

Мікронутрієнтний статус: вплив на репродуктивне здоров'я жінки та вагітність (Огляд літератури)

Ю. С. Прокопчук, В. І. Пирогова

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

Стаття є оглядом наукових публікацій, що розглядають вплив мікронутрієнтів на репродуктивне здоров'я жінки, фертильність, вагітність та сучасні засади профілактики нестачі вітамінів і нутрієнтів. У сучасному світі, а особливо у країнах з економікою, що розвивається, проблема дефіциту певних мікронутрієнтів стоїть особливо гостро. Кількість людей у світі, що стикалась з ним у тому чи іншому вигляді, за даними ВООЗ, сягає 2 млрд.

Хронічна нестача певних мікронутрієнтів справляє значний негативний вплив на здоров'я, водночас не має специфічних клінічних проявів, діагностика є вартісною для масового впровадження, а лікування патологічних станів, зумовлених дефіцитом мікронутрієнтів, вимагає значної кількості ресурсів. Саме тому розроблення оптимальних програм та рекомендацій щодо профілактики або корекції нестачі мікронутрієнтів знаходиться у фокусі уваги ВООЗ і провідних науковців світу.

Ключові слова: вагітність, репродуктивне здоров'я, вітамін D, фолієва кислота, мікронутрієнти, вроджені вади розвитку.

Micronutrient status: impact on women's reproductive health and pregnancy (Literature review)

Yu. S. Prokopchuk, V. I. Pyrohova

The article is a review of scientific publications that consider the impact of micronutrients on a woman's reproductive health, fertility, pregnancy, and modern principles of vitamin and nutrient deficiency prevention. In the modern world, and especially in countries with a developing economy, the problem of the deficiency of certain micronutrients is particularly acute. According to the WHO, the number of people in the world who have encountered it in one form or another reaches 2 billion.

Chronic deficiency of certain micronutrients has a significant negative impact on health, at the same time has no specific clinical manifestations, diagnosis is expensive for mass implementation, and treatment of pathological conditions resulting from micronutrient deficiency requires a significant amount of resources. That is why the development of optimal programs and recommendations for the prevention or correction of micronutrient deficiencies is the focus of attention of WHO and leading scientists.

Keywords: pregnancy, reproductive health, vitamin D, folic acid, micronutrients, congenital malformations.

Кількість людей у всьому світі, які стикались з нестачею тих чи інших мікронутрієнтів, згідно зі спостереженнями за останні 30 років, сягнула майже двох мільярдів [1]. Серед країн з економікою, яка розвивається, вживання мікроелементів, таких, як вітамін А, тіамін, рибофлавін, фолієва кислота, вітамін В12, залізо, цинк та кальцій, не відповідає рекомендаціям ВООЗ щодо дієтичного споживання та потребує покращення якості раціону та вживання оптимальної кількості мікроелементів серед жіночого населення репродуктивного віку [2]. ВООЗ заявила, що ці речовини є «чарівними паличками», які дозволяють організму виробляти ферменти, гормони та інші речовини, необхідні для правильного росту та розвитку. Однак якою незначною була б необхідна їхня кількість, наслідки нестачі є серйозними [3].

Оптимальне харчування вагітної, включаючи достатнє споживання необхідних вітамінів і мінералів, є важливим для внутрішньоутробного розвитку плода та довгострокового впливу на здоров'я дитини. Хоча вважається, що вагітні мають підвищений ризик дефіциту поживних мікроелементів через підвищені харчові потреби матері та плода, існують деякі дискусії навколо того, як найкраще досягти оптимальної дієти з достатнім і збалансованим споживанням необхідних

поживних речовин під час антенатального періоду та до вагітності [4]. Для цього необхідно оцінювати стан здоров'я жінок не лише під час вагітності, але й починаючи з підліткового віку.

Додавання мікроелементів, розпочате під час вагітності, може скоротити основний дефіцит, однак цього може бути недостатньо для значного покращення здоров'я дитини [5]. Жінка, яка є здоровою на момент зачаття, має більше шансів на успішну вагітність і народження здорової дитини [6]. Саме тому подальше розроблення рекомендацій повинно бути орієнтоване не лише на вагітних, а й на жіноче населення репродуктивного віку у цілому [7].

