

Эпигенетические аспекты применения фолатов в период преконцепции

Е.В. Ших[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, shikh_e_v@staff.sechenov.ru

А.А. Махова, <https://orcid.org/0000-0001-9817-9886>, makhova_a_a@staff.sechenov.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Фолаты (витамин B9) играют ключевую роль в одноуглеродном метаболизме, синтезе нуклеотидов и метилировании ДНК, что делает их критическими для эмбрионального и плацентарного развития. Недостаток фолатов ассоциирован с врожденными пороками, осложнениями беременности и психическими расстройствами, включая перинатальную депрессию. В ряде исследований продемонстрировано, что недостаточное поступление фолата с пищей может привести к нарушению этого пути и снижению уровня метилирования ДНК, которое является основным эпигенетическим фактором, влияющим на активность генов. Во время внутриутробного развития именно состояние метилирования играет важную роль в организации фундаментальных биологических процессов, таких как импринтинг, инактивация X-хромосомы, дифференцировка, плюрипотентность. Цель работы – обобщить современные данные (2023–2025 гг.) о роли фолатов при беременности с акцентом на эпигенетические механизмы, концепцию Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD), когнитивные исходы у потомства и возможности персонализированной нутритивной поддержки. В обзоре представлены экспериментальные и клинические данные о влиянии фолатов на эпигенетическую регуляцию, плацентарную функцию и долгосрочное здоровье потомства. Показано, что саплементация снижает риск дефектов нервной трубки, преэклампсии и задержки роста плода. Обсуждается связь фолатного статуса с когнитивным развитием детей и перинатальной депрессией у женщин. Особое внимание уделено биомаркерам мониторинга (фолат эритроцитов, гомоцистеин, B12) и генетическим предикторам (полиморфизмы MTHFR), определяющим необходимость персонализированного подхода. Адекватное обеспечение фолатами в периконцепционный период и во время беременности имеет решающее значение для профилактики акушерских и психических осложнений, а также для формирования долгосрочного здоровья потомства. Персонализированные стратегии саплементации, основанные на биомаркерах и генетических особенностях, представляют собой перспективное направление клинической практики.

Ключевые слова: фолаты, беременность, эпигенетика, DOHaD, когнитивное развитие, перинатальная депрессия, персонализированная нутритивная поддержка

Для цитирования: Ших ЕВ, Махова АА. Эпигенетические аспекты применения фолатов в период преконцепции. *Медицинский совет.* 2025;19(17):104–112. <https://doi.org/10.21518/ms2025-453>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Epigenetic aspects of preconceptional folate supplementation

Evgenia V. Shikh[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, shikh_e_v@staff.sechenov.ru

Anna A. Makhova, <https://orcid.org/0000-0001-9817-9886>, makhova_a_a@staff.sechenov.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Folates (vitamin B9) are essential for one-carbon metabolism, nucleotide synthesis, and DNA methylation, playing a central role in embryonic and placental development. Folate deficiency is associated with neural tube defects, pregnancy complications, and mental health disorders, including perinatal depression. Several studies have shown that inadequate dietary intake of folate may disrupt this pathway and reduce DNA methylation, a major epigenetic factor influencing gene activities. DNA methylation during fetal development plays a critical role in regulating fundamental biological processes such as imprinting, X-chromosome inactivation, differentiation, and pluripotency. Objective – to summarize recent evidence (2023–2025) on the role of folates during pregnancy, with a focus on epigenetic mechanisms, the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) concept, offspring cognitive outcomes, and opportunities for personalized nutritional support. The review highlights experimental and clinical findings on the impact of folates on epigenetic regulation, placental function, and long-term offspring health. Supplementation is shown to reduce the risk of neural tube defects, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. Associations between maternal folate status, child cognitive development, and perinatal depression are discussed. Special attention is given to monitoring biomarkers (red blood cell folate, homocysteine, vitamin B12) and genetic predictors (MTHFR polymorphisms) to justify a personalized approach. Adequate folate intake in the periconceptional period and throughout pregnancy is crucial for preventing obstetric and psychiatric complications and shaping favorable long-term offspring outcomes. Personalized supplementation strategies based on biomarkers and genetic data represent a promising avenue for clinical practice.

Keywords: folate, pregnancy, epigenetics, DOHaD, cognitive development, perinatal depression, personalized nutritional support

For citation: Shikh EV, Makhova AA. Epigenetic aspects of preconceptional folate supplementation. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(17):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-453>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Женщинам детородного возраста, нацеленным на реализацию репродуктивных планов, рекомендуется обеспечить достаточный уровень фолатов путем дополнительного приема фолиевой кислоты в период прегравидарной подготовки. Дефицит фолиевой кислоты (ФК) до зачатия ассоциирован с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности, включая повышенный риск выкидыша, преждевременных родов и врожденных пороков развития у новорожденного, таких как дефекты нервной трубки (ДНТ), пороки сердца, расщелины полости рта [1, 2]. Необходимость обеспечения адекватного уровня фолиевой кислоты во время беременности стала очевидной из формирования грубых пороков развития, возникающих в результате дефицита фолиевой кислоты, наблюдаемых у животных с нокаутом рецептора фолиевой кислоты-1 (Folr1) и сниженной экспрессией переносчика фолиевой кислоты-1 (Slc19a1) [3], а также в ходе РКИ у людей [2, 4]. Фолат не может синтезироваться организмом человека и должен поступать с пищей или в синтетической форме в виде ФК. Адекватное потребление фолатов в периконцепционном периоде и в I триместре достоверно снижает риск дефектов нервной трубки (ДНТ) и ассоциировано с более благоприятными перинатальными исходами [4]. Во время как первый триместр является критичным периодом для закрытия нервной трубки и формирования мозговых везикул, во втором и третьем триместре происходит массивное увеличение объема мозга, сопровождающееся синаптогенезом и созреванием коры. Таким образом, продолжающееся поступление в организм фолатов на протяжении всей беременности может иметь преимущества, выходящие за рамки предотвращения ДНТ.

