

**E.I. Бурбела¹, О.Р. Боярчук¹, Л.В. Бугель², Я.В. Панасюк¹, У.М. Мудрик¹,
Л.А. Волянська¹**

Подолання дефіциту фолатів – шлях до попередження вроджених вад нервової трубки (огляд літератури)

¹Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

²КНП «Тернопільська обласна дитяча лікарня» Тернопільської обласної ради, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2025).4(148): 108-115. doi: 10.15574/SP.2025.4(148).108115

For citation: Burbela EI, Boyarchuk OR, Bugel LV, Mudryk UM, Panasiuk YaV, Volianska LA. (2025). Overcoming folate deficiency – a way to prevent neural tube defects (literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 4(148): 108-115. doi: 10.15574/SP.2025.4(148).108115.

Забезпечення нормального прегравідарного рівня фолатів є запорукою як репродуктивного здоров'я жінки, так і здоров'я майбутньої дитини. Вплив дефіциту фолатів на розвиток вроджених вад нервової трубки (ВВНТ) пов'язаний із порушенням біосинтезу нуклеотидів і поділу клітин, підвищенням рівня гомоцистеїну, зміною потенціалу клітинного метилювання та експресією генів.

Мета – узагальнити й уточнити вплив ефективності фортифікації продуктів фолієвої кислоти (ФК) у запобіганні захворюванням дитячого віку; визначити пріоритетні сфери для майбутніх втручань.

Рандомізовані контрольовані дослідження та обсерваційні дослідження свідчать, що адекватна щоденна сапліментация ФК до і під час ранньої вагітності значно знижує ризик ВВНТ до 30%. Цей ризик можна довести до 80% завдяки фортифікації продуктів харчування ФК, які жінки будуть застосовувати до вагітності, оскільки основною причиною дефіциту фолатів є недостатнє їхнє надходження з їжею.

Добровільна фортифікація не зменшує частоти ВВНТ, на противагу ефективності обов'язкової. У результаті чинних обов'язкових програм збагачення ФК, впроваджених у багатьох країнах, не встановлено ризиків несприятливих наслідків. Поточні програми збагачення ФК сприяють підтриманню громадського здоров'я в популяціях.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вроджені вади нервової трубки, *spina bifida*, розщелина хребта, фолієва кислота, фолати, фортифікація.

Overcoming folate deficiency – a way to prevent neural tube defects (literature review)

E.I. Burbela¹, O.R. Boyarchuk¹, L.V. Bugel², U.M. Mudryk¹, Ya.V. Panasiuk¹, L.A. Volianska¹

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

²Ternopil Regional Children's Hospital, Ukraine

Ensuring a normal pregravid level of folic acid (FA) is a key to both the reproductive health of women and the health of the unborn child. The impact of folate deficiency on the development of neural tube defects is associated with impaired nucleotide biosynthesis and cell division, increased homocysteine levels, changes in cell methylation potential and gene expression.

Aim – generalizing and clarifying the impact of the effectiveness of fortification of FC products in preventing childhood diseases and identifying priority areas for future interventions.

Randomised controlled trials and observational studies have shown that adequate daily FA supplementation before and during early pregnancy significantly reduces the risk of neural tube defects by up to 30%. This risk can be increased to 80% by fortifying the foods with FAs that women will take before pregnancy, as the main cause of folate deficiency is insufficient dietary intake.

Voluntary fortification does not reduce the incidence of neural tube defects, in contrast to the effectiveness of mandatory fortification. No risks of adverse effects have been identified from existing mandatory fortification programmes that have been implemented in many countries. Current FA fortification programmes contribute to the maintenance of public health in populations.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: neural tube defects, *spina bifida*, folic acid, folate, food fortification.

Вступ

Однією з найпоширеніших нехромосомних вроджених аномалій є вроджені вади нервової трубки (ВВНТ). Щорічно близько 3 із 1000 дітей народжуються з цією вадою, зокрема, з аненцефалією і розщелиною хребта, загалом 300 тис. нових випадків на рік [27,37]. За даними Європейської мережі реєстрів вроджених вад розвитку (EUROCAT), станом на квітень 2024 року в Європі середня частота ВВНТ протягом 2005–2022 рр. коливалася в межах 26,77 випадку на 10 тис. новонароджених [12]. Вроджені вади розвитку займають одні з перших позицій серед причин дитячої смертності в Україні. Рівень дитя-

чої смертності, пов'язаної з вадами розвитку та *spina bifida*, в Україні є найвищим у Європі. Тяжкі ВВНТ часто призводять до смерті в ранньому віці, а діти зі *spina bifida* потребують мультидисциплінарної підтримки протягом усього життя [6,7,44].

Більш ніж у 70% випадків причиною ВВНТ є дефіцит або недостатність фолієвої кислоти (ФК) у матері [13]. Дефіцит мікроелементів тісно пов'язаний із глобальним тягарем різних вроджених захворювань, особливо виразний у країнах із низьким і середнім рівнями доходу. Найбільш вразливими категоріями до нього є вагітні, матері, які годують грудьми, та діти [15]. До прикладу, дослідження населення двох сільських районів окру-

Бази ідентифікації публікацій							
PubMed		SCOPUS		ResearchGate		GoogleScholar	
Кількість ідентифікованих джерел							
135		19		453		564	
Разом – 1171							
Повторювані – 156							
Виокремлені для скринінгу – 1015							
Відхилені після скринінгу анотацій – 961				Виокремлені для огляду – 54			
Стосува-лися лише окремих ключових слів – 567	Оглядові статті – 356	Публіцистичні та гіпотези – 38	Не отримано доступу до повного змісту – 3	Взято для аналізу – 48	Зазначено про занепокоєння щодо достовірності повідомлених результатів і висновків та щодо нерозкриття конкуруючих інтересів – 3		

Рис. Блок-діаграма PRISMA пошукового процесу

гу Амбала (штат Хар'яна Індія) у 2017 р. виявило дефіцит ФК у 10,1% жінок репродуктивного віку, що прогнозовано відповідатиме за виникнення ВВНТ у 21:10 тис. живонароджених [10].