Вплив дефіциту мікронутрієнтів на репродуктивне здоров'я жінки можна помітити ще з дитячого віку. Прикладом цього може стати вітамін D. Так, серед дівчаток, починаючи з 5–7-річного віку, його дефіцит призводить до затримки та порушення синхронності пубертатного розвитку [8]. Відомий також його вплив на імунну систему, наслідком якого може бути баквагіноз [9].

Корекція дефіциту вітаміну D включена у багато програм прегравідарної підготовки, однак його тяжкий дефіцит не завжди можливо скоригувати за такий короткий проміжок часу, що вкотре свідчить про

необхідність його контролю протягом усього життя жінки [10]. Відомий позитивний вплив його добавок на репродуктивну функцію і у старших жінок. Так, у пацієнток у пременопаузі спостерігався більший відсоток успіху при ЕКЗ [11]. Знижений рівень вітаміну D може корелювати з передчасно зниженим рівнем АМГ, особливо при імунodefіцитах [12].

Достатній запас цинку необхідний для ооцитів, щоб сформувати яйцеклітину, здатну до запліднення, оскільки дефіцит цинку у їжі або хелатування цинку порушує дозрівання та знижує якість ооцита [13]. У жінок, які брали участь у програмах ДРТ, спостерігався позитивний зв'язок між рівнями цинку у сироватці крові та розвитком ембріона на стадії бластоцисти [14].

Дефіцит йоду, особливо у регіонах з природним йододефіцитом, підвищує частоту захворювань щитоподібної залози та порушень репродуктивної функції, таких, як хронічні запальні захворювання статевих органів, порушення менструального циклу, безплідність та невиношування вагітності [15].

Ініціюється велика кількість досліджень щодо впливу зовнішніх мікронутрієнтів та харчових добавок на перебіг ранніх етапів розвитку плода, формування плаценти. Обмін вітамінів та мікроелементів не менш важливий, ніж рівень гормонів при плануванні та під час вагітності і навіть у період лактації [16, 17].

Потреба жіночого організму у мікронутрієнтах різко зростає під час вагітності. Наприклад, метаболізм вітаміну D збільшується у 2–3 рази, тому що він проникає через плацентарний бар'єр і є основним запасом вітаміну D плода [18]. При багатоплідній вагітності дефіцит вітаміну D, а також заліза відчувається особливо гостро [19]. Ще більш відчутне зниження рівня мікронутрієнтів в організмі жінки спостерігається при повторних вагітностях [20].

Дефіцит вітаміну D безпосередньо пов'язаний з ускладненнями вагітності – підвищується частота виникнення гестаційного цукрового діабету, преєклампсії і передчасного розриву плодових оболонок [21–23]. Цей вітамін входить до складу комплексної зберігальної терапії при загрозі переривання вагітності, однак у подальшому його слід контролювати протягом усієї вагітності [24].

Низькі рівні вітаміну D під час гестації пов'язані з метаболізмом глюкози та ліпідів у вагітної та плода [21, 23]. Статус вітаміну D в організмі матері має зв'язок з продуктивністю плаценти, особливо на пізніх термінах вагітності, коли функція плаценти має вирішальне значення для росту та розвитку плода [25].

Оптимальний рівень вітаміну D знижує ризики виникнення гестаційного діабету та преєклампсії [26]. Добавки вітаміну D ефективні при лікуванні автоімунних захворювань, таких, як антифосфоліпідний синдром та гіпотиреоз, а також під час вагітностей із високим ризиком перинатальних втрат, при цьому відзначається позитивний вплив на масу плода при народженні [27–29].

Вживання вітаміну D під час вагітності може сприятливо впливати на резистентність матері до інсуліну та масу плода при народженні [30]. Вітамін D під час вагітності бере участь у багатьох фізіологічних процесах, включаючи розвиток мозку плода. Існує кореляція

між рівнем вітаміну D та розумовим розвитком немовляти (когнітивні, мовленнєві та моторні навички) [31].

Не менш важливу роль відіграють і такі елементи, як залізо, фолієва кислота та вітамін B12. Їхня нестача призводить до тяжких клінічних наслідків. Під час вагітності несприятливий вплив дефіциту заліза, фолієвої кислоти та вітаміну B12 поширюється не тільки на здоров'я вагітної, але й на плід, що розвивається [32].

Низький рівень B12 у матері, високий рівень гомоцистеїну або дисбаланс між вітаміном B12 та фолієвою кислотою підвищує ризик ускладнень вагітності, повторних втрат, ожиріння, резистентності до інсуліну та гестаційного діабету, преєклампсії, низької маси тіла при народженні і несприятливих довгострокових наслідків для здоров'я дитини (когнітивні функції, ожиріння, резистентність до інсуліну) [33–35].