Воздействие на плод во внутриутробной среде может влиять на здоровье потомства на протяжении всей его жизни. Это известно как парадигма «истоков здоровья и болезней в развитии» (DOHaD) [5]. Эпигенетические модификации могут влиять на экспрессию генов и, следовательно, на функцию клеток без изменения последовательности ДНК и являются предполагаемыми базовыми механизмами, связывающими воздействие на родителей с созреванием гамет, эмбриональным и фетальным развитием, а также долгосрочными показателями здоровья потомства. В период прегонцепции, начинающейся за 14 нед. до зачатия и заканчивающейся через 10 нед. после зачатия, происходят значительные эпигенетические модификации, которые могут иметь последствия на протяжении всей жизни [6]. Внутриутробно правильное метилирование ДНК *de novo* необходимо для ключевых биологических процессов, участвующих в регуляции экспрессии генов во время развития и дифференцировки [7]. Таким

образом, период прегонцепции и беременности является уязвимым временным интервалом для эпигенетических нарушений. Одноуглеродный метаболизм обеспечивает образование метильных групп, необходимых, помимо прочего, для метилирования ДНК.

Фолаты (витамин B9) играют фундаментальную роль в одноуглеродном обмене, участвуя в синтезе нуклеотидов и метилировании биомолекул, что делает их ключевыми регуляторами эмбриогенеза и плацентарной функции. Фолат вместе с S-аденозилметионином (SAM), S-аденозилгомоцистеином (SAH), гомоцистеином и витаминами B6 и B12 является важным фактором, который может модулировать одноуглеродный метаболизм и влиять на обеспечение метильных групп для метилирования ДНК через сложный путь биосинтеза. В ряде исследований продемонстрировано, что недостаточное потребление фолата может привести к нарушению этого пути и снижению уровня метилирования ДНК, которое является основным эпигенетическим фактором, влияющим на активность генов. Во время внутриутробного развития именно состояние метилирования играет важную роль в организации фундаментальных биологических процессов, таких как импринтинг, инактивация X-хромосомы, дифференцировка, плюрипотентность. Опубликованные в научной литературе данные подчеркивают важность метилирования ДНК и импринтинга в плаценте как для развития плаценты, так и для роста и развития плода. Плацента обеспечивает поступление питательных веществ от матери к новорожденному и защищает новорожденного от воздействия вредных веществ, следовательно, аномальные уровни метилирования плацентарной ДНК значимо влияют на развитие плода [8].

В отечественной клинической практике проблема усугубляется распространенным дефицитом фолатов, йода, витамина D, омега-3 ПНЖК, что требует рационального подхода к саплементации и персонализированного мониторинга ее результатов [9]. В последние годы появились убедительные данные о локус-специфических эпигенетических эффектах фолата в плаценте, влияющих на регуляцию генов роста и стресс-ответа, а также о связи фолатного статуса с риском перинатальной депрессии [7–10]. Цель обзора – систематизировать современные данные о роли фолатов при беременности с акцентом на эпигенетику, профилактику перинатальных осложнений и психического неблагополучия.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ФОЛАТОВ

Фолиевая кислота (ФК) – синтетическая окисленная форма фолатов, требующая восстановления до тетрагидрофолата и дальнейшего превращения в 5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ) – основного донора метильных

групп в реакциях реметилирования гомоцистеина в метионин с образованием S-аденозилметионина (SAM) – универсального метильного донора для ДНК/РНК/белков. Активная форма 5-МТГФ присутствует в плазме и эритроцитах и обладает лучшей биодоступностью у части пациентов, особенно при полиморфизмах фермента MTHFR (например, C677T), что оправдывает применение L-метилфолата в персонализированных схемах нутриентной поддержки.

Во время беременности повышается потребность в фолатах в связи с интенсивным клеточным делением и активацией метаболических путей; дефицит фолата ведет к гипергомоцистеинемии и нарушению ангиогенеза плаценты, повышая риск фетоплацентарной недостаточности, преждевременных родов, преэклампсии и низкой массы тела при рождении [9, 10].

Применение комплексов, содержащих разные формы фолатов, практически и патогенетически обосновано для населения Российской Федерации. Именно комбинация фолиевой кислоты и метафолина обеспечивает безопасное насыщение эритроцитов фолатами за достаточно короткое время. При этом исключен риск передозировки фолиевой кислоты у пациенток с генетически детерминированной недостаточностью ферментов фолатного цикла [11].

Не следует забывать, что назначение врачами метафолина как единственного источника фолиевой кислоты решает исключительно проблему гипергомоцистеинемии, в то время как для остальных, не менее важных реакций (синтеза пуринов, превращения серина, глицина, гистидина и пр.) необходим тетрагидрофолат (дважды восстановленная форма фолиевой кислоты). Доступность последнего зависит от скорости синтеза метионина.

Дополнительное поступление тетрагидрофолата обеспечивается дотацией окисленной формы фолиевой кислоты и пищевыми фолатами, что особенно важно именно на этапе планирования и в первом триместре беременности.

Фолаты в клинических рекомендациях «Нормальная беременность»

Прекоцепционная саплементация ФК (0,4–0,8 мг/сут) снижает риск ДНТ; этот вывод подтвержден на уровне международных и национальных рекомендаций (ВОЗ, USPSTF, ACOG)^{1,2} [12]. Кроме профилактики ДНТ, фолаты ассоциируются со снижением частоты преждевременных родов и фетоплацентарной недостаточности, что, вероятно, опосредуется нормализацией гомоцистеина и поддержкой плацентарного ангиогенеза [9]. В российских клинических рекомендациях «Нормальная беременность» (редакции 2023–2025 гг.) базовая саплементация фолиевой кислотой в I триместре и йодом/витамином D на протяжении беременности занимает центральное место [13, 14].

В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «Нормальная беременность» рекомендуется назначить прием фолиевой кислоты пациентке, планирующей беременность (на прегравидарном этапе),

за 2–3 мес. до наступления беременности и на протяжении первых 12 нед. беременности в дозе 400–800 мкг в день с целью снижения риска дефекта нервной трубки. Доза фолиевой кислоты зависит от риска возникновения дефектов нервной трубки. Высокий риск – при наличии дефекта нервной трубки в анамнезе или семейном анамнезе, наличии синдрома мальабсорбции у женщины. Фолиевая кислота может быть назначена как монопрепарат или в составе поливитаминов и поливитаминов в комбинации с минеральными веществами [13].