Обов'язкове збагачення харчових продуктів ФК є успішною політикою громадської охорони здоров'я для попередження вроджених вад нервової системи, доступною протягом кількох десятиліть у 93 країнах світу, які прийняли політику обов'язкового збагачення зернових культур. З них у 63 ФК введено до стандартів збагачення виключно одного основного продукту харчування – пшеничного борошна. Станом на 2020 рік це дало змогу запобігти 62 тис. випадків ВВНТ, що становило лише 22%. Існує ще 200 тис. випадків, які можна попередити в понад 100 країнах, де не впроваджено фортифікації [21].

Мета дослідження – узагальнити й уточнити вплив ефективності фортифікації продуктів ФК у запобіганні захворюванням дитячого віку; визначити пріоритетні сфери для майбутніх втручань.

Проведено електронний пошук наукових досліджень за допомогою відомих баз даних «PubMed», «SCOPUS», «ResearchGate», «WileyOnlineLibrary» і «GoogleScholar» за 2015–2025 рр. Ключовими словами для цього огляду обрано: food fortification, Folic Acid, *spina bifida*, disorders of the nervous system.

Для аналізу відібраних публікацій застосовано рекомендації Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [31]. У процесі автоматичного пошуку відібрано 1171 елемент: 135 статей – із PubMed, 19 статей – зі SCOPUS, 453 статті – з ResearchGate, 564 статті – із GoogleScholar. **Критерії вилучення:** гіпотези, дубльовані, оглядові, публіцистичні статті та ті, які

стосувались окремих ключових слів, не були пов'язані з темою огляду. До аналізу внесено дослідження із доступом до повної статті, висвітленням основної проблеми – фортифікації на обов'язкових основах або на вибір. 156 статей продубльовано хоча б у 2 базах, 8 – публіцистичні або редакційні, 3 – зазначено про занепокоєння щодо достовірності повідомлених результатів і висновків та щодо нерозкриття конкуруючих інтересів, тобто виокремлені для огляду – 54 (рис.).

Фолієва кислота та її значення для зародження, формування, дозрівання та функціонування дитячого організму

Фолієва кислота є водорозчинним вітаміном, який потрапляє в організм людини з продуктами харчування, синтезується кишковими бактеріями з подальшою адсорбцією з товстої кишки та слугує субстратом для синтезу пурину і піримідину, відновлення ДНК, реакцій метилювання і гомеостазу амінокислот [3,43]. Шлях доставки ФК із сироватки та позаклітинного простору в більшість клітин у фізіологічних умовах здійснюється спеціальним носієм. Цей транспортер фолатів міститься в плаценті, білих кров'яних клітинах, нирках, легенях, кістковому мозку, гепатоцитах, тонкій і товстій кишках (апикальній мембрані), епітеліальних клітинах судинного сплетення (апикальній мембрані), базолатеральній мембрані епітелію ниркових каналців. Його функція програмується геном, розташованим на хромосомі 21q22.3, і містить 5 екзонів. Поліморфізм у цьому гені може призводити до дизрегуляції засвоєння ФК і спричиняти її дефіцит, а його експресія чутлива до дієти з низьким вмістом ФК. Виявлено, що окремі гомозиготні варіанти модифікацій у цьому гені збільшують ризик *spina bifida* у 2,55 раза та аненцефалії в 3,28 раза. Деякі інші ва-

ріанти мутацій відповідають за аналогічні аномалії розвитку нервової трубки лише за відсутності застосування ФК під час вагітності [38]. У загальній популяції приблизно 60–70% осіб є носіями принаймні одного зі згаданих варіантів гена. Серед них близько 8,5% є гомозиготними для мутацій C677T або A1298C і 2,25% є складними гетерозиготами для обох варіантів. Загалом близько 10% населення є або гомозиготними, або складними гетерозиготними за двома згаданими поліморфізмами. Метаболічні порушення, викликані такими мутаціями, спричиняють у них геномну нестабільність, що підвищує ризик вад розвитку нервової системи [34]. Отже, дефіцит фолатів як негативний чинник впливу на формування нервової трубки плода може посилюватися генетично, що поряд із дефіцитом ФК у материнському статусі істотно збільшуватиме ймовірність виникнення порушень у правильному формуванні нервової системи майбутньої дитини.