Рівень глюкози у крові діє як посередник між впливом мікроелементів у плазмі та ризиком гестаційного цукрового діабету [36]. Занадто високі рівні фолієвої кислоти в еритроцитах і вітаміну B12 у матері на ранніх термінах вагітності суттєво пов'язані з ризиком гестаційного цукрового діабету. Їхній дисбаланс може бути однією з причин виникнення цього захворювання [37]. Однак безпосередній вплив добавок фолієвої кислоти на подальший розвиток гестаційного цукрового діабету є сумнівним [38].

Контроль рівня вітаміну B12 є також важливим для пацієнток з цукровим діабетом, які знаходяться на терапії метформіном. Однак він знижує рівень фолієвої кислоти та вітаміну B12, що своєю чергою несприятливо впливає на потомство через порушення метаболізму вуглецю та аеробного дихання мітохондрій. Це може обмежити ріст плаценти та плода, підвищуючи його сприйнятливість до кардіометаболічних захворювань у дорослому віці [39].

Однією з унікальних особливостей плацентации є її подібність до пухлиноутворення, але вона дуже добре регулюється. Це забезпечує швидку проліферацію, міграцію та інвазію мононуклеарних клітин трофобласта у матку жінки та зміни в її судинній системі. Ця псевдозлоякісна природа трофобластичних клітин чітко регулюється організмом, її важливість стає очевидною при патологічних вагітностях, що характеризуються аномальною проліферацією/інвазією трофобласта, як преєклампсія. Тяжкість преєклампсії та її наслідків при повторних вагітностях за умови вживання добавок фолієвої кислоти ще на етапі планування вагітності помітно знижується [40, 41].

Вроджені дефекти, чутливі до фолієвої кислоти, включають вади нервової трубки, певні вроджені вади серця та сечових шляхів, щілини обличчя та аномалії кістково-суглобової системи, такі, як вкорочення кінцівок [42]. Вживання фолієвої кислоти під час вагітності асоціюється зі зниженим ризиком вроджених вад серця, особливо дефекту міжпередсердної перегородки [43].

Клінічно адекватне споживання фолієвої кислоти жінкою з жею від зачаття до ранньої вагітності пов'язане з кращим когнітивним розвитком потомства [44]. Саме тому багато країн ввели призначення фолієвої кислоти у протоколи ведення вагітності. Однак важливим є її вживання ще на етапі планування вагітності [45]. Провідні

країни світу використовують дані проспективних та популяційних досліджень для коригування міжнародних рекомендацій щодо харчування вагітних.

Підтримка фізіологічних значень вибраних мікро- та макроелементів під час вагітності для правильного розвитку та росту плода, профілактики вад розвитку [46] спонукає розглянути проблему ширше. Доза та форма фолієвої кислоти, яку споживає жінка під час вагітності, можуть по-різному впливати на центральні та периферійні регуляторні механізми, які нормально розвиваються під час гестації і можуть бути пов'язані з довготривалими наслідками для матері та дитини [47]. Важливою складовою ефективного впливу фолієвої кислоти на формування плода та організм жінки є особливості її метаболізму, які також слід враховувати [48].

Вкотре слід наголосити на важливості підтримки сталої кількості мікронутрієнтів протягом всього життя жінки з превентивною метою, а не лише під час вагітності або її планування [49]. Преконцепційне застосування фолієвої кислоти пов'язане зі зниженим ризиком спонтанних пологів. Це зниження ризику було більш вагомим за раннього початку вживання, тобто принаймні за 3 міс до зачаття [50]. При цьому важливою є не лише кількість мікронутрієнтів, а й їхнє співвідношення. Наприклад, при дисбалансі вітаміну B12 та фолієвої кислоти існує ризик ускладненого перебігу вагітності [51].

Не слід забувати і про вплив генетичних факторів, які визначають метаболізм фолієвої кислоти в організмі жінки [52]. У випадку протипоказань щодо вживання фолієвої кислоти існують альтернативи, які потребують подальшого, більш детального вивчення і дослідження [53].