ФОЛАТЫ КАК РЕГУЛЯТОР ФУНКЦИИ ПЛАЦЕНТЫ В КОНТЕКСТЕ DOHaD

Плацента является центральным звеном концепции Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD), т. е. именно через нее реализуется влияние ранней среды и нутритивного статуса матери на рост и развитие плода. Нарушения плацентарной функции ассоциированы с неблагоприятными акушерскими и перинатальными исходами, а также с повышенным риском хронических заболеваний у потомства в более позднем возрасте [6].

Функция плаценты чувствительна к факторам окружающей среды. Курение и ожирение матери связаны с нарушением плацентарного кровотока и изменениями экспрессии генов, участвующих в регуляции роста плода [1, 2]. Физическая активность до и в начале беременности снижает риск преэклампсии, вероятно, за счет улучшения эндотелиальной функции и перфузии плаценты. Использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) ассоциировано с повышенным риском задержки внутриутробного развития (ЗВУР) и преждевременных родов, что также связано с изменениями в плацентарной морфологии [2].

Фолаты участвуют в регуляции ангиогенеза и метилирования ДНК в плацентарной ткани, влияя на экспрессию генов, ответственных за транспорт питательных веществ и инвазию трофобласта [4]. Адекватное питание в первом триместре и периконцепционный прием фолиевой кислоты ассоциированы с более низким сопротивлением в маточных и пупочных артериях во II–III триместрах беременности. Высокое сопротивление кровотоку на этих сроках связано с повышенным риском преэклампсии и задержки роста плода [1].

В ряде результатов РКИ и опубликованных систематических обзорах продемонстрировано, что добавки микронутриентов, включая фолиевую кислоту, оказывают влияние на ряд плацент-зависимых исходов, таких как преэклампсия, малая масса тела плода для гестационного возраста, преждевременные роды и мертворождение [5]. Помимо этого, в ряде метаанализов дефицит фолатов указан среди факторов питания, достоверно ассоциированных с повышенным риском преэклампсии [6].

Таким образом, фолаты не только критичны для ранних этапов эмбриогенеза, но и играют ключевую роль в поддержании нормальной функции плаценты, снижая риск осложнений беременности и формируя благоприятные долгосрочные исходы у потомства (табл. 1).

¹ World Health Organization. Daily iron and folic acid supplementation during pregnancy. WHO eLENA. 2025. Available at: https://www.who.int/elena/titles/daily_iron_pregnancy/en.

² World Health Organization. Periconceptional folic acid supplementation. WHO eLENA. Available at: https://www.who.int/elena/titles/folate_periconceptional/en.

● **Таблица 1.** Роль фолатов в профилактике перинатальных осложнений

● **Table 1.** The role of folates in the prevention of perinatal complications

Осложнение	Потенциальный механизм	Данные/рекомендации
Дефекты нервной трубки (ДНТ)	Обеспечение метилирования и синтеза нуклеотидов в раннем нейроразвитии	Прекоцепционная ФК 0,4–0,8 мг/сут (КР «Нормальная беременность»)
Преэклампсия	Нормализация уровня гомоцистеина; поддержка эндотелиальной функции/ангиогенеза	Результаты наблюдательных исследований
Преждевременные роды	Поддержка плацентарной перфузии/метаболизма	Обсервационные клинические исследования
Фетоплацентарная недостаточность/ЗРП	Плацентарный ангиогенез и эпигенетическая регуляция	Обзоры

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ФОЛАТОВ: ОТ ПЛАЦЕНТЫ К ДОЛГОСРОЧНЫМ ИСХОДАМ

Эпигенетические модификации, включая метилирование ДНК, являются предложенными механизмами, объясняющими влияние родительского воздействия на развитие плода и здоровье на протяжении всей жизни. Микронутриенты, включая фолат, холин и витамин В12, обеспечивают организм метильными группами для одноуглеродного метаболизма и последующих процессов метилирования ДНК. Изменения, связанные с развитием и гистологической дифференцировкой, сопровождаются изменениями в эпигеноме, в частности метилированием ДНК, а фолаты являются основным компонентом цикла донора метильной группы. Известно, что метилирование ДНК контролирует экспрессию генов в различных классах генов, включая импринтированные гены (многие из которых экспрессируются в мозге), гены на неактивной X-хромосоме, гены зародышевой линии и ретротранспозоны [14].

В то время как метилирование ДНК в пределах промотора или энхансера генов связано с транскрипционной репрессией, при расположении в теле гена (GB) оно может способствовать экспрессии [15]. Метилирование ДНК важно для эмбрионального развития, поскольку эмбрионы мышей с мутациями DNMT не выживают при рождении. Во многих наблюдательных исследованиях также сообщается об изменениях метилирования ДНК генов, участвующих в нарушениях нейроразвития [16].

Данные, полученные преимущественно в ходе исследований на животных, указывают на то, что нарушения в одноуглеродном метаболизме во время беременности могут вызывать длительные изменения метилирования ДНК у потомства [17]. Известным примером, опубликованным в научной литературе, является увеличение метилирования ДНК регулирующего локуса, обусловленное диетой с добавлением метила, которую давали беременным самкам мышей агутти, что приводило к снижению

экспрессии гена агутти у их потомства, что, в свою очередь, приводило к снижению ожирения и изменению окраски шерсти [18]. Установленным является то, что у потомства женщин, которые проводили саплементацию фолиевой кислотой в период прекоцепции, наблюдалось более высокое метилирование IGF2 в крови [19]. Это показывает, что нутритивная поддержка, особенно компонентами одноуглеродного метаболизма, играет решающую роль в раннем эпигенетическом программировании жизни ребенка с потенциальными последствиями для здоровья на протяжении всей жизни [7].

ВЛИЯНИЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА МЕТИЛИРОВАНИЕ, СПЕЦИФИЧНОЕ ДЛЯ ПЛАЦЕНТЫ

Экспериментальные исследования на животных показали, что дефицит фолиевой кислоты у самок мышей приводит к снижению общего уровня метилирования ДНК плаценты, а также к нарушениям транскриптома и метилома, причем пол плода модифицировал спектр затронутых генов [20, 21].