Клінічні й доклінічні дослідження доводять, що дефіцит ФК у матері відповідає за порушення розвитку мозку, його морфології, зі зменшенням об'єму мозку в нащадків та зі стоншенням певних його ділянок [11,51]. Американські дослідники показують істотний вплив ФК на плід в аспекті розвитку нервової системи та стану психічного здоров'я в дітей віком від 8 до 18 років, які народилися за 3,5 року до збагачення продуктів ФК та опісля. У дітей, які мали достатній пренатальний вплив ФК, інструментально виявлена порівняно більша товщина кори звивин: лобної двобічно і правої нижньої скроневої ділянок мозку порівняно з групою без її впливу. Товщина кори корелює з дозою ФК. У дітей, які отримували повний вплив ФК, також виявлено уповільнене вікове стоншення кори головного мозку в лівій лобній, у лівій і правій нижній скроневої та лівій і правій нижній тім'яній ділянках порівняно з дітьми, які не отримували впливу її додавання. Материнський статус ФК не тільки впливає на розвиток структур нервової системи в нащадків, але й відіграє певну роль у формуванні нейропсихологічних розладів. Стоншення кори в лобній, скроневої і тім'яній ділянках супроводжується появою симптомів психозу, що дослідниками наведено як ймовірний механізм нейропсихіатричних симптомів, зумовлених пренатальним дефіцитом ФК [11].

Добавки ФК рекомендовані для профілактики ВВНТ, проте повний спектр впливу ФК на перебіг вагітності знаходиться в стані перманентного вивчення. У дослідженні впливу застосування ФК і споживання її з їжею щодо ризику народження

немовлят із низьким гестаційним віком виявлено зниження кількості таких випадків при доношеній вагітності під час перших пологів. Застосування ФК пов'язано зі зниженням ризику низької маси тіла на момент народження [50].

Дефіцит фолатів впливає на здоров'я дитини задовго до її зачаття. Репродуктивне здоров'я жінки значною мірою визначається повноцінністю фолатного циклу в її організмі. Достатні рівні фолатів у сироватці крові жінки позитивно впливають на її здоров'я: регулюють менструальний цикл, нормалізують рівень статевих гормонів, позитивно впливають на овуляторну функцію і сприяють настанню вагітності [32]. Перетворення амінокислот за участю ФК забезпечує трансформацію гомоцистеїну на метіонін. Тому недостатність ФК призводить до накопичення гомоцистеїну, що викликає оксидативний стрес у тканинах матково-плацентарного комплексу та перешкоджає імплантації зародка, а в подальшому – до звичного невиношування вагітності, періодичного викидня або безпліддя. Гіпергомоцистеїнемія є причиною пошкодження інтими артерій, спричиняє тромбоутворення, що провокує плацентарну дисфункцію, прееклампсію і хронічний внутрішньоутробний дистрес плода [33]. У дослідженні *ex vivo* показано, що плаценти, культивовані в умовах низького вмісту ФК, посилюють апоптоз первинного трофобласта плаценти доношеної людини [2]. Застосування ФК під час вагітності призводить до змін плацентарного метаболізму та експресії генів ангиогенезу [47]. Тому, виходячи з особливостей росту і розвитку плода, підтримання високого рівня ФК протягом усієї вагітності має вирішальне значення, і її рекомендують додавати 0,4 мг/добу протягом усієї вагітності та періоду годування [48].

Стратифікований за періодами часу аналіз застосування добавок ФК показує істотний ефект для тих, хто вживав добавки до зачаття і під час вагітності, або лише під час вагітності, але не для тих, хто вживав добавки лише до зачаття [17].

Фолієва кислота є ключовим кофактором у підтриманні синтезу ДНК, процесів метилювання й антиоксидантного захисту. У клітинах, що діляться, фолат сприяє біосинтезу нуклеотидів, забезпечуючи геномну стабільність і запобігаючи канцерогенезу. Тому порушення регуляції метаболізму ФК та її дефіцит є чинником ризику виникнення раку та нейродегенеративних захворювань [39].

Дефіцит ФК, вітаміну B₁₂ і вітаміну B₆, пригнічуючи вплив на розпад гомоцистеїну, збільшує

внутрішньоклітинну концентрацію гомоцистеїну [40]. Рівень останнього доказово має високу кореляцію з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями в молодих пацієнтів і пацієнтів із надмірною масою тіла [18]. Вважається, що гіпергомоцистеїнемія як незалежний чинник ризику серцево-судинних захворювань відповідає за близько 10% загального ризику їхнього виникнення [40].

Дефіцит ФК є одним із чинників виникнення мегалобластної анемії в дорослих і дітей через порушення синтезу ДНК і поділу клітин, що призводить до неефективного еритропоезу [35].

Отже, дефіцит ФК тісно пов'язаний із ризиками патології вагітності, вроджених вад розвитку нервової системи, нейропсихологічних розладів, дитячої анемії, мегалобластної анемії, артеріосклерозу, інсульту, раку та є причиною ряду несприятливих серцевих подій.

Причини та поширеність дефіциту фолієвої кислоти

Фолієва кислота в організмі людини практично не виробляється [24]. Основним її джерелом для людини є харчові продукти: зелені листові овочі, бобові, печінка, горіхи, дріжджі, злаки, паростки зернових, продукти з цільного зерна й цитрусові, які містять її здебільшого у вигляді поліглутамату. Сучасні агротехнології призводять до різкого зниження вмісту фолатів у зелені, а після теплового оброблення 35–90% їх кількості ще й втрачається [23]. Серед причин споживчого дефіциту ФК – алкоголізм, мальабсорбція, підвищені потреби під час вагітності, онкопатології [16]. Істотно впливати на її споживання можуть також певні чинники способу життя, харчові вподобання та соціально-економічні відмінності [1]. ФК всмоктується в тонкій кишці за допомогою активних і пасивних механізмів транспортування через кишкову стінку. Отже, такі захворювання, як целиакія, тропічна спру, синдром короткої кишки, амілоїдоз, шунтування шлунка або мезентеріальна судинна недостатність, можуть пригнічувати її всмоктування, що призводить до дефіциту. Підвищений рН, як це відбувається при ахлоргідрії, також може призводити до поганого засвоєння ФК. Такі препарати, як метотрексат, фенітоїн, сульфасалазин і триметоприм, можуть перешкоджати застосуванню і пригнічувати її всмоктування або перетворення в активну форму, що призводить до дефіциту. Вроджені дефіцити ферментів, необхідних для метаболізму ФК, можуть також бути причинами дефіциту. Дефіцит

вітаміну В₁₂ може супроводжувати дефіцит ФК через порушення метіонін синтази, що призводить до феномену захоплення цієї кислоти і збільшення екскреції фолатів із сечею [23].