Застосування фолієвої кислоти, розпочате до 12-го гестаційного тижня вагітності, асоціюється з меншою кількістю спонтанних абортів, передчасних пологів [54]. Однак порівняно з вживанням звичайної фолієвої кислоти жінки, які розпочали вживання кількох мікроелементів, мали більш низький ризик передчасних пологів, а також низької маси тіла дитини при народженні [55]. Застосування фолієвої кислоти разом з мультивітамінними комплексами у I триместрі може

взаємодіючи впливати на профілактику вроджених дефектів та непослідовно впливати на різні їхні підтипи.

Водночас слід звернути увагу на тератогенну дію вітаміну A та негативні наслідки надмірного його споживання [56]. Хоча багато полівітамінних комплексів містять незамінні мікроелементи, проте потрібно пам'ятати, що збільшена їхня концентрація може негативно впливати на вагітність та розвиток плода. Так, надмірна концентрація марганцю (Mn), який теж є одним з незамінних мікроелементів, легко проникає крізь плаценту, а надмірні рівні внутрішньоутробного Mn пов'язані з несприятливими результатами вагітності [57].

При вживанні полівітамінних комплексів поліпшення спостерігалось лише у кількох показниках, головним чином у прееклампсії/еклампсії (кальцій), анемії матері (залізо), передчасних пологів (вітамін D) і концентрації цинку у сироватці крові матері (цинк) [58]. Ці висновки підкреслюють, що мікроелементні добавки повинні бути адаптовані до конкретних груп або потреб для отримання максимальної користі.

Дефіцит мікронутрієнтів є дуже поширеною і глобальною проблемою, з якою стикаються не лише країни з бідною економікою, а й провідні держави світу. Наслідки цієї проблеми мають значний негативний вплив на народжуваність, призводять до ускладнень вагітності, лікування яких вимагає у рази більших ресурсів, ніж тих, які були б необхідні для профілактики цих станів. Іншими словами, ціна ускладнень, які розвиваються внаслідок дефіциту мікронутрієнтів, є значно вищою, ніж ціна рутинної профілактики і обізнаності населення.

Профілактику нестачі мікронутрієнтів необхідно проводити ще на етапі планування вагітності, а ще – краще упродовж репродуктивного періоду як профілактику порушень репродуктивного здоров'я. Обмін вітамінів та мікроелементів є не менш важливим, ніж рівень гормонів, при плануванні та під час вагітності, а їхня нестача часто має значний вплив на розвиток таких ускладнень, як повторні втрати, ожиріння, резистентність до інсуліну та гестаційний діабет, прееклампсія, низька маса тіла при народженні і несприятливі довгострокові наслідки для здоров'я потомства.

Відомості про авторів

Прокопчук Юрій Сергійович – інтерн, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (096) 885-80-17. *E-mail: hotline27@icloud.com*

ORCID: 0009-0002-7605-3507

Пирогова Віра Іванівна – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (050) 581-94-18. *E-mail: vira.pyrohova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Information about the authors

Prokopchuk Yuriy S. – Clinical Resident, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (096) 885-80-17. *E-mail: hotline27@icloud.com*

ORCID: 0009-0002-7605-3507

Pyrohova Vira I. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (050) 581-94-18. *E-mail: vira.pyrohova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