У человека знания о влиянии диеты на плацентарный метилом ограничены, однако изменения метилирования, связанные с другими факторами воздействия на организм матери, изучены шире. Так, использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) ассоциировано со снижением метилирования в областях H19 и MEST и повышенной экспрессией H19 [22]. В исследованиях плацент, полученных после ЭКО/ИКСИ (ART), описаны эпигенетические изменения в генах липидного обмена, включая снижение метилирования с последующей повышенной экспрессией INSIG1 и SREBF1, регулирующих метаболизм холестерина, со снижением уровня метилирования [23]. Психосоциальные факторы также оказывают влияние: материнская депрессия и тревожность ассоциированы с глобальной гипометилацией плаценты и изменением экспрессии стресс-ассоциированных генов [24].

В ряде исследований изучено непосредственное влияние материнской диеты и нутритивной поддержки на плацентарное метилирование. Пренатальный прием мультивитаминов ассоциирован с умеренным снижением метилирования в CpG-сайтах, связанных с путями нейронального развития [25]. Ключевую роль в этом контексте играет фолат: его транспорт в плаценте обеспечивают три механизма – рецептор фолата α (FR α), восстановленный переносчик фолата (RFC) и протон-сопряженный переносчик фолата (PCFT) [26, с. 345–365]. Отмечено, что экспрессия FR α ниже в недоношенных плацентах и коррелирует с гиперметилированием на плодной стороне, что сопровождается изменением соотношения фолата и витамина В12 в пуповинной крови [27]. При задержке внутриутробного развития выявлялось снижение транспорта фолата через RFC в синцитиотрофобластах [28].

Результаты современных исследований подчеркивают, что влияние фолата на плацентарный метилом носит преимущественно локус-специфический характер, затрагивая регуляторные области генов, связанных с ростом,

энергетическим обменом и стресс-ответом (*IGF2/H19*, *RXRA*, *NR3C1*, *LEP*, *MEG3*), а не глобальные уровни метилирования (табл. 2) [7, 8]. Систематический обзор 2024 г. (22 исследования) показал устойчивые ассоциации между показателями одноуглеродного обмена и плацентарным метилированием, подтверждая значение фолатного статуса в программировании плаценты [7].

Результаты проведенных интервенционных исследований усиливают причинно-следственную интерпретацию. В когорте FACT (Folic Acid Clinical Trial) продолжение приема фолиевой кислоты во II–III триместрах ассоциировалось с изменениями метилирования генов, ответственных за неврологическое развитие у потомства, что сопровождалось улучшением когнитивных и психосоциальных показателей [29, 30]. Доступность фолата и S-аденозилметионина (SAM) в период периконцепции также определяет характер плацентарного метилома [8].

Клиническая значимость этих находок заключается в том, что плацентарный эпигеном тесно связан с осложнениями беременности (преэклампсия, задержка роста плода). Систематические обзоры последних лет подчеркивают важность мониторинга обеспеченности нутриентами, необходимыми для одноуглеродного обмена, как потенциальной профилактики неблагоприятных исходов беременности [31, 32]. При этом неблагоприятные факторы окружающей среды (фталаты, фенолы, тяжелые металлы) способны модифицировать плацентарное метилирование, а адекватный фолатный статус рассматривается как возможный защитный модератор этих эффектов [33].

ФОЛАТЫ И КОГНИТИВНЫЕ ИСХОДЫ У ПОТОМСТВА

Концепция Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) подчеркивает значимость нутритивного статуса матери в формировании долгосрочного здоровья ребенка. Одним из наиболее убедительных примеров является влияние фолатов на когнитивные и психосоциальные исходы.

Рандомизированное исследование FASSTT продемонстрировало, что продолжение приема фолиевой кислоты (400 мкг/сут) во II–III триместрах беременности улучшает когнитивные и психосоциальные показатели детей вплоть до 11 лет [33]. Эпигенетический анализ пуповинной крови выявил изменения метилирования в генах, отвечающих за формирование и развитие ЦНС (*CES1*, *PRKAR1B*, *HEATR2*, *PDE4C*), коррелирующие с транскрипционной активностью [34].

Профили метилирования в пуповинной крови хорошо коррелировали с эпигенетическими паттернами в мозге плода на поздних сроках беременности, что подчеркивает биологическую достоверность полученных данных. Эти результаты демонстрируют измеримые эпигенетические различия в нейрональных генах, отвечающих за регуляцию транскрипции, и согласуются с улучшением когнитивных и психосоциальных показателей у потомства [34, 35]. Современные когортные данные расширяют эти выводы. В исследовании J ECS (Япония, 2023 г.) дети матерей, начавших прием ФК до беременности или в первые 12 нед.,

• **Таблица 2.** Эпигенетические мишени, ассоциированные с фолатным статусом

• **Table 2.** Epigenetic targets associated with folate status

Лocus/ген	Тип изменения	Потенциальная клиническая связь
IGF2/H19	Дифференциальное метилирование регуляторных областей	Рост плода, задержка развития плода
NR3C1 (глюкокортикоидный рецептор)	Метилирование промотора	Регуляция стресс-ответа, риск преждевременных родов и преэклампсии
RXRA, LEP	Лocus-специфические изменения DNAm	Метаболизм, плацентарная функция
ZFP57/импринтинг-регионы	Изменение DNAm при интервенции ФК	Передача эпигенетических меток потомству

имели статистически значимо более высокие языково-социальные и когнитивные показатели в возрасте 4 лет по сравнению с детьми женщин, не использовавших фолиевую кислоту [36]. В канадской когорте MIREC (2024) было показано, что при воздействии свинца во время беременности (определялось по уровням свинца в крови беременной женщины) адекватный уровень фолата в плазме/эритроцитах матери или прием ≥ 400 мкг/сут ФК снижал риск расстройств аутистического спектра у детей в возрасте 3–4 лет, особенно у детей – носителей определенных вариантов гена *MTHFR* (например, *C677T*), т. к. у них выше потребность в фолате для метилирования [37]. Наконец, в обзорах 2025 г. подчеркивается, что периконцепционная (\approx за 3 мес. до беременности + I триместр) и пролонгированная (в течение всей беременности) саплементация ФК играет защитную роль в отношении риска нейropsychиатрических расстройств у потомства, включая депрессию и расстройства аутистического спектра [29].