Досягти оптимального рівня ФК в організмі, навіть за умови достатнього споживання через діету, багату на фолати, може бути достатньо складно, особливо в періоди підвищеного попиту, наприклад, під час вагітності. Тому для вирішення проблеми дефіциту необхідний багатогранний підхід [34].

Загальні дані про статус ФК для жінок репродуктивного віку обмежені, тому мають бути інтерпретовані з обережністю через методологічні проблеми зазначених у систематичному огляді досліджень, які повідомляють про споживання окремих вітамінів і мінералів серед вагітних жінок у країнах із низьким і середнім рівнями доходів. Але проаналізовані дані дають змогу зробити висновки, що недостатнє споживання поживних речовин через неправильне харчування є поширеним явищем, причому середнє споживання ФК і заліза найчастіше є нижчим за розрахункові середні потреби [4]. Оцінювання недостатності ФК, проведене за допомогою вимірювання її в еритроцитах за даними 18 репрезентативних опитувань, свідчить, що дефіцит і недостатність ФК є проблемою в багатьох країнах світу. Поширеність дефіциту ФК становить >20% у багатьох країнах із низькими доходами, а <5% – у країнах із високими доходами. Тобто існує невідповідність між країнами щодо дефіциту ФК, обумовлена відмінностями в їхньому соціально-економічному рівні розвитку [35]. Поширеність дефіциту ФК значно різниться між країнами з наближеним рівнем доходів їхніх громадян. Наприклад, у таких африканських країнах, як Кенія, Нігерія, Сенегал і Судан, поширеність дефіциту ФК серед вагітних жінок коливається в межах від 0,8% до 57,7% [26]. 41,6% вагітних жінок з Індії мають рівень ФК <3 нг/мл на тлі 37% поширеності дефіциту ФК серед усього населення та 39% в осіб віком <18 років (95% ДІ: 22,0–57) [42].

Шляхи подолання дефіциту фолатів

Дефіцит ФК є проблемою світового масштабу через відсутність тотального моніторингу в усіх країнах світу і точних даних про його поширення, що не дає її повної картини. Дефіцит ФК – це дефіцит одного з важливих поживних мікроелементів, якому можна запобігти, збільшивши насамперед споживання, і на сьогодні це стає пріоритетом у сфері охорони здоров'я більшості країн. Збільшення споживання можна досягти трьома різними

способами: збільшенням споживання продуктів, багатих на ФК, застосуванням добавок у формі таблеток (таблетки, що містять лише ФК або полівітамінні препарати, до складу яких вона входить) і фортificaцією харчових продуктів (наприклад, борошно, збагачене ФК).

Застосування збагачених продуктів може переважно вирішити проблему дефіциту мікроелементів. Збагачення їжі – це процес додавання в їжу мікроелементів. Понад 20 років тому збагачення продуктів (борошна, кукурудзи тощо) ФК було добровільно чи обов'язково запроваджене в 78 країнах [45]. Обов'язкова фортificaція продуктів ФК у США дала змогу забезпечити її споживання в обсязі 138 мкг/добу з харчових добавок на додаток до інших джерел надходження [14]. Тривале дослідження за 1992–2009 рр. у Південній Кароліні показало зниження зареєстрованих ВВНТ із 79% (916 випадків у США у 1992 р.) у період до запровадження фортificaції продуктів ФК до 58% протягом періоду, який, згідно з рекомендаціями Центру контролю та профілактики захворювань (CDC), передбачав споживання всіма жінками дітородного віку 0,4 мг ФК на добу та жінками з попередньою вагітністю в анамнезі, ураженою народженням дитини з ВВНТ, – 4 мг ФК на добу в прекоцепційний період [8]. Збагачення ФК продуктів за 1996–2000 рр. в Австралії і Новій Зеландії не дало переконливого зменшення частоти ВВНТ, що, на думку авторів дослідження, обумовлене відсутністю поінформованості населення про наявність таких збагачених продуктів та їхню користь, оскільки фортificaція проводилася добровільно і не всіма виробниками [41]. У багатьох країнах існує обов'язкова фортificaція ФК, але рівні збагачення на 100 мг продукту можуть різнитися між собою залежно від виробника. Немає обмеження на асортимент продуктів, які можуть бути збагачені добровільно, що теоретично може збільшити рівень щоденного споживання цього мікроелемента вище за розрахунковий рівень [29,36].

Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує звичайне допологове застосування комбінації ФК і заліза, що містить 30–60 мг елементарного заліза і 400 мкг ФК для запобігання анемії у вагітних жінок [28,49]. Для попередження ВВНТ рекомендують упродовж усієї вагітності продовжити насичувати організм ФК. Синтетична форма ФК має вищу біодоступність за природну, тому в разі вживання вагітними ефективніше впливає на результати вагітності порівняно з її харчовими

аналогами [25]. Чинні рекомендації в певних країнах світу, у т.ч. в Україні (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 09.08.2022 №1437 «Стандарти медичної допомоги «Нормальна вагітність») передбачають споживання 400 мкг її мінімум за 2–3 місяці перед планованою вагітністю і впродовж усієї вагітності. Але дослідження К.Т. Глушко та співавт., проведене в Україні, свідчить, що, незважаючи на високий рівень загальних знань серед студентів-медиків в Україні про ФК та її вплив, існує низька обізнаність щодо застосування ФК до зачаття, а кількість людей, які регулярно вживають ФК серед респондентів, є дуже низькою (10%) [5,20]. Аналогічні дані наведено в дослідженнях, що вивчають ситуацію в інших країнах; лише близько 25% жінок дотримуються цих рекомендацій. Тобто три чверті вагітних нехтують вказаними стратегіями вживання ФК перед зачаттям і в перші місяці вагітності, що не дає змоги досягнути реального результату з попередження ВВНТ [19,27]. Інший шлях – фортificaція продуктів харчування ФК, які жінки споживають до і під час вагітності, дасть змогу розрахунково цей результат довести до 80% [27].

Отже, дефіцит ФК реально взяти під контроль одним або відразу кількома різними методами. Який підхід буде обрано, визначатиметься конкретною соціально-економічною стратегією тієї чи іншої країни, оскільки проблема ВВНТ та інших захворювань, що залежать від вмісту фолатів у крові, визначається рівнем її розвитку.

Фолієва кислота є важливим мікроелементом і основним засобом профілактики ряду вроджених і набутих захворювань. За її допомогою можна застерегти тисячі дітей від народження з ВВНТ, попередити стільки ж переривань вагітності та мертвонароджень, істотно знизити рівень смертності, захворюваності та скоротити тривалість втрати працездатності. Адже 70% ВВНТ чутливі до ФК. Вона є основною причиною групи вад, яким можна запобігти, незважаючи на те, що виявлені інші чинники їхнього ризику, у т.ч. гестаційний діабет, генетичні аномалії, тератогенний вплив ліків та інших фізичних і хімічних агентів [15]. Отже, профілактика ВВНТ – це насамперед достатнє забезпечення організму ФК. Проте серйозною проблемою охорони здоров'я у світі є власне недостатнє забезпечення мікроелементами. У недавньому дослідженні серед дорослого (віком 18–80 років; n=1797) населення Швеції середнє споживання ФК становило 246 мкг/добу

(за рекомендованого споживання 300 мкг/добу), жінки репродуктивного віку споживали ще менше – 227 мкг/добу. 25% у загальній популяції цієї країни мали концентрацію ФК у сироватці <10 нмоль/л [30]. В економічно менш забезпечених країнах ситуація ще набагато гірша. Вроджені вади розвитку центральної нервової системи зазвичай є тяжкими для здоров'я пацієнта і проблемними в лікуванні, що потребує великих матеріальних витрат і зусиль із медичного забезпечення. ВВНТ погіршують виживання, здоров'я та якість життя постраждалих людей і впливають на сім'ю та суспільство в цілому. Запобігти ВВНТ допоможе забезпечення оптимального статусу ФК до і під час вагітності, що можливе за умови впровадження значних змін у дієті та застосування рекомендованих добавок ФК. Проте лише 25% українських жінок застосовували ФК до зачаття і 80% під час вагітності (переважно в другому триместрі), що значно краще порівняно з 41%, за спостереженням вагітних індійськими дослідниками [20]. Але це свідчить про проблему, яка потребує вирішення, особливо з урахуванням умов війни.

Найефективніший захід для запобігання ВНТ існує вже більше трьох десятиліть. Збагачення ФК щоденних харчових продуктів – це політика, заснована на доказах. Але все ще понад 100 країн світу за межами такої програми збагачення. Ціна бездіяльності є великою та непропорційно впливає на вразливе населення в усьому світі, з більш значним впливом у країнах із низьким і середнім рівнями доходу [15].

Після десятирічного (з 2011 по березень 2020 року) збагачення продуктів ФК у США, за даними Національного дослідження здоров'я та харчування (NHANES), поліпшилася її концентрація в еритроцитах жінок, хоч не всі потенційні вагітні вживали такі продукти у своєму раціоні. Оцінки, засновані на моделях цього дослідження, показують, що подальше поліпшення статусу ФК серед латиноамериканського контингенту додатково може ще запобігти виникненню 157 ВВНТ на рік [46]. Фортифікація продуктів ФК у США та в Канаді дала змогу знизити рівень поширеності *spina bifida* та аненцефалії з 0,76 на 1000 пологів (до збагачення) до 0,56 на 1000 пологів, а також з 1,58 на 1000 пологів (до збагачення) до 0,86 на 1000, відповідно, що показує логарифмічний лінійний зв'язок між рівнем ФК у сироватці крові жінки та ризиком вагітності [27]. Проте не всі випадки

ВВНТ можна пояснити дефіцитом ФК, оскільки неможливо виключити індивідуальний рівень засвоєння за адекватного вживання фолатів, інші ризики вагітності в момент закладки та формування нервової системи плода. Ефективність додаткового вживання ФК до і під час вагітності доведена на популяційному рівні, але не завжди індивідуально гарантує запобігання патології в новонароджених. Проте останнє не може перекреслювати корисність такого профілактичного підходу і заперечувати потребу додаткового її споживання [9].

