

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2025 • том 19 • № 4

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2025 Vol. 19 No 4

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-4.ru.



Значение дефицита железа и профилактики дефицита фолиевой кислоты при планировании беременности

В.С. Куваев¹, В.В. Казенасhev², О.С. Деревянко³, А.Л. Тихомиров²,
Л.Р. Гараева⁴, Н.Л. Давыденко⁵, М.В. Мамина², К.В. Ляпина⁴, Н.В. Руруа⁵

¹«Клиника Фомина»; Россия, 127006 Москва, Долгоруковская ул., д.17, стр.1;

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 127006 Москва, Долгоруковская ул., д. 4;

³«Клиника Фомина»; Россия, 119192 Москва, Мичуринский проспект, 15А;

⁴ГБУЗ Московской области «Жуковская областная клиническая больница»;
Россия, 140181 Московская область, Жуковский, ул. Фрунзе, д. 1;

⁵ЧУЗ «Центральная клиническая больница "РЖД-Медицина"»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 84

Для контактов: Виктор Викторович Казенасhev, e-mail: vkzenashev@mail.ru

Резюме

Собрана и систематизирована опубликованная за последнее десятилетие информация по применению препаратов железа. Актуализирована потребность в длительном приеме препаратов железа и необходимость комплаентности пациенток. Сформулированы основные требования, предъявляемые к препаратам железа на сегодняшний день, а также акцентированы преимущества комбинаций органических солей железа с фолиевой кислотой в качестве наиболее оптимального и современного подхода к профилактике и лечению железодефицитных состояний при беременности.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, фолиевая кислота, фумарат железа, ферроптоз, оксидативный стресс, беременность, фолаты, железо

Для цитирования: Куваев В.С., Казенасhev В.В., Деревянко О.С., Тихомиров А.Л., Гараева Л.Р., Давыденко Н.Л., Мамина М.В., Ляпина К.В., Руруа Н.В. Значение дефицита железа и профилактики дефицита фолиевой кислоты при планировании беременности. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;19(4):561–573. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.672>.

The importance of iron deficiency and folic acid deficiency prevention upon pregnancy planning

Vadim S. Kuvaev¹, Victor V. Kazenashev², Olga S. Derevyanko³, Alexander L. Tikhomirov², Lilia R. Garaeva⁴,
Natalya L. Davydenko⁵, Maria V. Maminova², Kristina V. Lyapina⁴, Nana V. Rurua⁵

¹Fomin Clinic; 17 bldg. 1, Dolgorukovskaya Str., Moscow 127006, Russia;

²Russian University of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Dolgorukovskaya Str., Moscow 127006, Russia;

³Fomin Clinic; 15A Michurinsky Prospekt, 119192 Moscow, Russia;

⁴Zhukovsky Regional Clinical Hospital; 1 Frunze Str., Zhukovsky, Moscow Region 140180, Russia;

⁵Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine"; 84 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Corresponding author: Victor V. Kazenashev, e-mail: vkzenashev@mail.ru

Abstract

Information published over the last decade on using iron supplements has been collected and systematized. The need for long-term iron supplementation and patient compliance has been updated and emphasized. The main requirements for current iron supplements today have been formulated, and the advantages of combining organic iron salts with folic acid as the most optimal and contemporary approach to the prevention and treatment of iron deficiency during pregnancy have been emphasized.

Keywords: iron deficiency anemia, folic acid, iron fumarate, ferroptosis, oxidative stress, pregnancy, folates, iron

For citation: Kuvaev V.S., Kazenashev V.V., Derevyanko O.S., Tikhomirov A.L., Garaeva L.R., Davydenko N.L., Maminova M.V., Lyapina K.V., Rurua N.V. The importance of iron deficiency and folic acid deficiency prevention upon pregnancy planning. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;19(4):561–573. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.672>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ В настоящий момент в мире все еще широко распространен дефицит железа. Особо важное значение поддержание нормального метаболизма железа и фолиевой кислоты приобретает в период беременности.

Что нового дает статья?

- ▶ Обоснована с научной точки зрения терапия комбинированными препаратами железа и фолиевой кислоты, преимущество небольших доз и препаратов пролонгированного высвобождения. Это позволяет снизить риски побочных эффектов, развитие ферроптоза и нежелательных явлений от свободнорадикального окисления.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Распространение терапии комбинированными препаратами железа и фолиевой кислоты, назначаемых при планировании и в течение беременности, позволит снизить частоту развития железодефицитной анемии, риски развития дефектов нервной трубки плода и, как следствие, риски неблагоприятных исходов для матери и плода.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Iron deficiency remains common worldwide. Maintaining normal iron and folic acid metabolism becomes of special importance during pregnancy.

What are the new findings?

- ▶ The convenience of combined therapy with iron and folic acid was scientifically justified, additionally showing the advantage of small-dose and prolonged-release preparations. This allows to reduce the risks of side effects such as development of ferroptosis and other undesirable phenomena due to reactive oxygen species.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The use of combined iron and folic acid supplements during pregnancy planning and throughout pregnancy can reduce the incidence of iron deficiency anemia, the risk of neural tube defects in the fetus that results in decreased risks of adverse outcomes for both the mother and the fetus.

Введение / Introduction

Оптимальный баланс микро- и макроэлементов является неотъемлемой частью женского здоровья и особенно важной составляющей физиологического протекания беременности [1]. В настоящий момент Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) ставит целью снизить к концу 2025 г. число детей, рожденных с низкой массой тела [2]. Разработанная стратегия достижения цели включает в себя многокомпонентную схему, одним из ключевых составляющих которой является улучшение нутритивного статуса матери в период беременности, что во многом определяет не только здоровье самой пациентки и развитие плода, но также и перинатальные исходы [2].

Нутритивный статус женщины – это система, которая находится в постоянном динамическом равновесии между расходом микро- и макроэлементов на обеспечение протекания физиологических процессов и их биодоступностью в потребляемой пище [3]. Последняя находится под влиянием многих факторов: физиоло-

гических, географических, культурных, экологических, генетических и этнических [3]. Роль микроэлементов, в том числе железа, в организме человека сложно переоценить. Оно обеспечивает течение важнейших биохимических реакций в качестве кофермента, формирует противовоспалительную защиту, а также принимает участие в синтезе белка и регуляции экспрессии генов [4]. Во время беременности уровень железа в сыворотке крови женщины может подвергаться значительным колебаниям, однако не должен длительно находиться за пределами референсных значений, ведь его избыток может приводить к усилению окислительного стресса и развитию гемосидероза, в то время как недостаточность способствует прогрессированию железодефицитной анемии (ЖДА), преэклампсии (ПЭ) и, как следствие, патологиям фетоплацентарного комплекса, рождению детей с низкой массой тела и врожденными аномалиями [4]. Согласно мировой статистике, именно недостаток железа является самой часто встречающейся нутритивной недостаточностью в мире, наиболее распространенной среди беремен-

ных, грудных детей и детей раннего возраста, что обусловлено значительным преобладанием расхода железа над его поступлением в данные периоды жизни [5].

По данным международных исследований, дети, подростки и женщины наиболее уязвимы к анемии. Чаще всего от анемии страдают дети и подростки на фоне активного роста, а также женщины в связи с менструальным циклом и беременностью [6–8]: дети младше 5 лет (41,7 %), беременные (40,1 %), женщины в возрасте 15–49 лет (32,5 %) [9].

Согласно официальным статистическим данным, около 40 % женщин по всему миру сталкиваются с диагнозом анемии во время беременности, и ведущей причиной патологического состояния признан дефицит железа и фолиевой кислоты (витамина В₉) [9, 10]. Последняя не только играет важную роль в обеспечении процессов формирования нервной трубки плода, но также является основополагающим элементом роста в эмбриональной и фетальной стадиях, неотъемлемой частью системы материнского кроветворения, что определяет дальнейшее полноценное развитие адаптационных систем новорожденного [10, 11]. Поэтому прием фолиевой кислоты (изолированно или наряду с другими витаминами группы В) рекомендуется на этапах как прегравидарной подготовки, так и на ранних сроках гестации [11]. Доказано, что снижение содержания железа и фолиевой кислоты во время беременности ассоциировано не только с анемией, но также с риском геморрагических заболеваний и пороков развития плода [12]. В условиях алиментарного недостатка железа у матери, который неминуемо развивается в связи с увеличивающимися вдвое потребностями в данном микроэлементе [11], развивается состояние, которое четко коррелирует с неблагоприятными исходами акушерских кровотечений, возрастающей частотой преждевременного разрыва плодных оболочек, быстрым истощением физических сил женщины в родах, а также увеличением материнской смертности [13]. Исследования роли эпигенетических изменений в организме формирующегося плода с применением так называемых «омиксных» технологий способствовали открытию вклада недостаточности фолиевой кислоты в программирование хронических заболеваний у ребенка [14].