ПОСИЛАННЯ

- Stevens GA, Beal T, Mbuya MNN, Luo H, Neufeld LM; Global Micronutrient Deficiencies Research Group. Micronutrient deficiencies among preschool-aged children and women of reproductive age worldwide: a pooled analysis of individual-level data from population-representative surveys. *Lancet Glob Health*. 2022;10(11):e1590-e9. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00367-9.
- Islam MH, Nayan MM, Jubayer A, Amin MR. A review of the dietary diversity and micronutrient adequacy among the women of reproductive age in low- and middle-income countries. *Food Sci Amp Nutr*. 2024;12(3):1367-79. doi: 10.1002/fsn3.3855.
- Walle BM, Adekunle AO, Arowojolu AO, Dugul TT, Mebiratie AL. Micronutrients Deficiency and Their Associations with Pregnancy Outcomes: A Review. *Nutr Dietary Supplements*. 2020;12:237-54. doi: 10.2147/NDS.S274646.
- Tuncalp Ö, Rogers LM, Lawrie TA, Barreix M, Peña-Rosas JP, Bucagu M, et al. WHO recommendations on antenatal nutrition: an update on multiple micronutrient supplements. *BMJ Glob Health*. 2020;5(7):e003375. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003375.
- Chong MF, Bui CT, Jaisamram U, Pacquing-Songco D, Shaw SW, Tam CT, et al. A landscape of micronutrient status in women through the reproductive years: Insights from seven regions in Asia. *Womens Health (Lond)*. 2020;16:1745506520973110. doi: 10.1177/1745506520973110.
- Stephenson J, Heselhurst N, Hall J, Schoenaker DAJM, Hutchinson J, Cade JE, et al. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *Lancet*. 2018;391(10132):1830-41. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30311-8.
- Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Oken E, Poston L, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: «Think Nutrition First». *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131(4):213-53. doi: 10.1016/S0020-7292(15)30034-5.
- Bodnarчук OV. The analysis of the clinical effectiveness of preventive therapy in pregnant women with moderate obesity and disorder of vitamin D metabolism. *Rep Vinnitsya National Med Univ*. 2022;26(3):397-404. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(3)-09.
- Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutr*. 2009;139(6):1157-61. doi: 10.3945/jn.108.103168.
- Pyrohova V, Shurpyak S, Oshurkevich O, Zhemela N, Okhabska I. The role of vitamin D in maintaining women's health and the modern principles of correction of the D-status. *Health Woman*. 2018;9(135):44-9. doi: 10.15574/hw.2018.135.44.
- Merhi Z, Doswell A, Krebs K, Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):E1137-45. doi: 10.1210/jc.2013-4161.
- Merhi ZO, Seifer DB, Weedon J, Adeyemi O, Holman S, Anastos K, et al. Circulating vitamin D correlates with serum antimüllerian hormone levels in late-reproductive-aged women: Women's Interagency HIV Study. *Fertil Steril*. 2012;98(1):228-34. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.029.
- Garner TB, Hester JM, Carothers A, Diaz FJ. Role of zinc in female reproduction. *Biol Reprod*. 2021;104(5):976-94. doi: 10.1093/biolre/iab023.
- Wu S, Wang M, Deng Y, Qiu J, Zhang X, Tan J. Associations of toxic and essential trace elements in serum, follicular fluid, and seminal plasma with in vitro fertilization outcomes. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2020;204:110965. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.110965.
- Podolskyi W, Kozar VY. Reproductive health disorders in women of childbearing age in iodine-deficient regions of Ukraine. *Obst Gynecol Gen*. 2019;3-4(5):6. doi: 10.11603/24116-4944.2009.1.9654.
- Kiely ME, Wagner CL, Roth DE. Vitamin D in pregnancy: where we are and where we should go. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;201:105669. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105669.
- Wagner CL, Hollis BW. Early-Life Effects of Vitamin D: A Focus on Pregnancy and Lactation. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(2):16-28. doi: 10.1159/000508422.
- Karras SN, Wagner CL, Castracane VD. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: from physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabol*. 2018;86:112-23. doi: 10.1016/j.metabol.2017.10.001.
- Zgliczynska M, Kosinska-Kaczynska K. Micronutrients in multiple pregnancies—the knowns and unknowns: a systematic review. *Nutr*. 2021;13(2):386. doi: 10.3390/nu13020386.
- Adhikari KM, Singh S, Kannan V, Mathai S. A study on periconceptual folic acid supplement intake and serum folic acid levels in pregnant mothers. *Med J Armed Forces India*. 2022;78(1):246-50. doi: 10.1016/j.mjafi.2021.05.013.
- Yang Y, Cai Z, Zhang J. The effect of prepregnancy body mass index on maternal micronutrient status: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):18100. doi: 10.1038/s41598-021-97635-3.