Таким образом, адекватное обеспечение фолатами в течение всей беременности не только снижает риск врожденных пороков развития, но и оказывает долгосрочное нейропротективное влияние, реализующееся через эпигенетические механизмы, оптимизацию нейротрансмиссивных систем и снижение чувствительности к неблагоприятным факторам окружающей среды.

ФОЛАТЫ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ДЕПРЕССИЯ: МЕХАНИЗМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Перинатальная депрессия (ПНД) встречается у 10–20% женщин, а в отдельных группах риска (низкий социально-экономический статус, соматическая коморбидность, генетическая предрасположенность) – до 25% случаев [38, 39]. Депрессия приводит к повышенному риску осложненного течения беременности, нарушениям формирования материнско-детской привязанности, задержке когнитивного развития ребенка и увеличению вероятности послеродовых аффективных расстройств [40]. В большом количестве исследований показано, что депрессия

может быть ассоциирована с дефицитом фолиевой кислоты. Установлена взаимосвязь между дефицитом фолиевой кислоты и повышенным риском депрессии, более тяжелыми симптомами депрессии, более продолжительными эпизодами депрессии, повышенным риском рецидива симптомов депрессии и неудовлетворительным ответом на фармакотерапию антидепрессантами.

Фолаты занимают центральное место в одноуглеродном обмене и участвуют в нескольких патогенетических каскадах, связанных с ПНД (перинатальной депрессией):

Моноаминовая гипотеза. L-метилфолат является коферментом синтеза тетрагидробиоптерина (BH4), необходимого для активации ферментов триптофангидроксилазы и тирозингидроксилазы. Недостаток этого соединения критичен для образования серотонина, дофамина и норадреналина, уровень которых снижен при депрессии [41, 42].

Эпигенетическая регуляция. Фолаты обеспечивают метилирование промоторных областей генов, включая *NR3C1* (кодирует рецептор глюкокортикоидов). Гипометилирование этих участков ассоциировано с гиперактивностью оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» (HPA) и повышенной стресс-реактивностью у женщин с ПНД [43].

Гомоцистеиновая гипотеза. Дефицит фолатов приводит к гипергомоцистеинемии, вызывающей эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс и нейротоксичность за счет активации NMDA-рецепторов [44]. Дефицит фолиевой кислоты в сочетании с другими факторами, такими как прием лекарств и генетическая предрасположенность, может способствовать гипергомоцистеинемии. Этот метаболический дисбаланс может нарушить цикл метилирования, что приводит к снижению уровня S-аденозилметионина (SAMe) и повышению уровня S-аденозилгомоцистеина (SAH). Одним из последствий повышенного уровня гомоцистеина и снижения уровня SAMe является активация рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), которые играют роль в возбуждающей нейротрансмиссии. Чрезмерная активация рецепторов NMDA может нарушить тонкий баланс нейротрансмиттерных систем, способствуя нейрональной эксайтотоксичности и окислительному стрессу. Нарушенная функция эндотелия и повышенная продукция активных форм кислорода (ROS), связанные с гипергомоцистеинемией, также могут оказывать негативное воздействие на состояние сосудов. Дисфункция эндотелия может нарушить кровоток и доставку питательных веществ в мозг, что еще больше усугубляет повреждение нейронов и приводит к проявлению клинических симптомов дисфории.

Воспалительная гипотеза. У женщин с ПНД часто выявляют повышенный уровень провоспалительных цитокинов, включая IL-6. Фолаты обладают противовоспалительными свойствами и снижают концентрацию IL-6, что способствует восстановлению синтеза моноаминов [45].

Нейротрофическая гипотеза. Фолаты повышают экспрессию мозгового нейротрофического фактора (BDNF), дефицит которого связан с тяжелым течением депрессии и неудовлетворительным ответом на лечение [46].

Исследования продемонстрировали решающую роль 5-HT, дофамина и норадреналина в работе мозга, когнитивных способностях, мотивации, самоконтроле и реакции на стресс. Уровень этих нейротрансмиттеров снижен в гипоталамусе у пациентов с депрессией. Многочисленные клинические исследования предоставили доказательства наличия потенциальной связи между дефицитом фолиевой кислоты и депрессией: дефицит фолиевой кислоты связан с повышенным риском развития депрессии, а также с более тяжелыми симптомами депрессии, более длительными эпизодами депрессии и повышенной вероятностью рецидива симптомов депрессии. Основная нейробиологическая теория, лежащая в основе патогенеза большого депрессивного расстройства, подтверждает значимое участие моноаминовых нейротрансмиттеров, таких как серотонин (5HT), норадреналин (NE) и дофамин (DA). Нейротрансмиттеры действуют в определенных нейронных сетях в мозге, которые играют роль в развитии депрессивных состояний. Тетрагидробиоптерин (BH4) является еще одним важным кофактором, участвующим в синтезе нейротрансмиттеров. BH4 необходим для синтеза нескольких нейротрансмиттеров, включая 5HT, DA и оксид азота. Фолаты участвуют в синтезе BH4, способствуя регенерации BH4 из его окисленной формы. Низкий уровень фолата может привести к снижению уровня DA, NE и 5HT, тем самым формируя нейрхимическую восприимчивость к депрессии.

Клинические данные. Многочисленные наблюдательные исследования показали, что низкий уровень фолатов в плазме и эритроцитах ассоциирован с повышенным риском депрессивных расстройств, включая ПНД [41–43]. Метаанализы последних лет (2023–2024 гг.) подтвердили, что фолатная саплементация достоверно снижает выраженность симптомов депрессии. Наибольший эффект наблюдается при длительности приема ≥ 10 нед. и использовании L-метилфолата в составе адьювантной терапии [42, 47].

Натуралистические исследования подтвердили, что L-метилфолат эффективен у женщин с резистентной депрессией, включая ПНД, и хорошо переносится, что особенно важно для минимизации лекарственной нагрузки в перинатальном периоде [48, 49].

Персонализированная нутритивная психиатрия

Полиморфизмы гена *MTHFR* (например, C677T) снижают эффективность превращения фолиевой кислоты в активный L-метилфолат и повышают риск депрессивных расстройств [50]. У таких женщин применение L-метилфолата вместо синтетической ФК может быть более обоснованным. Мониторинг уровня фолатов в эритроцитах, гомоцистеина и витамина B12 позволяет индивидуализировать микронутриентную поддержку.