В идеале дефицит питательных микронутриентов следует купировать еще на этапе прегравидарной подготовки. Именно поэтому разумным подходом является введение в рацион женщин, имеющих ближайшие репродуктивные планы, комплекса биологически активных добавок с последующим продолжением их применения во время наступившей беременности с целью профилактики возникновения дефицита микро- и макроэлементов [14]. Данный подход целесообразен, в первую очередь, потому что истощенные запасы железа у матери в период беременности достаточно трудно купировать, а также в связи с тем, что фолиевая

кислота имеет критически важное значение на ранних сроках гестации (21–26 дней) [14].

Основные понятия / Basic concepts

Выделяют несколько стадий железодефицита:

- предлатентный дефицит железа, характеризующийся снижением запасов железа без изменения ключевых показателей гемопозза;

- латентный дефицит железа (ЛДЖ), определяемый как полное истощение депо микроэлемента в организме без проявлений признаков анемизации как клинически, так и в лабораторных показателях красной крови. В настоящее время доказано, что длительно существующий ЛДЖ даже без перехода в стадию анемии достоверно ассоциирован с повышенным риском смертности пациентов любого возраста [15];

- манифестная ЖДА – приобретенное заболевание, характеризующееся снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и тканевых депо, клинически проявляющееся характерными синдромами (анемическим, сидеропеническим, гематологическим), с нарушением процессов синтеза гема и образования гемоглобина, и как следствие, развитием гипохромии эритроцитов и трофических расстройств в тканях в результате циркуляторной гипоксии [16].

Рутинно обследовать на дефицит железа имеет смысл пациентов, относящихся к группам риска [17]: имеющих ранее установленный диагноз дефицита железа; диабет; ВИЧ инфекцию; воспалительные заболевания кишечника; несколько родов в анамнезе, особенно если интервал от родов до беременности меньше 6 месяцев; аномальные маточные кровотечения в прошлом; обильные менструации; дефицит массы тела или ожирение; курящих; вегетарианцев.

Ключевые аспекты метаболизма железа в организме / Key aspects related to *in vivo* iron metabolism

Основное внимание акушеров-гинекологов сегодня должно быть сконцентрировано на поиске препаратов с оптимальным, научно обоснованным соотношением микронутриентов и их дозировок [18]. Обоснование целесообразности назначения того или иного препарата невозможно без понимания метаболизма железа в организме и его особенностей в период гестации. Улучшение понимания обмена веществ и разработка новых препаратов железа, которые лучше усваиваются и одновременно снижают частоту развития побочных эффектов, могут повысить терапевтическую эффективность перорального приема железа ввиду повышения комплаентности [19]. За последние 10–15 лет ряд открытий способствовали появлению новых взглядов на процессы формирования железодефицита.

Необходимо разделять понятия абсолютного и функционального железодефицита. В первом случае

нехватка микронутриента обусловлена хронической кровопотерей (применительно к сфере акушерства чаще всего аномальными маточными кровотечениями, возникающими вследствие ряда причин), а также повышенным расходом железа в период беременности и лактации, в то время как функциональный дефицит железа возникает при нормальном насыщении депо, но при нарушении процессов метаболизма по разным причинам [20].

Поскольку в организме человека не существует механизма, регулирующего выведение железа из организма, как избыток, так и недостаток его экзогенного потребления отрицательно влияют на процесс фосфорилирования митохондрий и, следовательно, энергообеспечения клеток [21, 22]. Таким образом, как и для большинства нутриентов, содержание железа в организме формирует U-образную кривую риска [23]. Более того, открытие понятия ферроптоза доказывает необходимость особенно тщательного подбора дозировки лекарственных препаратов, содержащих железо. Термин ферроптоз был предложен в 2012 г. Скоттом Диксоном [24]. Ферроптоз можно определить, как особую железо-зависимую форму клеточного некроза, обусловленную массивным повреждением клеточных мембран активными формами кислорода (АФК), что приводит к перекисному окислению липидов, оказывает цитотоксический и мутагенный эффект [25, 26]. Ключевую роль в возникновении ферроптоза играет реакция Фентона, в результате которой образуется большое количество свободных радикалов, запускающих перекисное окисление липидов, что в итоге приводит к клеточной гибели в форме ферроптоза и железо-ассоциированной аутофагии [25, 27]. Таким образом, оптимальный баланс железа применительно к сфере пероральных препаратов в первую очередь определяется их дозировкой и кратностью приема, имеет решающее значение для оптимального функционирования клеток. Можно сделать вывод о преимуществе препаратов, содержащих железо в низких дозировках, перед традиционными высокодозированными ввиду возможности обеспечения постоянной концентрации железа в крови без резких пиков, во время которых может возникнуть риск перегрузки железом, ферроптоза и сидероза. Дополнительно отсутствие высоких концентраций железа в препаратах уменьшает раздражающее действие на слизистую желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что ведет к снижению частоты побочных реакций и, следовательно, повышению комплаентности.

Ключом к подбору оптимальной дозировки и кратности приема препаратов железа является понимание его метаболизма. В данных процессах задействованы 3 основных типа клеток: энтероциты тонкого кишечника, обеспечивающие всасывание железа из просвета двенадцатиперстной кишки с помощью ферропортина [28, 29]; гепатоциты, участвующие в формиро-

вании депо железа; макрофаги, или правильнее будет назвать их сидерофаги, поддерживающие циркуляцию железа между печенью, селезенкой и красным костным мозгом [26]. Последние играют некую роль «быстрого доступа» запасов железа в органы-мишени (печень, селезенку, красный костный мозг) в случае необходимости [28].

Транспорт железа между органами и тканями осуществляется с помощью плазменных белков-переносчиков, основным из которых является трансферрин. Рецепторы трансферрина экспрессируются в каждой клетке организма, способствуя при связи с соответствующим белком образованию эндосомы и пинацетозу железа в клетку [29]. В норме содержание в плазме трансферрина составляет около 30 %, что обеспечивает оптимальную буферную емкость в случае потенциальной перегрузки железом [30].

При пероральном приеме препаратов железа наибольшего внимания заслуживают факторы, способные повлиять на процессы его всасывания в ЖКТ. В основном абсорбция железа из пищи осуществляется ворсинками зрелых энтероцитов в проксимальном отделе тонкого кишечника, где низкий уровень pH способствует его сохранению в растворимой форме, делая доступным для усвоения. Лучшими показателями всасываемости обладают препараты двухвалентного железа в сравнении с трехвалентным. В физиологических условиях окисление Fe^{3+} до Fe^{2+} происходит под воздействием редуктаз, таких как цитохром В, прежде чем оно будет импортировано на апикальную мембрану энтероцита [31]. Дальнейшее связывание с трансферрином плазмы возможно также исключительно для двухвалентного железа. Таким образом, в вопросах пероральных форм препаратов железа целесообразно использовать уже восстановленные до двухвалентного железа соединения.

Дальнейшая судьба железа в клетках организма напрямую зависит от их энергетических потребностей. В случае дефицита ионы железа немедленно транспортируются к митохондриям, включаясь в процессы окислительного фосфорилирования и энергообеспечения [32]. Второй путь – запасание микроэлемента в депо в виде ферритина, создавая резервуар для последующего использования [32]. Поскольку свободное железо в растворенном виде весьма опасно для клеток, существует система его внутриклеточного транспорта в виде белков-шаперонов, одним из которых является rC-связывающий белок (англ. poly(rC)-binding protein 1, PCBP1), обладающий способностью переносить железо к ферритину, предохраняя клетку от возможной реакции свободнорадикального окисления [32].

Всасывание и распределение железа в тканях принципиально определяется активностью гепсидина – циркулирующего гормона белковой природы, поддерживающего гемостаз путем регулирования деградации ферропортина, являющегося единствен-

ным ныне известным клеточным экспортером железа [32–34]. Чаще он продуцируется гепатоцитами в ответ на недостаток железа, однако в условиях воспаления функционирует как один из белков острой фазы, преимущественно воздействуя через интерлейкин (англ. interleukin, IL) IL-6 [35]. В настоящее время описаны 2 основных механизма взаимодействия ферропортина и гепсидина: гепсидин-индуцированный эндоцитоз и разрушение ферропортина макрофагами, а также прямое связывание с ферропортином, изменение конфигурации последнего и полное блокирование выхода железа из клетки, преимущественно в энтероцитах [36–38]. Результатом вышеописанных реакций является увеличение процентного содержания внутриклеточного железа и снижение его концентрации в плазме крови [32, 39]. Гепсидин, как и остальные гормоны, действует по принципу обратной связи [32]. Его выработка уменьшается при дефиците железа и, напротив, увеличивается в условиях клеточной перегрузки железом и воспаления с целью защиты клеток от токсического повреждения свободными радикалами [32, 40]. Таким образом, повышение уровня гепсидина, способного системно блокировать клеточные транспортеры железа, косвенно приводит к ухудшению всасывания железа из просвета двенадцатиперстной кишки, что требует пересмотреть концепцию применения высоких доз препаратов железа.