- Gonçalves DR, Braga A, Braga J, Marinho A. Recurrent pregnancy loss and vitamin D: A review of the literature. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(5):e13022. doi: 10.1111/aji.13022.
- Ni M, Zhang Q, Zhao J, Shen Q, Yao D, Wang T, et al. Relationship between maternal vitamin D status in the first trimester of pregnancy and maternal and neonatal outcomes: a retrospective single center study. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):330. doi: 10.1186/s12887-021-02730-z.
- Baklicheva M, Bepalova O, Kovaleva I. Features of the 1st trimester of pregnancy course with severe deficiency of 25(OH)D. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(1):49-53. doi: 10.1080/09513590.2021.2006527.
- Raia-Barjat T, Sarkis C, Rancon F, Thibaudin L, Gris JC, Alfaidy N, et al. Vitamin D deficiency during late pregnancy mediates placenta-associated complications. *Sci Rep*. 2021;11(1):20708. doi: 10.1038/s41598-021-00250-5.
- Palacios C, Kostik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub4.
- Cyprian F, Lefkou E, Varoudi K, Girardi G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front Immunol*. 2019;10:2739. doi: 10.3389/fimmu.2019.02739.
- Maugeri A, Barchitta M, Blanco I, Agodi A. Effects of Vitamin D Supplementation During Pregnancy on Birth Size: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2019;11(2):442. doi: 10.3390/nu11020442.
- Wang H, Xiao Y, Zhang L, Gao Q. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:146-50. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.09.010.
- Gallo S, McDermid JM, Al-Nimr RI, Hakeem R, Moreschi JM, Pari-Keener M, et al. Vitamin D Supplementation during Pregnancy: An Evidence Analysis Center Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acad Nutr Diet*. 2020;120(5):898-924.e4. doi: 10.1016/j.jand.2019.07.002.
- Voltas N, Canals J, Hernández-Martínez C, Serrat N, Basora J, Arijia V. Effect of Vitamin D Status during Pregnancy on Infant Neurodevelopment: The ECLIPSES Study. *Nutrients*. 2020;12(10):3196. doi: 10.3390/nu12103196.
- Baker WF Jr. Iron deficiency in pregnancy, obstetrics, and gynecology. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14(5):1061-77. doi: 10.1016/s0889-8588(05)70171-4.
- Behere RV, Deshmukh AS, Otiv S, Gupte MD, Yajnik CS. Maternal Vitamin B12 Status During Pregnancy and Its Association With Outcomes of Pregnancy and Health of the Offspring: A Systematic Review and Implications for Policy in India. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:619176. doi: 10.3389/fendo.2021.619176.
- Guo Y, Luo R, Corsi DJ, White RR, Smith G, Rodger M, et al. Folic Acid Supplementation in Early Pregnancy, Homocysteine Concentration, and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022;44(2):196-9. doi: 10.1016/j.jogc.2021.06.005.
- Adaikalakoteswari A, Wood C, Mina TH, Webster C, Goljan I, Weldeselessie Y, et al. Vitamin B12 deficiency and altered one-carbon metabolites in early pregnancy is associated with maternal obesity and dyslipidaemia. *Sci Rep*. 2020;10(1):11066. doi: 10.1038/s41598-020-68344-0.
- Zhu G, Zheng T, Xia C, Qi L, Papanonatos GD, Ming Y, et al. Plasma levels of trace element status in early pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: A nested case-control study. *J Trace Elem Med Biol*. 2021;68:126829. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126829.
- Chen X, Zhang Y, Chen H, Jiang Y, Wang Y, Wang D, et al. Association of Maternal Folate and Vitamin B₁₂ in Early Pregnancy With Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2021;44(1):217-23. doi: 10.2337/dc20-1607.
- Chen H, Hu Y, Li Y, Zhou W, Zhou N, Yang H, et al. Association of Folic Acid Supplementation in Early Pregnancy with Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Longitudinal Study. *Nutrients*. 2022;14(19):4061. doi: 10.3390/nu14194061.
- Owen MD, Baker BC, Scott EM, Forbes K. Interaction between Metformin, Folate and Vitamin B₁₂ and the Potential Impact on Fetal Growth and Long-Term Metabolic Health in Diabetic Pregnancies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5759. doi: 10.3390/ijms22115759.
- Rahat B, Hamid A, Bagga R, Kaur J. Folic Acid Levels During Pregnancy Regulate Trophoblast Invasive Behavior and the Possible Development of Pre-eclampsia. *Front Nutr*. 2022;9:847136. doi: 10.3389/fnut.2022.847136.
- Zheng L, Huang J, Kong H, Wang F, Su Y, Xin H. The effect of folic acid throughout pregnancy among pregnant women at high risk of pre-eclampsia: A randomized clinical trial. *Pregnancy Hypertens*. 2020;19:253-8. doi: 10.1016/j.pregy.2020.01.005.
- Wilson RD, O'Connor DL. Guideline No. 427: Folic Acid and Multivitamin Supplementation for Prevention of Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022;44(6):707-19.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2022.04.004.
- Cheng Z, Gu R, Lian Z, Gu HF. Evaluation of the association between maternal