Исследования 2025 г. подчеркивают перспективность использования эпигенетических биомаркеров (метилирование *NR3C1*, уровни BDNF, IL-6) для прогнозирования риска ПНД и персонализации нутритивной поддержки [51]. Включение фолатов в комплексную профилактическую стратегию (вместе с витамином D, омега-3 ПНЖК,

пробиотиками) рассматривается как часть системной нутритивной психиатрии.

Следует подчеркнуть, что нейрометаболические механизмы в психиатрии, и в частности при перинатальной депрессии, остаются перспективными, но пока недостаточно изученным направлением. Традиционный акцент на поиске новых психотропных препаратов постепенно смещается в сторону комплексной оценки одноуглеродного метаболизма, который тесно связан с синтезом нейромедиаторов и эпигенетической регуляцией.

Фолиевая кислота и ее активная форма L-метилфолат представляют собой многообещающие интервенции. Соединения демонстрируют эффективность как в виде адъювантной терапии к антидепрессантам, так и потенциально в режиме монотерапии у отдельных пациентов. Преимущества связаны с хорошей переносимостью, безопасностью в перинатальном периоде и возможностью снизить лекарственную нагрузку на организм женщины.

Особого внимания заслуживает интеграция фолатной терапии с современными направлениями биологической психиатрии, такими как модуляция NMDA-рецепторов, противовоспалительные подходы и исследование оси «кишечник – мозг». Персонализированная медицина, основанная на генетическом тестировании (например, полиморфизмы *MTHFR*) и мониторинге биомаркеров (гомоцистеин, SAM, уровень фолатов и B12), может повысить эффективность терапии и улучшить прогноз (табл. 3) [51].

Натуралистические и клинические исследования показывают, что L-метилфолат эффективен в резистентных случаях депрессии, включая перинатальную, и может рассматриваться как перспективное дополнение к стандартным методам лечения. Параллельно обсуждается комбинированная нутритивная поддержка (витамин D, омега-3 ПНЖК), однако именно фолат занимает центральное место в рамках одноуглеродного метаболизма. Широкое клиническое применение фолатов в психиатрии позволит не только расширить терапевтический арсенал, но и приблизиться к реализации принципов системной и персонализированной психиатрии [52].

БИОМАРКЕРЫ МОНИТОРИНГА И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД

Персонализация саплементации фолатами целесообразна при наличии факторов риска (MTHFR-полиморфизмы, гипергомоцистеинемия, ограничительные диеты, заболевания ЖКТ). Мониторинг биомаркеров позволяет оценивать обеспеченность и оптимизировать дозы/формы фолата.

● **Таблица 3.** Ключевые биомаркеры фолатного статуса
● **Table 3.** Key biomarkers for assessing folate status

Биомаркер	Клиническое значение	Референс/целевой диапазон
Фолат плазмы	Отражает недавнее потребление	>10 нг/мл (=>22,6 нмоль/л)
Фолат эритроцитов	Долгосрочная обеспеченность (3–4 мес.)	>400 нг/мл (=>906 нмоль/л)
Гомоцистеин	Повышение при дефиците фолата/B12; ассоциации с преэклампсией/ССЗ	<10–12 мкмоль/л
B12 (сыворотка, голотранскобаламин)	Дифференциация дефицита B12 vs. фолаты	В пределах референсных значений
MTHFR (C677T/A1298C)	Сниженная эффективность превращения ФК → 5-ТГФ	Генетический тест (при показаниях)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фолиевая кислота важна для модуляции одноуглеродного метаболизма и метилирования ДНК. Дефицит фолиевой кислоты во время беременности связан с повышенным риском неблагоприятных исходов для здоровья. Ключевую роль в развитии плода играет плацента. Поскольку метилирование ДНК плаценты играет определяющую роль в развитии как плаценты, так и плода, изучение роли фолиевой кислоты в поддержании функции плаценты и степени модуляции метилирования ДНК в плаценте может иметь важное значение для понимания влияния потребления фолиевой кислоты на течение беременности и исходы для здоровья.

Фолаты – ключевой модуль одноуглеродного обмена, определяющий эпигенетический ландшафт плаценты и раннего развития плода. Нарастающий массив данных подтверждает локус-специфическое влияние фолатного статуса на метилирование генов роста и стресс-оси, а также клинические преимущества периконцепционной и ранней гестационной саплементации для профилактики ДНТ и, вероятно, снижения риска ряда акушерских осложнений. В контексте психического здоровья фолат демонстрирует адъювантную эффективность в уменьшении симптомов депрессии. Персонализированный подход к пациенткам с учетом биомаркеров (фолат эритроцитов, гомоцистеин, B12) и генетических особенностей (MTHFR) является перспективным и существенно повышает безопасность и результативность нутритивной поддержки.



Поступила / Received 28.08.2025
Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2025
Принята в печать / Accepted 25.09.2025

Список литературы / References

- Путинцева АВ, Ших ЕВ. Ассоциация полиморфизма генов ферментов фолатного цикла и риска развития осложнений беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023;22(2):28–32. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2023-2-28-32>.
- Putintseva AV, Shikh EV. Association of genetic polymorphisms of folate cycle enzymes with risk of pregnancy complications. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2023;22(2):28–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2023-2-28-32>.
- Barry MJ, Nicholson WK, Silverstein M, Chelmos D, Coker TR, Davis EM et al. Folic Acid Supplementation to Prevent Neural Tube Defects: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA*. 2023;330(5):454–459. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.12876>.