С учетом роли гепсидина и повышенной выработки его в ответ на экзогенное поступление железа, регулируемой по принципу обратной связи, открыт вопрос о необходимости 2–3-кратного приема препаратов в течение дня в более низких дозировках, неспособных создавать условия клеточной перегрузки железом.

Особенности метаболизма железа в период беременности / Features of iron metabolism during pregnancy

Расход железа в течение беременности: 300 мг – плод и плацента, 500 мг – увеличение количества эритроцитов, 300 мг – расход кожей и кишечником [41].

Важно вовремя диагностировать и корректировать дефицит железа, в противном случае мать и плод столкнутся с негативными последствиями [42]:

- со стороны матери: симптомы усталости, послеродовая депрессия, нарушение функции щитовидной железы, послеродовые кровотечения, послеродовой сепсис;
- со стороны плода: перинатальная или неонатальная смертность, преждевременные роды, маловесность при рождении, задержка нервного развития, анемия.

Соли двухвалентного железа являются препаратами выбора для коррекции и профилактики дефицита железа [42].

Ввиду прямой корреляции дефицита железа во время беременности с неблагоприятными перинатальными исходами как для матери, так и для ребенка, его

дополнительный прием рекомендован в абсолютном большинстве источников [43, 44]. В среднем, чтобы покрыть повышенные потребности в данном микроэлементе, женщине рекомендуется прием около 1,0 г дополнительного железа в период беременности ежедневно – это соответствующая диета и дотация с помощью лекарственных препаратов в соответствии с установленными нормами для элементарного железа [45]. Недостаточность поступления железа к плоду достоверно ассоциирована с такими патологическими состояниями, как нарушение развития структур головного мозга, что в последующем приводит к депрессии, патологической злости, аутизму, проблемам с памятью и эмоциональной лабильности вплоть до шизофрении в раннем детском возрасте [46]. Предположительно, это связано с нарушением процесса миелинизации вещества головного мозга [5, 32]. Со стороны матери основными рисками железодефицита являются ПЭ, тяжелые послеродовые кровотечения, материнская смертность, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития плода [43, 44].

Так как проблема дефицита железа во время беременности актуальна как для матери, так и для ребенка, возникает вопрос: кому из них двоих в большей степени достаются запасы микроэлемента? Всем известен факт, что в описанной ситуации, плод играет роль «паразита» для матери, так как продолжает поглощать железо в необходимых ему количествах, несмотря на истощение «макроорганизма» [32]. Основным регулятором поступления железа к плоду является плацента, деятельность которой находится под воздействием материнских, фетальных и аутокринных сигналов [32]. В организме человека ключевую роль в транспорте железа от матери к плоду играет синцитиотрофобласт [32]. Своего рода «экзогенным» источником железа для плода является не гемовое железо, поступающее с пищей, как у взрослых, а трансферрин-связанное железо материнского кровотока, омывающего ворсинки хориона. Согласно наиболее распространенной теории, железо импортируется в клетки синцитиотрофобласта с помощью пинацетоза, который инициируется путем возбуждения рецепторов к трансферрину 1-го типа (англ. transferrin receptor type 1, TfR1), расположенных на апикальной поверхности ворсинок [47]. После попадания в цитозоль клеток хориона железо может либо запасаться в плаценте в качестве депо, либо сразу экспортироваться в кровоток плода через каналы базального слоя синцитиотрофобласта, контактирующего с эндотелием капилляров плода [48, 49]. В настоящий момент тонкие молекулярные механизмы транспорта железа через эндотелий капилляров плода требуют дальнейших исследований.

Активность транспорта железа к плоду в условиях его дефицита и конкурентной борьбы между матерью и ребенком напрямую регулируется плацентой, в основном путем изменения экспрессии

белков-транспортеров железа на поверхности клеток синцитиотрофобласта [32]. Было доказано, что в условиях дефицита железа у матери экспрессия плацентарного TfR1 увеличивается [50]. Данный процесс является своего рода компенсаторным механизмом, используемым для обеспечения адекватной доставки железа плоду [32].

В условиях возрастающей потребности в железе по мере увеличения срока гестации его необходимый объем может быть усвоен из рациона или мобилизован из депо [51]. Данные процессы во время беременности опосредуются гормоном-регулятором гепсидином, уровень которого доказано снижен на поздних сроках [52], что приводит к усилению всасывания железа энтероцитами тонкого кишечника, а также усилению экспорта железа из депо ферритина в системный кровоток. Что касается фетального гепсидина, его предположительная роль характеризуется противоположным эффектом, заключающимся в аутокринной/паракринной стимуляции ферропортина гепатоцитов, что приводит, напротив, к сохранению запасов железа в печени плода и косвенной стимуляции эритропоэза [32].

Железо также критически важно для других ферментов и белков, участвующих в выработке энергии и функционировании клеток. Есть данные, что этот распространенный дефицит может привести к неблагоприятному воздействию на щитовидную железу, особенно на функцию фермента тиреопероксидазы [7, 53]. Кроме того, анемия, вызванная дефицитом железа, является распространенным сопутствующим заболеванием у пациентов с заболеваниями щитовидной железы, встречается почти у 5 % населения [54]. В международном медицинском сообществе активно обсуждается возможная роль дефицита железа в патогенезе заболеваний щитовидной железы. В нескольких исследованиях сообщалось о высокой распространенности дефицита железа у пациентов с заболеваниями щитовидной железы, в частности, гипотиреозом в исходе аутоиммунного тиреоидита [55]. Дефицит железа отрицательно влияет на выработку гормонов щитовидной железы, а их дефицит снижает пролиферацию предшественников эритроцитов как напрямую, так и через снижение секреции эритропоэтина почками [56, 57]. Кроме этого, дефицит железа может влиять на ось гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа, что приводит к изменению уровня гормонов щитовидной железы и снижению ответа на тиреотропный гормон. Железо также необходимо для активности тиреопероксидазы, фермента, который катализирует йодирование остатков тирозина в тиреоглобулине, белке-предшественнике синтеза гормонов щитовидной железы [58]. Исследования на животных показали, что дефицит железа может влиять на активность тироксиндейодиназы, снижая превращение тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3), и на регуляцию

метаболизма гормонов щитовидной железы на центральном уровне [59, 60].

Несмотря на растущий интерес к взаимосвязи дефицита железа и дисфункции щитовидной железы, научные данные пока не позволяют однозначно определить связь между уровнем железа и функцией щитовидной железы. Было проведено несколько исследований для оценки связи между уровнем железа и функцией щитовидной железы, но результаты противоречивы. В то время как некоторые исследования предполагают, что дефицит железа связан с повышенным риском дисфункции щитовидной железы, другие не обнаружили значимой связи. Недавний систематический обзор [61] и метаанализ показывают, что распространенность явного и субклинического гипотиреоза выше у беременных и женщин детородного возраста с дефицитом железа, у которых были более высокие значения тиреотропного гормона (ТТГ) и сниженные значения свободного тироксина (англ. free thyroxine, FT4) [62].

Роль фолиевой кислоты во время беременности / The role of folic acid in pregnancy

Установлено, что во время беременности потребность организма женщины в фолатах возрастает в 3–6 раз [63]. Дефицит фолиевой кислоты способен негативно влиять на метаболизм железа в данный период, что может отразиться на здоровье как матери, так и плода. В настоящее время ВОЗ разработала стратегию, согласно которой минимальная обязательная потребность в дополнительном ежедневном приеме железа во время беременности составляет до 60 мг, а фолиевой кислоты – 0,4 мг с целью покрыть возрастающие потребности [64, 65]. Международные рекомендуемые нормы потребления фолиевой кислоты [66] Национальных академий наук, инженерии и медицины (англ. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine):

1. рекомендуемый порог дозы фолиевой кислоты для взрослых и детей был установлен на уровне 1000 мкг в сутки;

2. ограничение верхнего предела дозы для фолиевой кислоты основано на опасении, что при неверно установленном диагнозе у пациентов с дефицитом витамина В₁₂ и получавших фолиевую кислоту в дозе 5 мг/день, наблюдалось прогрессирование неврологических расстройств при отсутствии своевременной дотации витамина В₁₂ [67].