Деякі країни не запровадили програми збагачення ФК через побоювання непередбачуваних наслідків за «принципом запобіжних заходів», що спрямований на передбачення ненавмисних несприятливих наслідків під час здійснення втручання у сфері громадського здоров'я. Важливо проявляти обережність, щоб запобігти щоденному споживанню надмірної кількості додаткових поживних речовин, які перевищують допустиму верхню межу окремої поживної речовини, оскільки потенційно це може призводити до ризику для здоров'я [28]. Такі побоювання безпідставні, оскільки, незважаючи на легалізацію збагачення ФК в Євросоюзі, кількість збагачених продуктів на ринку є дефіцитною. Так, за даними шведських дослідників, лише деякі сухі сніданки (за оцінками, 40% ринку), деякі батончики (близько 30%) і деякі напої (близько 5%) наразі збагачені ФК [30]. Ці дані свідчать про бажаність обов'язкового, а не добровільного збагачення продуктів для отримання бажаної профілактики ВВНТ, особливо серед населення в групах ризику [22]. Варто зазначити, що лише 63 країни світу з 92, які прийняли політику обов'язкового збагачення зернових культур, впровадили ФК у свої стандарти збагачення, зосередившись виключно на одному основному продукті харчування – борошні (пшеничному, кукурудзяному). Попри те, що таке втручання в охорону здоров'я населення є науково обґрунтованим, практично, безпечним, економічно ефективним, у значній кількості країн світу не реалізоване.

На сьогодні в Україні немає регіональних даних щодо дефіциту поживних мікроелементів, зокрема ФК, ні в популяції, ні у вагітних жінок через недостатність таких досліджень. Та й літературні дані також є дуже скупими і дискусійними [4]. Дефіцит ФК, як і будь-якого іншого мікроелемента, різниться в різних групах населення, окремих країнах через певні культурні, національні осо-

бливості дієт, переважаання певних видів рослин у харчовому раціоні залежно від континенту, кліматичних умов тощо, що потребує проведення досліджень у цьому напрямку серед різних вікових груп та з окремими патологічними станами.

Дослідження щодо забезпечення жінок репродуктивного віку фолатами та визначення рівня ФК у них зможуть підсилити аргументацію впровадження програми фортифікації. Обов'язкове, а не добровільне збагачення продуктів із борошна дає змогу досягнути значно ліпшої ефективності профілактики ВВНТ, особливо в групах ризику населення.

Висновки

Забезпечення нормального прегравідарного рівня ФК є запорукою як репродуктивного здоров'я жінки, так і здоров'я майбутньої дитини. Вплив дефіциту фолатів на розвиток ВВНТ пов'язаний із порушенням біосинтезу нуклеотидів і поділу клі-

тин, підвищенням рівня гомоцистеїну, зміною потенціалу клітинного метилювання й експресією генів.

Рандомізовані контрольовані дослідження та обсерваційні дослідження свідчать, що адекватна щоденна сапліментация ФК до і під час ранньої вагітності значно знижує ризик ВВНТ до 30%. Цей ризик можна довести до 80% завдяки фортифікації продуктів харчування ФК, які жінки будуть вживати до вагітності, оскільки основною причиною дефіциту фолатів є недостатнє їх надходження з їжею.