3. Балашова МС, Никитин ИА, Орлова ОЮ, Муталлибзода Ш, Ширяева ММ, Семейкина ВИ, Жученко НА. Потребление фолатов: обзор литературы и результаты анкетирования с помощью адаптированного опросника Food Frequency Questionnaire. *Вопросы диетологии*. 2023;13(1):21–29. <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-1-21-29>.
4. Balashova MS, Nikitin IA, Orlova OYu, Mutallibzoda Sh, Shiryayeva MM, Semeykina VI, Zhuchenko NA. Folate intake: literature review and results of an adapted Food Frequency Questionnaire. *Nutrition*. 2023;13(1):21–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-1-21-29>.
5. Ших ЕВ, Махова АА. Вопросы выбора формы фолата для коррекции фолатного статуса. *Акушерство и гинекология*. 2018;(8):33–40. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.33-40>.
6. Shikh EV, Makhova AA. Problems in the choice of a folate formulation for correction of folate status. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(8):33–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.33-40>.
7. Konwar Ch, Del Gobbo G, Yuan V, Robinson WP. Considerations when processing and interpreting genomics data of the placenta. *Placenta*. 2019;84:57–62. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.01.006>.
8. Bianco-Miotto T, Craig JM, Gasser YP, van Dijk SJ, Ozanne SE. Epigenetics and DOHaD: from basics to birth and beyond. *J Dev Orig Health Dis*. 2017;8(5):513–519. <https://doi.org/10.1017/S2040174417000733>.
9. van Vliet MM, Schoenmakers S, Gribnau J, Steegers-Theunissen RPM. The one-carbon metabolism as an underlying pathway for placental DNA methylation – a systematic review. *Epigenetics*. 2024;19(1):2318516. <https://doi.org/10.1080/15592294.2024.2318516>.
10. van Otterdijk SD, Klett M, Boerries M, Michels KB. The impact of pre-pregnancy folic acid intake on placental DNA methylation in a fortified cohort. *FASEB J*. 2023;37(1):e22698. <https://doi.org/10.1096/fj.202200476RR>.
11. Ших ЕВ, Махова АА. Эндемичность территории по дефициту микронутриентов как критерий формирования состава базового витаминно-минерального комплекса для периконцепционного периода. *Акушерство и гинекология*. 2018;(10):25–32. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.25-32>.
12. Shikh EV, Makhova AA. The endemicity of an area in terms of micronutrient deficiencies as a criterion for compounding a basic vitamin-mineral complex for the periconceptional period. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(10):25–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.25-32>.
13. Ших ЕВ, Махова АА. Ключевые микронутриенты репродуктивного периода – фолаты и докозагексаеновая омега-3 полиненасыщенная кислота – в профилактике перинатальной депрессии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(2):78–84. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-2-78-84>.
14. Shikh EV, Makhova AA. Key micronutrients of the reproductive period – folates and docosahexaenoic omega-3 polyunsaturated acid – in prevention of perinatal depression. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(2):78–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-2-78-84>.
15. Михайлюкова ВА. Идеальный фолат: миф или реальность? *Доктор.Ру*. 2020;19(8):55–60. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-8-55-60>.
16. Mikhailuykova VA. An Ideal Folate: Myth or Reality? *Doctor.Ru*. 2020;19(8):55–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-8-55-60>.
17. АСОГ Committee Opinion No. 762: Prepregnancy Counseling. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):e78–e89. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003013>.
18. Долгушина НВ, Шамаков РГ, Баранов ИИ, Баев ОР, Павлович СВ, Прялухин ИА и др. *Нормальная беременность: клинические рекомендации*. 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/288_2.
19. Smith ZD, Meissner A. DNA methylation: roles in mammalian development. *Nat Rev Genet*. 2013;14(3):204–220. <https://doi.org/10.1038/nrg3354>.
20. Greenberg MVC, Bourc'his D. The diverse roles of DNA methylation in mammalian development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20(10):590–607. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0159-6>.
21. McKee SE, Zhang S, Chen L, Rabinowitz JD, Reyes TM. Perinatal high fat diet and early life methyl donor supplementation alter one carbon metabolism and DNA methylation in the brain. *J Neurochem*. 2018;145(5):362–373. <https://doi.org/10.1111/jnc.14319>.
22. Korsmo HW, Jiang X. One carbon metabolism and early development: a diet-dependent destiny. *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(8):579–593. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.05.011>.
23. Cooney CA, Dave AA, Wolff GL. Maternal methyl supplements in mice affect epigenetic variation and DNA methylation of offspring. *J Nutr*. 2002;132(Suppl. 8):2393S–2400S. <https://doi.org/10.1093/jn/132.8.2393S>.
24. Steegers-Theunissen RP, Obermann-Borst SA, Kremer D, Lindemans J, Siebel C, Steegers EA et al. Periconceptional maternal folic acid use of 400 microg per day is related to increased methylation of the IGF2 gene in the very young child. *PLoS ONE*. 2009;4(11):e7845. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007845>.
25. Mahajan A, Sapehia D, Thakur S, Mohanraj PS, Bagga R, Kaur J. Effect of imbalance in folate and vitamin B12 in maternal/parental diet on global methylation and regulatory miRNAs. *Sci Rep*. 2019;9(1):17602. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54070-9>.
26. Gabory A, Ferry L, Fajardy I, Jouneau L, Gothié JD, Vigé A et al. Maternal diets trigger sex-specific divergent trajectories of gene expression and epigenetic systems in mouse placenta. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e47986. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047986>.
27. Nelissen EC, Dumoulin JC, Daunay A, Evers JL, Tost J, van Montfort AP. Placentas from pregnancies conceived by IVF/ICSI have a reduced DNA methylation level at the H19 and MEST differentially methylated regions. *Hum Reprod*. 2013;28(4):1117–1126. <https://doi.org/10.1093/humrep/des459>.
28. Lou H, Le F, Zheng Y, Li L, Wang L, Wang N et al. Assisted reproductive technologies impair the expression and methylation of insulin-induced gene 1 and sterol regulatory element-binding factor 1 in the fetus and placenta. *Fertil Steril*. 2014;101(4):974–980. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.034>.
29. Chen J, Li Q, Rialdi A, Mystal E, Ly J, Finik J et al. Influences of Maternal Stress during Pregnancy on the Epi/genome: Comparison of Placenta and Umbilical Cord Blood. *J Depress Anxiety*. 2014;3(2):152. <https://doi.org/10.4172/2167-1044.1000152>.
30. Dou JF, Middleton LYM, Zhu Y, Benke KS, Feinberg JJ, Croen LA et al. Prenatal vitamin intake in first month of pregnancy and DNA methylation in cord blood and placenta in two prospective cohorts. *Epigenetics Chromatin*. 2022;15(1):28. <https://doi.org/10.1186/s13072-022-00460-9>.
31. Castaño-Moreno R, Piñuñeri ER, Peñailillo R, Casanello P, Llanos M, Ronco AM. Chapter 18 – Folate transport in placentas. In: Patel VB (ed). *Molecular Nutrition: Vitamins*. Academic Press; 2020; pp. 345–365. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811907-5.00009-9>.
32. Piñuñeri R, Castaño-Moreno E, Llanos MN, Ronco AM. Epigenetic regulation of folate receptor- α (FOLR1) in human placenta of preterm newborns. *Placenta*. 2020;94:20–25. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.03.009>.
33. Chen YY, Gupta MB, Grattner R, Powell TL, Jansson T. Down-regulation of placental folate transporters in intrauterine growth restriction. *J Nutr Biochem*. 2018;59:136–141. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.06.003>.
34. Ondičová M, Irwin RE, Thursby SJ, Hilman L, Caffrey A, Cassidy T et al. Folic acid intervention during pregnancy alters DNA methylation, affecting neural target genes through two distinct mechanisms. *Clin Epigenetics*. 2022;14(1):63. <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01282-y>.
35. Caffrey A, Irwin RE, McNulty H, Strain JJ, Lees-Murdock DJ, McNulty BA et al. Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(4):566–575. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqx069>.
36. Saintry R, Silver MJ, Prentice AM, Monk D. The influence of early environment and micronutrient availability on developmental epigenetic programming: lessons from the placenta. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1212199. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1212199>.
37. Basak S, Mallick R, Navya Sree B, Duttaray AK. Placental Epigenome Impacts Fetal Development: Effects of Maternal Nutrients and Gut Microbiota. *Nutrients*. 2024;16(12):1860. <https://doi.org/10.3390/nu16121860>.
38. Jedynek P, Siroux V, Broséus L, Tost J, Busato F, Gabet S et al. Epigenetic footprints: Investigating placental DNA methylation in the context of prenatal exposure to phenols and phthalates. *Environ Int*. 2024;189:108763. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108763>.
39. Caffrey A, Irwin RE, McNulty H, Strain JJ, Lees-Murdock DJ, McNulty BA et al. Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(4):566–575. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqx069>.
40. Ondičová M, Irwin RE, Thursby SJ, Hilman L, Caffrey A, Cassidy T et al. Folic acid intervention during pregnancy alters DNA methylation, affecting neural target genes through two distinct mechanisms. *Clin Epigenet*. 2022;14(1):63. <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01282-y>.
41. Nishigori H, Nishigori T, Obara T, Suzuki T, Mori M, Imaizumi K et al. Prenatal folic acid supplement/dietary folate and cognitive development in 4-year-old offspring from the Japan Environment and Children's Study. *Sci Rep*. 2023;13(1):9541. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-56484-8>.
42. Alampy JD, Lanphear BP, MacFarlane AJ, Oulhote Y, Braun JM, Muckle G et al. Combined Exposure to Folate and Lead during Pregnancy and Autistic-Like Behaviors among Canadian Children from the MIREC Pregnancy and Birth Cohort. *Environ Health Perspect*. 2024;132(10):107003. <https://doi.org/10.1289/EHP14479>.
43. Woody CA, Ferrari AJ, Siskind DJ, Whiteford HA, Harris MG. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *J Affect Disord*. 2017;219:86–92. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.003>.
44. Shorey S, Chee CYI, Ng ED, Chan YH, Tam WWS, Chong YS. Prevalence and incidence of postpartum depression among healthy mothers: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2018;104:235–248. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.001>.
45. Shidhaye P, Giri P. Maternal depression: a hidden burden in developing countries. *Ann Health Sci Res*. 2014;4(4):463–465. <https://doi.org/10.4103/2141-9248.139268>.
46. Mischoulon D, Raab NF. The role of folate in depression and dementia. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(10):28–33. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17900207>.
47. Farah A. The Role of L-methylfolate in Depressive Disorders. *CNS Drugs*. 2009;14(2):2–7. <https://doi.org/10.1017/S1099285100003473>.
48. Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, Grunau R, Misri S, Devlin AM. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human

- glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*. 2008;3(2):97–106. <https://doi.org/10.4161/epi.3.2.6034>.
44. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol*. 2006;5(11):949–960. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70598-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70598-1).
 45. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446–457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>.
 46. Liu JJ, Wei YB, Hawi Z, Cummins T, Tong J, Johnson B et al. The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2015;20(3):289–297. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.183>.
 47. Bender A, Hagan KE, Kingston N. The association of folate and depression: A meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2017;95:9–18. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.07.019>.
 48. Gao S, Khalid A, Amini-Salehi E, Radkhan N, Jamilian P, Badpeyma M, Zarezadeh M. Folate supplementation as a beneficial add-on treatment in relieving depressive symptoms: A meta-analysis of meta-analyses. *Food Sci Nutr*. 2024;12(6):3806–3818. <https://doi.org/10.1002/fsn3.4073>.
 49. Liwinski T, Lang UE. Folate and Its Significance in Depressive Disorders and Suicidality: A Comprehensive Narrative Review. *Nutrients*. 2023;15(17):3859. <https://doi.org/10.3390/nu15173859>.
 50. Jiang W, Xu J, LU X-J, Sun Ya. Association between MTHFR C677T polymorphism and depression: a meta-analysis in the Chinese population. *Psychol Health Med*. 2016;21(6):675–685. <https://doi.org/10.1080/13548506.2015.1120327>.
 51. Hecker J, Leiton R, Parker RW. Adverse Effects of Excessive Folic Acid Consumption and Its Implications for Individuals With the Methylene tetrahydrofolate Reductase C677T Genotype. *Cureus*. 2025;17(2):e79374. <https://doi.org/10.7759/cureus.793752>.
 52. Немыкина ИС, Ткачук АС, Попова ПВ. Генетика и эпигенетика гестационного сахарного диабета. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2023;3(6):21–28. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-6-21-28>. Nemykina IS, Tkachuk AS, Popova PV. Genetics and epigenetics of gestational diabetes mellitus. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2023;3(6):21–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-6-21-28>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; shikh_e_v@staff.sechenov.ru

Махова Анна Александровна, д.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; makhova_a_a@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Evgenia V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; shikh_e_v@staff.sechenov.ru

Anna A. Makhova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; makhova_a_a@staff.sechenov.ru