Доказано, что именно комбинация, а не отдельный пероральный прием указанных препаратов способствует снижению материнской смертности, частоты послеродовых септических осложнений, анемизации беременных, рождения детей с низкой массой тела и преждевременных родов [68]. Группы риска женщин с высоким риском могут получить пользу от ежедневных доз фолиевой кислоты выше, чем 0,8–0,9 мг/день,

как в большинстве пренатальных витаминов, а именно, от дозы 5 мг [69, 70].

Группы риска: женщины, у которых в анамнезе рождение детей с дефектами нервной трубки (ДНТ); определенные генотипы, связанные с метаболизмом фолиевой кислоты; женщины с сахарным диабетом (СД); с синдромом мальабсорбции; принимающие антифолатные препараты; с ожирением; курящие; с доказанной или предполагаемой низкой приверженностью к приему добавок фолиевой кислоты [70].

Согласно рекомендациям Международной Федерации акушеров и гинекологов (англ. International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) [69]:

1. недостаток фолата до беременности является доказанным фактором риска развития врожденных пороков плода;

2. поскольку эмбриональные процессы, на которые влияет фолат, происходят на очень ранних сроках беременности, женщинам репродуктивного возраста крайне важно поддерживать адекватный уровень фолата до зачатия;

3. у женщин с низким уровнем фолата прием добавок после беременности не достигает защитного уровня до критического периода закрытия нервной трубки;

4. для обеспечения защиты от дефектов нервной трубки всем женщинам репродуктивного возраста рекомендуется ежедневно потреблять 0,4 мг (400 мкг) синтетической фолиевой кислоты, полученной из обогащенных продуктов питания и/или добавок;

5. при факторах риска развития пороков нервной системы у плода беременным следует принимать фолиевую кислоту до 12-й недели беременности в дозировках:

– 4 мг в сутки при индексе массы тела (ИМТ) > 35, ДНТ в анамнезе;

– 5 мг в сутки при СД, противосудорожном лечении.

Фолиевая кислота является синтетической формой витамина B₉ и играет критически важную роль в таких процессах, как превращение гомоцистеина в метионин, а также совместно с витамином B₁₂ опосредует синтез нуклеотидов, что является неотъемлемой составляющей оптимального протекания процессов эритропоэза, обмена аминокислот, метилирования транспортной рибонуклеиновой кислоты (англ. transfer ribonucleic acid, tRNA) и др. [71]. Пуриновые и пиримидиновые основания способствуют образованию спиральной структуры молекулы ДНК и оптимальному протеканию интенсивных процессов клеточного деления в организме плода, поэтому дефицит фолатов способен не только негативно повлиять на процессы формирования нервной трубки и сердца вплоть до формирования пороков при дефиците фолиевой кислоты на 5–8-й неделе эмбриогенеза, но также и вызывать у матери онкологические заболевания и нарушение иммунной функции [63, 71]. Доказано, что дефицит фолиевой кислоты способен также усугубить окислительный стресс, ассоциированный

с железом, следующим образом: аминокислота гомоцистеин содержит в своей структуре тиоловую группу, которая обладает высокой реактогенностью и способна быстро подвергаться окислению в присутствии железа, кислорода, меди с образованием потенциальных АФК [71]. Присутствие фолиевой кислоты в рационе способно подавить отложение избытка железа в печени и других органах, профилируя возможность развития гемосидероза [72]. Комбинация перорального приема препаратов железа с фолатами способна снизить потенциальный риск ферроптоза, делая прием более безопасным. Было установлено, что именно совместный прием указанных нутриентов способен оказывать благоприятное действие на организм матери, снижая уровни креатинина, глюкозы и кровяного давления, таким образом снижая риски гестационного СД, острой почечной недостаточности и ПЭ [71].

Железо-фолатная комбинация во время беременности способна снизить действие окислительного стресса, улучшить метаболизм, гемопоэз, благоприятно влиять на функцию почек и сердца, снизить до оптимальных цифр прибавку массы тела матери во время беременности и улучшить основные перинатальные исходы, безопасна при длительном приеме. Фолиевая кислота – водорастворимый витамин, не накапливается, не создает депо в организме, содержится в минимальных количествах. Дефицит фолиевой кислоты может быть вызван недостаточным потреблением, нарушением всасывания или повышенными метаболическими потребностями, как, например, при беременности, гемолитической анемии и в периоды быстрого роста. Поскольку запасы фолиевой кислоты в организме ограничены (примерно 0,5–20 мг), а суточная потребность составляет около 400 мкг, дефицит может развиваться в течение 8–16 недель. Начинать прием фолатов нужно заблаговременно до беременности, так как запасы фолиевой кислоты быстро заканчиваются. Беременность, наступившая на фоне дефицита фолиевой кислоты, несет за собой серьезные риски [73].

Повышение приверженности пациенток при длительном лечении пероральными препаратами железа / Increased patient adherence in long-term oral iron therapy

С позиции доказательной медицины и широкой доступности информации как для врачей, так и для пациенток необходимость дополнительного приема препаратов железа и фолиевой кислоты во время беременности уже не вызывает сомнений. Как отмечает ВОЗ, разработанная стратегия длительной профилактики и лечения железодефицита сталкивается лишь с одной проблемой – низкой комплаентностью пациенток ввиду частого возникновения нежелательных побочных эффектов, что делает невозможным прием препаратов на постоянной основе [74]. Наиболее частыми из них являются местные побочные реакции

в ЖКТ, обусловленные раздражающим действием на слизистую оболочку, что проявляется нарушением стула, диспепсическими явлениями, неприятным привкусом во рту, а в период беременности усугублением рвотного рефлекса. В связи с этим в последнее время в литературе опубликован ряд исследований, демонстрирующих улучшенную переносимость препаратов железа в виде органических солей в сравнении с неорганическими ввиду их уменьшенной токсичности, что обуславливает возможность их приема даже на фоне токсикоза и гастритов [75, 76]. В условиях улучшенной переносимости становится возможным прием препаратов железа длительным курсом, что позволяет оптимизировать терапию анемии.

Современное лечение препаратами железа должно быть длительным и состоять из 2 этапов: нормализации уровня гемоглобина и показателей красной крови с последующей коррекцией уровня железа в депо с целью устранения латентного железодефицита. Опубликованы доказательства того, что пероральные препараты, содержащие низкие дозы железа, применяемые короткими курсами по 2 недели ежемесячно или же через день на протяжении нескольких месяцев, характеризуются более высокой эффективностью и снижением количества и степени выраженности побочных эффектов в сравнении с высокодозированными препаратами, применяемыми по 2–3 раза в день [77].

Согласно недавно опубликованному пилотному исследованию, показатели приверженности к лечению были значительно ниже в подгруппах, принимавших препараты железа ежедневно, что подтверждает целесообразность приема в альтернативном режиме. Так, комплаентность пациенток при ежедневном приеме таблеток составила 47 %, приеме через день – 62 %, а при приеме 3 раза в неделю – 61 %. Двумя основными причинами пропуска приема лекарств были разви-

тие побочных эффектов, а также забывчивость. При этом средние значения гемоглобина, измеряемые еженедельно, между группами не имели статистически значимых различий. Было показано, что частота неблагоприятных исходов беременности не коррелирует с режимом приема и дозировкой препарата [78].