Добровільна фортифікація не зменшує частоти ВВНТ, на противагу ефективності обов'язкової. У результаті чинних обов'язкових програм збагачення ФК, впроваджених у багатьох країнах, не встановлено ризиків несприятливих наслідків. Поточні програми збагачення ФК сприяють підтриманню громадського здоров'я в популяціях.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Assefa N, Abdullahi YY, Abraham A et al. (2021, Nov 15). Consumption of dietary folate estimates and its implication for reproductive outcome among women of reproductive age in Kersa: cross-sectional survey. *BMC Nutr.* 7(1): 69.
- Baker BC, Hayes DJ, Jones RL. (2018, Sep). Effects of micronutrients on placental function: evidence from clinical studies to animal models. *Reproduction.* 156(3): R69-R82.
- Bjørke-Monsen AL, Ueland PM. (2023, Dec 26). Folate – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res.* 67.
- Bourassa MW, Osendarp SJM, Adu-Afarwaah S, Ahmed S, Ajello C, Bergeron G et al. (2019). Review of the evidence regarding the use of antenatal multiple micronutrient supplementation in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 1444(1): 6-21.
- Boyarchuk O, Hlushko K, Dobrovol'ska L et al. (2024). Vitamin D, Calcium, and Phosphorus Status in Children with Spina Bifida. *East Ukr Med J.* 12(2): 348-358
- Boyarchuk O, Koshmaniuk M. (2023). The program of multidisciplinary online support of children with spina bifida in Ukraine during the war. *Child's health.* 18(5): 370-375. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.5.2023.1615>.
- Boyarchuk OR, Koshmaniuk MV, Hlushko KT, Lovga MI, Savkiv DV. (2023). Spina bifida health issues of children in Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2(130): 40-49. [Боярчук ОР, Кошманюк МВ, Глушко КТ, Ловга МІ, Савків ДВ. (2023). Проблемні питання стану здоров'я дітей зі spina bifida в Україні. *Сучасна педіатрія. Україна.* 2(130): 40-49]. doi: 10.15574/SP.2023.130.40.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2009). Racial/ethnic differences in the birth prevalence of spina bifida – United States, 1995-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 57(53): 1409-1413.
- Cordero AM, Crider KS, Rogers LM, Cannon MJ, Berry RJ. (2015). Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects: World Health Organization guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 64(15): 421-423.
- Das R, Duggal M, Rosenthal J et al. (2024, Aug). Folate and Vitamin B12 Status in Women of Reproductive Age in Rural Haryana, India: Estimating Population-Based Prevalence for Neural Tube Defects. *Birth Defects Res.* 116(8): e2390.
- Eryilmaz H, Dowling KF, Huntington FC et al. (2018). Association of Prenatal Exposure to Population-Wide Folic Acid Fortification With Altered Cerebral Cortex Maturation in Youths. *JAMA Psychiatry.* 75: 918-928.
- EUROCAT. (2023). European Platform on Rare Disease Registration. Prevalence charts and tables. URL: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en.
- FFI Food Fortification Initiative. (2022). Global progress of industrially milled cereal grain fortification- food fortification initiative. URL: http://www.ffinetwork.org/global_progress/.
- Field MS, Stover PJ. (2018, Feb). Safety of folic acid. *Ann N Y Acad Sci.* 1414(1): 59-71.
- Ghotme KA, Arynchyna-Smith A, Maleknia P et al. (2023, Jul). Barriers and facilitators to the implementation of mandatory folate fortification as an evidence-based policy to prevent neural tube defects. *Childs Nerv Syst.* 39(7): 1805-1812.
- Green R, Datta Mitra A. (2017, Mar). Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes. *Med Clin North Am.* 101(2): 297-317.
- Guo H, Mao B, Wang M et al. (2020, Aug). Folic acid supplementation, dietary folate intake and risk of small for gestational age in China. *Public Health Nutr.* 23(11): 1965-1973.
- Habib SS, Al-Khlaiwi T, Almushawah A, Alsomali A, Habib SA. (2023, Sep). Homocysteine as a predictor and prognostic marker of atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 27(18): 8598-8608.
- Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C. (2013, Jul-Aug). Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 19(4): 330-353.
- Hlushko K, Boyarchuk O, Kinash M, Burbela E, Rohalska Y, Dobrovol'ska L. (2021). Awareness of folic acid use and its effects among medical students in Ukraine. *Wiad Lek.* 74; 9 cz 1: 2033-2038.
- Kancherla V, Wagh K, Priyadarshini P, Pachón H, Oakley GP Jr. (2022, Dec 1). A global update on the status of prevention of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly in year 2020: 30-Year anniversary of gaining knowledge about folic acid's prevention potential for neural tube defects. *Birth Defects Res.* 114(20):1392-1403.
- Khalid SI, Thomson K, Hunter BM, Garcia RM, Bowman R, Lam S. (2023). The impact of voluntary folate fortification of corn masa flour