- folic acid supplementation and the risk of congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J.* 2022;21(1):20. doi: 10.1186/s12937-022-00772-2.
44. Suzuki T, Nishigori T, Obara T, Masumoto T, Mori M, Murata T, et al. Maternal folic acid supplement use/dietary folate intake from preconception to early pregnancy and neurodevelopment in 2-year-old offspring: the Japan Environment and Children's Study. *Br J Nutr.* 2022;128(12):2480-9. doi: 10.1017/S000711452200037X.
45. Iglesias-Vázquez L, Serrat N, Bedmar C, Pallejà-Millán M, Arijá V. Prenatal folic acid supplementation and folate status in early pregnancy: ECLIPSES study. *Br J Nutr.* 2022;128(10):1938-45. doi: 10.1017/S0007114521004840.
46. Dring JC, Forma A, Chilimoniuk Z, Dobosz M, Teresiński G, Buszewicz G, et al. Essentiality of Trace Elements in Pregnancy, Fertility, and Gynecologic Cancers-A State-of-the-Art Review. *Nutr.* 2021;14(1):185. doi: 10.3390/nu14010185.
47. Pannia E, Hammoud R, Simonian R, Kubant R, Anderson GH. Folate dose and form during pregnancy may program maternal and fetal health and disease risk. *Nutr Rev.* 2022;80(11):2178-97. doi: 10.1093/nutrit/nuac025.
48. Zhao R, An Z, Sun Y, Xia L, Qiu L, Yao A, et al. Metabolic profiling in early pregnancy and associated factors of folate supplementation: A cross-sectional study. *Clin Nutr.* 2021;40(9):5053-61. doi: 10.1016/j.clnu.2021.01.012.
49. Wang D, Jin L, Zhang J, Meng W, Ren A, Jin L. Maternal Periconceptional Folic Acid Supplementation and Risk for Fetal Congenital Heart Defects. *J Pediatr.* 2022;240:72-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.09.004.
50. Mao YY, Yang L, Li M, Liu J, Zhu QX, He Y, et al. Periconceptional Folic Acid Supplementation and the Risk of Spontaneous Abortion among Women Who Prepared to Conceive: Impact of Supplementation Initiation Timing. *Nutrients.* 2020;12(8):2264. doi: 10.3390/nu12082264.
51. Yuan X, Han X, Zhou W, Long W, Wang H, Yu B, et al. Association of folate and vitamin B12 imbalance with adverse pregnancy outcomes among 11,549 pregnant women: An observational cohort study. *Front Nutr.* 2022;9:947118. doi: 10.3389/fnut.2022.947118.
52. Jankovic-Karasoulos T, Furness DL, Leemaqz SY, Dekker GA, Grzeskowiak LE, Grieger JA, et al. Maternal folate, one-carbon metabolism and pregnancy outcomes. *Matern Child Nutr.* 2021;17(1):e13064. doi: 10.1111/mcn.13064.
53. Ferrazzi E, Tiso G, Di Martino D. Folic acid versus 5-methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253:312-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.012.
54. Bortolus R, Filippini F, Cipriani S, Trevisanuto D, Cavallin F, Zanconato G, et al. Efficacy of 4.0 mg versus 0.4 mg Folic Acid Supplementation on the Reproductive Outcomes: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2021;13(12):4422. doi: 10.3390/nu13124422.
55. Caniglia EC, Zash R, Swanson SA, Smith E, Sudfeld C, Finkelstein JL, et al. Iron, folic acid, and multiple micronutrient supplementation strategies during pregnancy and adverse birth outcomes in Botswana. *Lancet Glob Health.* 2022;10(6):850-61. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00126-7.
56. Su J, Gao S, Yan R, Liu R, Su S, Nie X, et al. Is the Tradeoff between Folic Acid or/and Multivitamin Supplementation against Birth Defects in Early Pregnancy Reconsidered? Evidence Based on a Chinese Birth Cohort Study. *Nutrients.* 2023;15(2):279. doi: 10.3390/nu15020279.
57. Michaelis V, Aengenheister L, Tuchtenhagen M, Rinklebe J, Ebert F, Schwerdtle T, et al. Differences and Interactions in Placental Manganese and Iron Transfer across an In Vitro Model of Human Villous Trophoblasts. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3296. doi: 10.3390/ijms23063296.
58. Oh C, Keats EC, Bhutta ZA. Vitamin and mineral supplementation during pregnancy on maternal, birth, child health and development outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020;12(2):491. doi: 10.3390/nu12020491.

Стаття надійшла до редакції 18.03.2024. – Дата першого рішення 25.03.2024. – Стаття подана до друку 29.04.2024