Заключение / Conclusion

Таким образом, основными требованиями, предъявляемыми к препаратам железа, особенно на этапе прегравидарной подготовки, являются:

- препарат должен обеспечивать доставку железа к непосредственному месту всасывания – двенадцатиперстной кишке в неизменном виде;
- оптимален комбинированный прием препаратов железа и фолиевой кислоты, так как фолаты способны улучшать абсорбцию железа, оказывать позитивное действие на гемопоэз, демонстрируют протективный антиоксидантный эффект, снижают риски возникновения ПЭ, острого почечного повреждения и гемостатического СД;
- предпочтительны препараты двухвалентного железа ввиду лучшей абсорбции в ЖКТ;
- органические соли железа обладают меньшей токсичностью и имеют преимущество перед неорганическими соединениями ввиду меньшей частоты развития побочных эффектов;
- более низкие дозировки железа позволяют снизить частоту побочных эффектов и повысить комплаентность без уменьшения эффективности терапии;
- отсутствие неприятного вкуса и запаха, что также может повысить приверженность к лечению;
- отсутствие контакта действующих веществ с полостью рта, предупреждающее неблагоприятный косметический эффект в виде окрашивания зубной эмали.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 07.07.2025. В доработанном виде: 10.08.2025. Принята к печати: 25.08.2025. Опубликована: 30.08.2025.	Received: 07.07.2025. Revision received: 10.08.2025. Accepted: 25.08.2025. Published: 30.08.2025.
Вклад авторов	Author's contribution
Куваев В.С. – экспертная оценка данных, написание текста; Казенасhev В.В. – концепция и дизайн исследования, обзор публикаций, написание и редактирование текста, экспертная оценка данных; Деревянко О.С. – экспертная оценка данных, обзор публикаций, написание и редактирование текста; Тихомиров А.Л. – экспертная оценка данных, редактирование текста; Мамина М.В. – обзор публикаций, написание текста, перевод на английский язык. Гараева Л.Р., Ляпина К.В., Давыденко Н.Л., Руря Н.В. – написание текста.	Kuvaev V.S. – expert assessment, text editing; Kazenashev V.V. – conceptualization and design, review of publications, text writing and editing, expert assessment; Derevyanko O.S. – review of publications, text writing and editing, expert assessment; Tikhomirov A.L. – expert data assessment, text editing; Maminova M.V. – review of publications, text writing, translation into English; Garaeva L.R., Lyapina K.V., Davydenko N.L., Rurua N.V. – text writing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All the authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Поиск научно-медицинской литературы и ее анализ выполнены самостоятельно авторами по заказу компании "Алцея". Авторы заявляют об отсутствии других конфликтов интересов в отношении данной публикации.	The search for scientific and medical literature and its analysis were carried out independently by the authors at the request of "Alcea". The authors declare that they have no other conflicts of interest related to this publication.

Финансирование	Funding
Автор статьи Куваев В.С. сообщает о получении гонорара от компании ООО «Алцея» за выполненную научную работу и написание публикации.	The author Kuvaev V.S. informs about receiving the fee from Alcea LLC for completing scientific work and writing the publication.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

- Gopal M., Sunitha K., Arockiasamy J. et al. Micronutrient deficiency in pregnancy: time to think beyond iron and folic acid supplementation. *Indian J Community Med.* 2022;47(3):425–8. https://doi.org/10.4103/ijcm.ijcm_743_21.
- Global nutrition targets 2025: low birth weight policy brief. *Geneva: World Health Organization*, 2012. Режим доступа: https://www.who.int/nutrition/topics/globaltargets_lowbirthweight_policybrief.pdf. [Дата обращения: 26.06.2025].
- Choi R., Sun J., Yoo H. et al. A prospective study of serum trace elements in healthy korean pregnant women. *Nutrients.* 2016;8(11):749. <https://doi.org/10.3390/nu8110749>.
- Grzeszczak K., Kwiatkowski S., Kosik-Bogacka D. The role of Fe, Zn, and Cu in pregnancy. *Biomolecules.* 2020;10(8):1176. <https://doi.org/10.3390/biom10081176>.
- McCann S., Perapoch Amadó M., Moore S.E. The role of iron in brain development: a systematic review. *Nutrients.* 2020;12(7):2001. <https://doi.org/10.3390/nu12072001>.
- Анемия. *Всемирная организация здравоохранения*, 2023. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anaemia>. [Дата обращения: 26.06.2025].
- Pasricha S.R., Tye-Din J., Muckenthaler M.U., Swinkels D.W. Iron deficiency. *Lancet.* 2021;397(10270):233–48. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32594-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32594-0).
- Safiri S., Kolahi A.A., Noori M. et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):185. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01202-2>.
- Gougoutsi V., Pouliakis A., Argyrios T. et al. The critical role of the early evaluation of iron and vitamin B₁₂ deficiency in pregnancy. *Cureus.* 2024;16(8):e67592. <https://doi.org/10.7759/cureus.67592>.
- Ferrazzi E., Tiso G., Di Martino D. Folic acid versus 5-methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253:312–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.012>.
- Михайлова О.И., Мирзабекова Д.Д., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Нутритивная поддержка при беременности: возможность профилактики акушерских осложнений. *Медицинский совет.* 2021;(3):67–74. https://doi.org/10.21518/2079_701X-2021-3-67-74.
- Saragih I.D., Dimog E.F., Saragih I.S., Lin C.J. Adherence to Iron and Folic Acid Supplementation (IFAS) intake among pregnant women: a systematic review meta-analysis. *Midwifery.* 2022;104:103185. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2021.103185>.
- Lyoba W.B., Mwakatoga J.D., Festo C. et al. Adherence to iron-folic acid supplementation and associated factors among pregnant women in Kasulu Communities in North-Western Tanzania. *Int J Reprod Med.* 2020;2020:3127245. <https://doi.org/10.1155/2020/3127245>.
- Грудничья Е.Н. Микронутриентная поддержка женщин репродуктивного возраста (обзор литературы). *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* 2021;11(1):91–100. <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.11.1.023>.
- Philip K.E.J., Sadaka A.S., Polkey M. et al. The prevalence and associated mortality of non-anaemic iron deficiency in older adults: a 14 years observational cohort study. *Br J Haematol.* 2020;189(3):566–72. <https://doi.org/10.1111/bjh.16409>.
- Куликов И.А., Геворкян Г.А. Анализ выявляемости латентного дефицита железа и железодефицитной анемии в гинекологической практике и данные результатов лечения. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2023;23(3):117–26. <https://doi.org/10.17116/rosakush202323031117>.
- Auerbach M., DeLoughery T.G. Diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults. Режим доступа: <https://www.uptodate.com/contents/causes-and-diagnosis-of-iron-deficiency-and-iron-deficiency-anemia-in-adults>. [Дата обращения: 26.06.2025].
- Дикке Г.Б. Витаминно-минеральный комплекс для беременных: современная формула. *Фарматека.* 2021;28(6):100–7. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.6.100-107>.
- Benson C.S., Shah A., Stanworth S.J. et al. The effect of iron deficiency and anaemia on women's health. *Anaesthesia.* 2021;76 Suppl 4:84–95. <https://doi.org/10.1111/anae.15405>.
- Iriarte-Gahete M., Tarancon-Diez L., Garrido-Rodríguez V. et al. Absolute and functional iron deficiency: Biomarkers, impact on immune system, and therapy. *Blood Rev.* 2024;68:101227. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2024.101227>.
- Hilton C., Sabaratnam R., Drakesmith H., Karpe F. Iron, glucose and fat metabolism and obesity: an intertwined relationship. *Int J Obes (Lond).* 2003;47(7):554–63. <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01299-0>.
- Volani C., Doerrier C., Demetz E. et al. Dietary iron loading negatively affects liver mitochondrial function. *Metallomics.* 2017;9(11):1634–44. <https://doi.org/10.1039/c7mt00177k>.
- Georgieff M.K., Krebs N.F., Cusick S.E. The benefits and risks of iron supplementation in pregnancy and childhood. *Annu Rev Nutr.* 2019;39:121–46. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124213>.
- Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R. et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell.* 2012;149(5):1060–72. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>.
- Wyatt J., Fernando S.M., Powell S.G. et al. The role of iron in the pathogenesis of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Open.* 2023(3):hoad033. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad033>.
- Li Y., He Y., Cheng W. et al. Double-edged roles of ferroptosis in endometriosis and endometriosis-related infertility. *Cell Death Discov.* 2023;9(1):306. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01606-8>.
- Tang D., Chen X., Kang R., Kroemer G. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res.* 2021;31(2):107–25. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00441-1>.
- Nemeth E., Ganz T. Hepcidin-ferroportin in interaction controls systemic iron homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6493. <https://doi.org/10.3390/ijms22126493>.
- Donovan A., Lima C.A., Pinkus J.L. et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab.* 2025;1(3):191–200. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.01.003>.