- on US pregnancies complicated by neural tube defects. *Childs Nerv Syst.* 39(7): 1813-1819.
23. Khan KM, Jialal I. (2025, Jan). Folic Acid Deficiency. 2023 Jun 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID: 30570998.
 24. Kim MJ, Kim J, Hwang EJ, Song Y, Kim H, Hyun T. (2018, Feb). Awareness, knowledge, and use of folic acid among non-pregnant Korean women of childbearing age. *Nutr Res Pract.* 12(1): 78-84.
 25. Li S, Liu D, Zhang R et al. (2019). The association of maternal dietary folate intake and folic acid supplementation with small-for-gestational-age births: a cross-sectional study in Northwest China. *Br J Nutr.* 122(4): 459-467.
 26. Mamme NY, Roba HS, Fite MB et al. (2023). Serum folate deficiency and associated factors among pregnant women in Haramaya District, Eastern Ethiopia: a community-based study *BMJ Open.* 13: e068076.
 27. Morris JK, Addor MC, Ballardini E et al. (2021). Prevention of Neural Tube Defects in Europe: A Public Health Failure. *Front Pediatr.* 24(9): 647038.
 28. Mukherjee R, Gupta Bansal P, Lyngdoh T et al. (2024). Recommendations for India-specific multiple micronutrient supplement through expert consultation. *Indian J Med Res.* 159(6): 547-556.
 29. Murphy MSQ, Muldoon KA, Sheyholislami H et al. (2021). Impact of high-dose folic acid supplementation in pregnancy on biomarker of folate status and 1-carbon metabolism: Ancillary study of the Folic Acid Clinical Trial (FACT). *Am. J. Clin. Nutr.* 113: 1361-1371.
 30. Öhrvik V, Lemming EW, Nälsén C, Becker W, Ridefelt P, Lindros AK. (2018, Mar). Dietary intake and biomarker status of folate in Swedish adults. *Eur J Nutr.* 57(2): 451-462.
 31. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM et al. (2021, Mar). 29 PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 372: n160.
 32. Prokopchuk Yu, Pyrohova V. (2024). Mikronutriientnyi status: vplyv na reproduktyvne zdorov'ia zhinky ta vahitnist (Ohliad literatury). *Reproduktyvne zdorov'ia zhinky.* (4): 88-92 [Прокопчук Ю, Пирогова В. (2024). Мікронутрієнтний статус: вплив на репродуктивне здоров'я жінки та вагітність (Огляд літератури). *Репродуктивне здоров'я жінки.* (4): 88-92].
 33. Ren Y, Yang M, Ren S et al. (2024). Placenta-Related Parameters at Delivery in Relation to Folic Acid Supplementation in Different Pregnancies. *Nutrients.* 16(11): 1729.
 34. RISOVÁ V, Saade R, Jakuš V, Gajdošová L, Varga I, Záhumenský J. (2025). Preconceptional and Periconceptional Folic Acid Supplementation in the Visegrad Group Countries for the Prevention of Neural Tube Defects. *Nutrients.* 17: 126.
 35. Rogers LM, Cordero AM, Pfeiffer CM et al. (2018, Nov). Global folate status in women of reproductive age: a systematic review with emphasis on methodological issues. *Ann N Y Acad Sci.* 1431(1): 35-57.
 36. Rose EG, Murphy MSQ, Erwin E et al. (2021, Jul 1). Gestational Folate and Folic Acid Intake among Women in Canada at Higher Risk of Pre-Eclampsia. *J Nutr.* 151(7): 1976-1982.
 37. Shlobin NA, Roach JT, Kancherla V et al. (2022). Global Alliance for the Prevention of Spina Bifida-F (GAPSBIF). The role of neurosurgeons in global public health: the case of folic acid fortification of staple foods to prevent spina bifida. *J Neurosurg Pediatr.* 31(1): 8-15.
 38. Shulpekova Y, Nechaev V, Kardasheva S et al. (2021, Jun 18). The Concept of Folic Acid in Health and Disease. *Molecules.* 26(12): 3731.
 39. Sobral AF, Cunha A, Silva V, Gil-Martins E, Silva R, Barbosa DJ. (2024, Aug 28). Unveiling the Therapeutic Potential of Folate-Dependent One-Carbon Metabolism in Cancer and Neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 25(17): 9339.
 40. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K et al. (2003, Nov). DACH-LIGA Homocystein e.V. DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med.* 41(11): 1392-403.
 41. Thurston L, Borman B, Bower C. (2023, Jul). Mandatory fortification with folic acid for the prevention of neural tube defects: a case study of Australia and New Zealand. *Childs Nerv Syst.* 39(7): 1737-1741.
 42. Venkatesh U, Sharma A, Ananthan VA, Subbiah P, Durga R; CSIR Summer Research training team. (2021, Dec). Micronutrient's deficiency in India: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Sci.* 21(10): e110.
 43. Viridi S, Jadaavi NM. (2022, Sep 16). The Impact of Maternal Folate on Brain Development and Function after Birth. *Metabolites.* 12(9): 876. doi: 10.3390/metabo12090876. PMID: 36144280; PMCID: PMC9503684.
 44. Volianska LA, Korol ZV, Burbela EI, Pidlujna UM, Boyarchuk OR. (2024). Giant encephalocele in a child (clinical case). *Modern Pediatrics. Ukraine.* 6(142): 127-133. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).127133.
 45. Wald NJ, Morris JK, Blakemore C. (2018, Jan). Public health failure in the prevention of neural tube defects: time to abandon the tolerable upper intake level of folate. *Public Health Rev.* 31(39): 2.
 46. Wang A, Fothergill A, Yeung LF, Crider KS, Williams JL. (2024, Mar). Update on the impact of voluntary folic acid fortification of corn masa flour on red blood cell folate concentrations-National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-March 2020. *Birth Defects Res.* 116(3): e2321.
 47. Wasek B, Bottiglieri T, Caudill MA, Rozen R. (2021, Jul). Moderate Folic Acid Supplementation in Pregnant Mice Results in Altered Methyl Metabolism and in Sex-Specific Placental Transcription Changes. *Mol Nutr Food Res.* 65(14): e2100197.
 48. Wilson RD, O'Connor DL. (2022, Jun). Guideline No. 427: Folic Acid and Multivitamin Supplementation for Prevention of Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *J Obstet Gynaecol Can.* 44(6): 707-719.e1.
 49. World Health Organization (2001). WHO antenatal care randomized trial: manual for the implementation of the new model. Geneva: document WHO/RHR/01.30. URL: http://www.who.int/reproductive-health/publications/RHR_01_30/RHR_01_30_contents.en.html.
 50. Yang L, Wang W, Mao B, Qiu J, Guo H, Yi B et al. (2022, Jun 9). Maternal Folic Acid Supplementation, Dietary Folate Intake, and Low Birth Weight: A Birth Cohort Study. *Front Public Health.* 10: 844150. doi: 10.3389/fpubh.2022.844150. PMID: 35757618; PMCID: PMC9218084.
 51. Zou R, El Marroun H, Cecil C et al. (2021). Maternal Folate Levels during Pregnancy and Offspring Brain Development in Late Childhood. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* 40; 3: 391-3400.

Відомості про авторів:

Бурбела Емілія Ігорівна – к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб із дитячою хірургією ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1.

<https://orcid.org/0000-0002-8439-2966>.

Боярчук Оксана Романівна – д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб із дитячою хірургією ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1.

<https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>.

Бугель Людмила Василівна – невролог КНП «ТОДЛ» ТОР. Адреса: м. Тернопіль, вул. Сахарова, 2.

Панасюк Ярослав Вікторович – к.мед.н., каф. медичної реабілітації ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-0635-0111>.

Мудрик Ульяна Михайлівна – к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб із дитячою хірургією ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1.

<https://orcid.org/0000-0001-5447-8059>.

Волянська Любов Августинівна – к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб із дитячою хірургією ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1.

<https://orcid.org/0000-0001-5447-8059>.

Стаття надійшла до редакції 21.02.2025 р., прийнята до друку 10.06.2025 р.

Для кореспонденції: Волянська Любов Августинівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячих хвороб із дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна; e-mail: volianska@tdmu.edu.ua, контактний тел.: +380 (67) 100-73-59