et al. Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic acid fortification. *Pediatrics.* 2009;123(3):917-23. doi: 10.1542/peds.2008-1178.
51. Bajic Z, Sobot T, Skrbic R, Stojiljkovic MP, Ponorac N, Matavulj A, et al. Homocysteine, Vitamins B6 and Folic Acid in Experimental Models of Myocardial Infarction and Heart Failure—How Strong Is That Link? *Biomolecules.* 2022;12(4):536. doi: 10.3390/biom12040536.
52. Hashemi Tari S, Sohoulı MH, Lari A, Fatahi S, Rahideh ST. The effect of inositol supplementation on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;44:78-84. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.06.017.
53. Wang H, Chen W, Li D, Yin X, Zhang X, Olsen N, et al. Vitamin D and Chronic Diseases. *Aging Dis.* 2017;8(3):346-53. doi: 10.14336/AD.2016.1021.

Стаття надійшла до редакції 30.03.2023. – Дата першого рішення 06.04.2023. – Стаття подана до друку 04.05.2023