30. Lopez A., Cocub P., Macdougall I.C., Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anemia. *Lancet*. 2015;387(10021):907–16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60865-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0).
31. Cramer W.A. Structure-function of the cytochrome b6f lipoprotein complex: a scientific odyssey and personal perspective. *Photosynth Res*. 2019;139(1–3):53–65. <https://doi.org/10.1007/s1120-018-0585-x>.
32. Zhang Y., Lu Y., Jin L. Iron metabolism and ferroptosis in physiological and pathological pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9395. <https://doi.org/10.3390/ijms23169395>.
33. Drakesmith H., Nemeth E., Ganz T. Ironing out ferroportin. *Cell Metab*. 2015;22(5):777–87. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.006>.
34. Nemeth E., Ganz T. Hepcidin and iron in health and disease. *Annu Rev Med*. 2023;74:261–77. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-043021-032816>.
35. Zanella I., Paiardi G., Di Lorenzo D., Biasiotto G. Iron absorption in celiac disease and nutraceutical effect of 7-hydroxymatairesinol. Mini-review. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2020;25(9):2041. <https://doi.org/10.3390/molecules25092041>.
36. Aschemeyer S., Qiao B., Stefanova D. et al. Structure-function analysis of ferroportin defines the binding site and an alternative mechanism of action of hepcidin. *Blood*. 2018;131(8):899–910. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-786590>.
37. Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J. et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306(5704):2090–3. <https://doi.org/10.1126/science.1104742>.
38. Billesbolle C.B., Azumaya C.M., Kretsch R.C. et al. Structure of hepcidin-bound ferroportin reveals iron homeostatic mechanisms. *Nature*. 2020;586(7831):807–11. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2668-z>.
39. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30–9. *Blood*. 2023;141(6):682. <https://doi.org/10.1182/blood.2022018610>.
40. Haase M., Bellomo R., Haase-Fielitz A. Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *JACC*. 2010;55(19):2024–33. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.046>.
41. Auerbach M. Anemia in pregnancy. Режим доступа: <https://www.uptodate.com/contents/anemia-in-pregnancy>. [Дата обращения: 26.06.2025].
42. Pavord S., Daru J., Prasannan N. et al.; BSH Committee. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2020;188(6):819–30. <https://doi.org/10.1111/bjh.16221>.
43. Dewey K.G., Oaks B.M. U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1694S–1702S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.156075>.
44. Chang Y.H., Chen W.H., Su C. et al. Maternal iron deficiency programs rat offspring hypertension in relation to renin-angiotensin system and oxidative stress. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8294. <https://doi.org/10.3390/ijms23158294>.
45. Fisher A.L., Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1567S–1574S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155812>.
46. Tran P.V., Kennedy B.C., Pisansky M.T. et al. Prenatal choline supplementation diminishes early-life iron deficiency-induced reprogramming of molecular networks associated with behavioral abnormalities in the adult rat hippocampus. *J Nutr*. 2016;146(3):484–93. <https://doi.org/10.3945/jn.115.227561>.
47. Cao C., Fleming M.D. Localization and kinetics of the transferrin-dependent iron transport machinery in the mouse placenta. *Curr Dev Nutr*. 2021;5(4):nzab025. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzab025>.
48. Lakhali-Littleton S. Advances in understanding the crosstalk between mother and fetus on iron utilization. *Semin Hematol*. 2021;58(3):153–60. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2021.06.003>.
49. O'Brien K.O. Maternal, fetal and placental regulation of placental iron trafficking. *Placenta*. 2022;125:47–53. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.12.018>.
50. Best C.M., Pressman E.K., Cao C. et al. Maternal iron status during pregnancy compared with neonatal iron status better predicts placental iron transporter expression in humans. *FASEB J*. 2016;30(10):3541–50. <https://doi.org/10.1096/fj.201600069R>.
51. Delaney K.M., Cao C., Guillet R. et al. Fetal iron uptake from recent maternal diet and the maternal RBC iron pool. *Am J Clin Nutr*. 2022;115(4):1069–79. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac020>.
52. Sangkhav V., Nemeth E. Regulation of the iron homeostatic hormone hepcidin. *Adv Nutr (Bethesda, Md.)*. 2017;8(1):126–36. <https://doi.org/10.3945/an.116.013961>.
53. Hess S.Y., Zimmermann M.B., Arnold M. et al. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. *J Nutr*. 2002;132(7):1951–5. <https://doi.org/10.1093/jn/132.7.1951>.
54. Szczepanek-Parulska E., Hernik A., Ruchala M. Anemia in thyroid diseases. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127(5):352–60. <https://doi.org/10.20452/pamw.3985>.
55. Soliman A.T., De Sanctis V., Yassin M. et al. Chronic anemia and thyroid function. *Acta Biomed*. 2017;88(1):119–27. <https://doi.org/10.23750/abm.v88i1.6048>.
56. Golde D.W., Bersch N., Chopra I.J., Cline M.J. Thyroid hormones stimulate erythropoiesis in vitro. *Br J Haematol*. 1977;37(2):173–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1977.tb06833.x>.
57. Maggio M., De Vita F., Fisichella A. et al. The role of the multiple hormonal dysregulation in the onset of "Anemia of Aging": focus on testosterone, IGF-1, and thyroid hormones. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:292574. <https://doi.org/10.1155/2015/292574>.
58. Zimmermann M.B., Köhrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid*. 2002;12(10):867–78. <https://doi.org/10.1089/105072502761016494>.
59. Brigham D.E., Beard J.L. Effect of thyroid hormone replacement in iron-deficient rats. *Am J Physiol*. 1995;269(5 Pt 2):R1140–1147. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1995.269.5.R1140>.
60. Beard J.L., Brigham D.E., Kelley S.K., Green M.H. Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron-deficient rats. *J Nutr*. 1998;128(8):1401–8. <https://doi.org/10.1093/jn/128.8.1401>.
61. Garofalo V., Condorelli R.A., Cannarella R. et al. Relationship between iron deficiency and thyroid function: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2023;15(22):4790. <https://doi.org/10.3390/nu15224790>.
62. Luo J., Wang X., Yuan L., Guo L. Iron deficiency, a risk factor of thyroid disorders in reproductive-age and pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:629831. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.629831>.
63. Yan M.X., Zhao Y., Zhao D.D. et al. The association of folic acid, iron nutrition during pregnancy and congenital heart disease in Northwestern China: a matched case-control study. *Nutrients*. 2022;14(21):4541. <https://doi.org/10.3390/nu14214541>.
64. Guideline: optimal serum serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects. Geneva: World Health Organization. 2015. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549042>. [Дата обращения: 26.06.2025].
65. World Health Organization Model List of Essential Medicines, 20th List (April 2017). Geneva: World Health Organization. 2017. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/eml-20>. [Дата обращения: 26.06.2025].
66. Bailey L.B. Folate and vitamin B₁₂ recommended intakes and status in the United States. *Nutr Rev*. 2004;62(6 Pt 2):S14–S20. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2004.tb00065.x>.
67. Johnson M.A. If high folic acid aggravates vitamin B₁₂ deficiency what should be done about it? *Nutr Rev*. 2007;65(10):451–8. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00270.x>.
68. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: World Health Organization. 2016. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28079998>. [Дата обращения: 26.06.2025].
69. Hanson M.A., Bardsley A., De-Regil L.M. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First". *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131 Suppl 4:S213–53. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(15\)30034-5](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(15)30034-5).

70. Kennedy D., Koren G. Identifying women who might benefit from higher doses of folic acid in pregnancy. *Can Fam Physician*. 2012;58(4):394–7.
71. Wahyubowbo J., Aziz A., Safitri E. et al. Iron-folate supplementation during pregnancy for prevent oxidative stress in pregnant rats: level of MDA, creatinine, glucose, erythrocyte, blood pressure, body weight and number of offspring. *Pharmacog J*. 2020;12(1):186–91. <https://doi.org/10.5530/pj.2020.12.28>.
72. Ших Е.В., Махова А.А., Еременко Н.Н. и др. Рациональные комбинации в фармакотерапии железодефицита. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023;22(3):108–16. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2023-3-108-116>.
73. Baddam S., Khan K.M., Jialal I. Folic acid deficiency. 2025 Jun 25. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2025 Jan 25.
74. Roche M.L., Samson K.L.I., Green T.J. et al. Perspective: Weekly Iron and Folic Acid Supplementation (WIFAS): a critical review and rationale for inclusion in the essential medicines list to accelerate anemia and neural tube defects reduction. *Adv Nutr*. 2021;12(2):334–42. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa169>.
75. Джобава Э.М., Кнышева И.Г., Артизанова Д.П. Дефицит железа во время беременности: эффективность терапии и ключевые точки клинической практики. *Акушерство и гинекология*. 2023;(3):109–12. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.64>.
76. Джобава Э.М., Кнышева И.Г., Артизанова Д.П. Дефицит железа в практике врача-гинеколога: эффективность терапии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(2):202–9. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.402>.
77. Лукина Е.А., Ледина А.В., Роговская С.И. Железодефицитная анемия: взгляд гематолога и гинеколога. Оптимизируем диагностику и лечебную тактику. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(4):248–53. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-4-248-253>.
78. Stanworth S.J., Churchill D., Sweity S. et al. The impact of different doses of oral iron supplementation during pregnancy: a pilot randomized trial. *Blood Adv*. 2024;8(21):5683–94. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024013408>.

References:

1. Gopal M., Sunitha K., Arockiasamy J. et al. Micronutrient deficiency in pregnancy: time to think beyond iron and folic acid supplementation. *Indian J Community Med*. 2022;47(3):425–8. https://doi.org/10.4103/ijcm.ijcm_743_21.
2. Global nutrition targets 2025: low birth weight policy brief. *Geneva: World Health Organization*, 2012. Available at: https://www.who.int/nutrition/topics/globaltargets_lowbirthweight_policybrief.pdf. [Accessed: 26.06.2025].
3. Choi R., Sun J., Yoo H. et al. A prospective study of serum trace elements in healthy Korean pregnant women. *Nutrients*. 2016;8(11):749. <https://doi.org/10.3390/nu8110749>.
4. Grzeszczak K., Kwiatkowski S., Kosik-Bogacka D. The role of Fe, Zn, and Cu in pregnancy. *Biomolecules*. 2020;10(8):1176. <https://doi.org/10.3390/biom10081176>.
5. McCann S., Perapoch Amadé M., Moore S.E. The role of iron in brain development: a systematic review. *Nutrients*. 2020;12(7):2001. <https://doi.org/10.3390/nu12072001>.
6. Anemia. *World Health Organization*, 2023. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anaemia>. [Accessed: 26.06.2025].
7. Pasricha S.R., Tye-Din J., Muckenthaler M.U., Swinkels D.W. Iron deficiency. *Lancet*. 2021;397(10270):233–48. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32594-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32594-0).
8. Safiri S., Kolahi A.A., Noori M. et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):185. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01202-2>.
9. Gougoutsi V., Pouliakis A., Argyrios T. et al. The critical role of the early evaluation of iron and vitamin B₁₂ deficiency in pregnancy. *Cureus*. 2024;16(8):e67592. <https://doi.org/10.7759/cureus.67592>.
10. Ferrazzi E., Tiso G., Di Martino D. Folic acid versus 5-methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;253:312–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.012>.
11. Mikhailova O.I., Mirzabekova D.D., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. Nutritional support in pregnancy: possibilities for the prevention of obstetric complications. [Nutritivnaya podderzhka pri beremennosti: vozmozhnost' profilaktiki akusherskikh oslozhenij]. *Meditsinskiy sovet*. 2021;(3):67–74. (In Russ.). https://doi.org/10.21518/2079_701X-2021-3-67-74.
12. Saragih I.D., Dimog E.F., Saragih I.S., Lin C.J. Adherence to Iron and Folic Acid Supplementation (IFAS) intake among pregnant women: a systematic review meta-analysis. *Midwifery*. 2022;104:103185. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2021.103185>.
13. Lyoba W.B., Mwakatoga J.D., Festo C. et al. Adherence to iron-folic acid supplementation and associated factors among pregnant women in Kasulu Communities in North-Western Tanzania. *Int J Reprod Med*. 2020;2020:3127245. <https://doi.org/10.1155/2020/3127245>.
14. Grudnitskaya E.N. Micronutrient support for women of reproductive age (literature review). [Mikronutrientnaya podderzhka zhenshchin reproduktivnogo vozrasta (obzor literatury)]. *Reproduktivnoe zdorov'e*. 2021;11(1):91–100. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.11.1.023>.
15. Philip K.E.J., Sadaka A.S., Polkey M. et al. The prevalence and associated mortality of non-anaemic iron deficiency in older adults: a 14 years observational cohort study. *Br J Haematol*. 2020;189(3):566–72. <https://doi.org/10.1111/bjh.16409>.
16. Kulikov I.A., Gevorkyan G.A. Discussion on the detection of latent iron deficiency and iron deficiency anemia in gynecological practice and data on treatment outcomes. [Analiz vyavlyayemosti latentnogo defitsita zheleza i zhelezodeficitnoj anemii v ginekologicheskoy praktike i dannye rezul'tatov lecheniya]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2023;23(3):117–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush202323031117>.
17. Auerbach M., DeLoughery T.G. Diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/causes-and-diagnosis-of-iron-deficiency-and-iron-deficiency-anemia-in-adults>. [Accessed: 26.06.2025].
18. Dikke G.B. Vitamin and mineral complex for pregnant women: modern formula. *Pharmateca*. [Vitaminno-mineral'nyj kompleks dlya beremennyyh: sovremennaya formula]. *Farmateka*. 2021;28(6):100–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.6.100-107>.
19. Benson C.S., Shah A., Stanworth S.J. et al. The effect of iron deficiency and anaemia on women's health. *Anaesthesia*. 2021;76 Suppl 4:84–95. <https://doi.org/10.1111/anae.15405>.
20. Iriarte-Gahete M., Tarancon-Diez L., Garrido-Rodríguez V. et al. Absolute and functional iron deficiency: Biomarkers, impact on immune system, and therapy. *Blood Rev*. 2024;68:101227. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2024.101227>.
21. Hilton C., Sabaratnam R., Drakesmith H., Karpe F. Iron, glucose and fat metabolism and obesity: an intertwined relationship. *Int J Obes (Lond)*. 2003;47(7):554–63. <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01299-0>.
22. Volani C., Doerrier C., Demetz E. et al. Dietary iron loading negatively affects liver mitochondrial function. *Metallomics*. 2017;9(11):1634–44. <https://doi.org/10.1039/c7mt00177k>.
23. Georgieff M.K., Krebs N.F., Cusick S.E. The benefits and risks of iron supplementation in pregnancy and childhood. *Annu Rev Nutr*. 2019;39:121–46. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124213>.
24. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R. et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012;149(5):1060–72. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>.
25. Wyatt J., Fernando S.M., Powell S.G. et al. The role of iron in the pathogenesis of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Open*. 2023(3):hoad033. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad033>.
26. Li Y., He Y., Cheng W. et al. Double-edged roles of ferroptosis in endometriosis and endometriosis-related infertility. *Cell Death Discov*. 2023;9(1):306. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01606-8>.
27. Tang D., Chen X., Kang R., Kroemer G. Ferroptosis: molecular

- mechanisms and health implications. *Cell Res.* 2021;31(2):107–25. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00441-1>.
28. Nemeth E., Ganz T. Hepcidin-ferroportin in interaction controls systemic iron homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6493. <https://doi.org/10.3390/ijms22126493>.
 29. Donovan A., Lima C.A., Pinkus J.L. et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab.* 2025;1(3):191–200. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.01.003>.
 30. Lopez A., Cocub P., Macdougall I.C., Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anemia. *Lancet.* 2015;387(10021):907–16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60865-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0).
 31. Cramer W.A. Structure-function of the cytochrome b6f lipoprotein complex: a scientific odyssey and personal perspective. *Photosynth Res.* 2019;139(1–3):53–65. <https://doi.org/10.1007/s11220-018-0585-x>.
 32. Zhang Y., Lu Y., Jin L. Iron metabolism and ferroptosis in physiological and pathological pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):9395. <https://doi.org/10.3390/ijms23169395>.
 33. Drakesmith H., Nemeth E., Ganz T. Ironing out ferroportin. *Cell Metab.* 2015;22(5):777–87. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.006>.
 34. Nemeth E., Ganz T. Hepcidin and iron in health and disease. *Annu Rev Med.* 2023;74:261–77. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-043021-032816>.
 35. Zanello I., Paiardi G., Di Lorenzo D., Biasiotto G. Iron absorption in celiac disease and nutraceutical effect of 7-hydroxymatairesinol. Mini-review. *Molecules (Basel, Switzerland).* 2020;25(9):2041. <https://doi.org/10.3390/molecules25092041>.
 36. Aschemeyer S., Qiao B., Stefanova D. et al. Structure-function analysis of ferroportin defines the binding site and an alternative mechanism of action of hepcidin. *Blood.* 2018;131(8):899–910. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-786590>.
 37. Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J. et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004;306(5704):2090–3. <https://doi.org/10.1126/science.1104742>.
 38. Billesbolle C.B., Azumaya C.M., Kretsch R.C. et al. Structure of hepcidin-bound ferroportin reveals iron homeostatic mechanisms. *Nature.* 2020;586(7831):807–11. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2668-z>.
 39. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019;133(1):30–9. *Blood.* 2023;141(6):682. <https://doi.org/10.1182/blood.2022018610>.
 40. Haase M., Bellomo R., Haase-Fielitz A. Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *JACC.* 2010;55(19):2024–33. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.046>.
 41. Auerbach M. Anemia in pregnancy. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/anemia-in-pregnancy>. [Accessed: 26.06.2025].
 42. Pavord S., Daru J., Prasannan N. et al.; BSH Committee. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol.* 2020;188(6):819–30. <https://doi.org/10.1111/bjh.16221>.
 43. Dewey K.G., Oaks B.M. U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1694S–1702S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.156075>.
 44. Chang Y.H., Chen W.H., Su C. et al. Maternal iron deficiency programs rat offspring hypertension in relation to renin-angiotensin system and oxidative stress. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8294. <https://doi.org/10.3390/ijms23158294>.
 45. Fisher A.L., Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1567S–1574S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155812>.
 46. Tran P.V., Kennedy B.C., Pisansky M.T. et al. Prenatal choline supplementation diminishes early-life iron deficiency-induced reprogramming of molecular networks associated with behavioral abnormalities in the adult rat hippocampus. *J Nutr.* 2016;146(3):484–93. <https://doi.org/10.3945/jn.115.227561>.
 47. Cao C., Fleming M.D. Localization and kinetics of the transferrin-dependent iron transport machinery in the mouse placenta. *Curr Dev Nutr.* 2021;5(4):nzab025. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzab025>.
 48. Lakhali-Littleton S. Advances in understanding the crosstalk between mother and fetus on iron utilization. *Semin Hematol.* 2021;58(3):153–60. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2021.06.003>.
 49. O'Brien K.O. Maternal, fetal and placental regulation of placental iron trafficking. *Placenta.* 2022;125:47–53. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.12.018>.
 50. Best C.M., Pressman E.K., Cao C. et al. Maternal iron status during pregnancy compared with neonatal iron status better predicts placental iron transporter expression in humans. *FASEB J.* 2016;30(10):3541–50. <https://doi.org/10.1096/fj.201600069R>.
 51. Delaney K.M., Cao C., Guillet R. et al. Fetal iron uptake from recent maternal diet and the maternal RBC iron pool. *Am J Clin Nutr.* 2022;115(4):1069–79. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac020>.
 52. Sangkhue V., Nemeth E. Regulation of the iron homeostatic hormone hepcidin. *Adv Nutr (Bethesda, Md.).* 2017;8(1):126–36. <https://doi.org/10.3945/an.116.013961>.
 53. Hess S.Y., Zimmermann M.B., Arnold M. et al. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. *J Nutr.* 2002;132(7):1951–5. <https://doi.org/10.1093/jn/132.7.1951>.
 54. Szczepanek-Parulska E., Hernik A., Ruchala M. Anemia in thyroid diseases. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(5):352–60. <https://doi.org/10.20452/pamw.3985>.
 55. Soliman A.T., De Sanctis V., Yassin M. et al. Chronic anemia and thyroid function. *Acta Biomed.* 2017;88(1):119–27. <https://doi.org/10.23750/abm.v88i1.6048>.
 56. Golde D.W., Bersch N., Chopra I.J., Cline M.J. Thyroid hormones stimulate erythropoiesis in vitro. *Br J Haematol.* 1977;37(2):173–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1977.tb06833.x>.
 57. Maggio M., De Vita F., Fisichella A. et al. The role of the multiple hormonal dysregulation in the onset of "Anemia of Aging": focus on testosterone, IGF-1, and thyroid hormones. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:292574. <https://doi.org/10.1155/2015/292574>.
 58. Zimmermann M.B., Köhrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid.* 2002;12(10):867–78. <https://doi.org/10.1089/105072502761016494>.
 59. Brigham D.E., Beard J.L. Effect of thyroid hormone replacement in iron-deficient rats. *Am J Physiol.* 1995;269(5 Pt 2):R1140–1147. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1995.269.5.R1140>.
 60. Beard J.L., Brigham D.E., Kelley S.K., Green M.H. Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron-deficient rats. *J Nutr.* 1998;128(8):1401–8. <https://doi.org/10.1093/jn/128.8.1401>.
 61. Garofalo V., Condorelli R.A., Cannarella R. et al. Relationship between iron deficiency and thyroid function: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2023;15(22):4790. <https://doi.org/10.3390/nu15224790>.
 62. Luo J., Wang X., Yuan L., Guo L. Iron deficiency, a risk factor of thyroid disorders in reproductive-age and pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:629831. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.629831>.
 63. Yan M.X., Zhao Y., Zhao D.D. et al. The association of folic acid, iron nutrition during pregnancy and congenital heart disease in Northwestern China: a matched case-control study. *Nutrients.* 2022;14(21):4541. <https://doi.org/10.3390/nu14214541>.
 64. Guideline: optimal serum serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects. Geneva: World Health Organization, 2015. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549042>. [Accessed: 26.06.2025].
 65. World Health Organization Model List of Essential Medicines, 20th List (April 2017). Geneva: World Health Organization, 2017. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/eml-20>. [Accessed: 26.06.2025].
 66. Bailey L.B. Folate and vitamin B₁₂ recommended intakes and status in the United States. *Nutr Rev.* 2004;62(6 Pt 2):S14–S20. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2004.tb00065.x>.
 67. Johnson M.A. If high folic acid aggravates vitamin B₁₂ deficiency what should be done about it? *Nutr Rev.* 2007;65(10):451–8. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00270.x>.
 68. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience.

- Geneva: World Health Organization, 2016. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28079998>. [Accessed: 26.06.2025].
69. Hanson M.A., Bardsley A., De-Regil L.M. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First". *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131 Suppl 4:S213–53. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(15\)30034-5](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(15)30034-5).
70. Kennedy D., Koren G. Identifying women who might benefit from higher doses of folic acid in pregnancy. *Can Fam Physician.* 2012;58(4):394–7.
71. Wahyuwibowo J., Aziz A., Safitri E. et al. Iron-folate supplementation during pregnancy for prevent oxidative stress in pregnant rats: level of MDA, creatinine, glucose, erythrocyte, blood pressure, body weight and number of offspring. *Pharmacog J.* 2020;12(1):186–91. <https://doi.org/10.5530/pj.2020.12.28>.
72. Shikh E.V., Makhova A.A., Eremenko N.N. et al. Rational combinations in pharmacotherapy for iron deficiency. [Racional'nye kombinacii v farmakoterapii zhelezodeficitnaya]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2023;22(3):108–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2023-3-108-116>.
73. Baddam S., Khan K.M., Jialal I. Folic acid deficiency. 2025 Jun 25. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2025 Jan 25.
74. Roche M.L., Samson K.L.I., Green T.J. et al. Perspective: Weekly Iron and Folic Acid Supplementation (WIFAS): a critical review and rationale for inclusion in the essential medicines list to accelerate anemia and neural tube defects reduction. *Adv Nutr.* 2021;12(2):334–42. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa169>.
75. Dzhobava E.M., Knysheva I.G., Artizanov D.P. Iron deficiency during pregnancy: effectiveness of therapy and key points for clinical practice. [Deficit zheleza vo vremya beremennosti: effektivnost' terapii i klyuchevye točki klinicheskoy praktiki]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2023;(3):109–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2023.64>.
76. Dzhobava E.M., Knysheva I.G., Artizanov D.P. Iron deficiency in the practice of a gynecologist: therapeutic efficacy. [Deficit zheleza v praktike vracha-ginekologa: effektivnost' terapii]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2023;17(2):202–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.402>.
77. Lukina E.A., Ledina A.V., Rogovskaya S.I. Iron-deficiency anemia: a view of hematologist and gynecologist. Optimizing diagnostic and treatment approach. [Zhelezodeficitnaya anemiya: vzglyad gematologa i ginekologa. Optimiziruem diagnostiku i lechebnuyu taktiku]. *RMZh. Mat' i ditya.* 2020;3(4):248–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-4-248-253>.
78. Stanworth S.J., Churchill D., Sweity S. et al. The impact of different doses of oral iron supplementation during pregnancy: a pilot randomized trial. *Blood Adv.* 2024;8(21):5683–94. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024013408>.

Сведения об авторах / About the authors:

Куваев Вадим Сергеевич, к.м.н. / Vadim S. Kuvaev, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-1523>. eLibrary SPIN-code: 6313-6437.

Казенасhev Виктор Викторович, к.м.н. / Victor V. Kazenashev, MD, PhD. E-mail: vkzenashev@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1599-0399>. eLibrary SPIN-code: 6037-1648.

Деревянко Ольга Сергеевна, к.м.н. / Olga S. Derevyanko, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3222-6990>. eLibrary SPIN-code: 9977-7856.

Тихомиров Александр Леонидович, д.м.н., проф. / Alexander L. Tikhomirov, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1462-4987>. eLibrary SPIN-code: 2027-0129.

Гараева Лилия Рашитовна, к.м.н. / Lilia R. Garaeva, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2318-1377>.

Давыденко Наталья Леонидовна / Natalya L. Davydenko, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6442-9055>.

Маминава Мария Владимировна / Maria V. Maminova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6707-4164>.

Ляпина Кристина Владимировна / Kristina V. Lyapina, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2969-4963>.

Руруа Нана Вахтанговна / Nana V. Rurua, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8790-9788>.