

ДОСТИЖЕНИЯ И РИСКИ ПРИМЕНЕНИЯ ФОЛАТОВ

ВНЕ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

90% популяции имеет дефицит фолатов, который связан как с недостаточным потреблением фолатсодержащих пищевых продуктов, так и с нарушением функции ферментов фолатного цикла. Вследствие высокой распространенности среди населения генетических полиморфизмов ферментов фолатного цикла патогенетически обоснованным является применение поливитаминно-минерального комплекса, содержащего фолаты в биологически активной форме.

Ключевые слова:

фолиевая кислота, метафолин, 5-МТГФР полиморфизм гена, фолатный дефицит гипергомоцистеинемия, пороки развития плода Фембион

ЗНАЧЕНИЕ ФОЛАТОВ В ОРГАНИЗМЕ

Фолаты представляют собой химические соединения на основе фолиевой кислоты и в целом составляют витамин В9. Они незаменимы для осуществления основных обменных процессов, важнейшие из которых – синтез нуклеотидов и репликация ДНК, обеспечивающие физиологическое деление и нормальный рост всех клеток в организме [1, 2].

При дефиците фолатов процесс репликации нарушается, что в первую очередь отражается на быстропролиферирующих клетках, таких как кроветворные и эпителиальные. Повреждение кроветворных клеток приводит к нарушению гемопоэза в костном мозге с формированием мегалобластного типа кроветворения и развитием анемии, тромбоцитопении и лейкопении. В результате повреждения деления эпителиальных клеток ухудшается регенерация кожи и слизистых оболочек, формируются злокачественные заболевания [3–5].

Фолаты принимают участие в реакциях метилирования белков, гормонов, липидов, нейромедиаторов, ферментов и других незаменимых компонентов обмена веществ. Важнейшим субстратом для метилирования в организме является ДНК. Метилирование ДНК обеспечивает функционирование клеточного генома, регуляцию онтогенеза и клеточную дифференцировку [4]. Также с ним связана деятельность иммунной системы, которая через реакции метилирования распознает и подавляет экспрессию чужеродных генов. Результатом дефектов метилирования становятся такие патологические состояния, как рак, атеросклероз, нейродегенеративные, аутоиммунные и аллергические заболевания [6–8].

Высокочувствительны к негативному влиянию фолатдефицита эмбриональные клетки и ткани хориона у беременной женщины, которые, наряду с кроветворными и эпите-

лиальными клетками, относятся к быстропролиферирующим. Расстройство работы генома клеток трофобласта во время их деления и дифференцировки приводит к нарушению эмбриогенеза, формированию пороков развития у плода и осложненному течению беременности [9, 10].

МЕТАБОЛИЗМ ФОЛАТОВ В ОРГАНИЗМЕ

Фолаты не синтезируются в организме и поступают к нам с пищевыми продуктами. Наибольшее количество фолатов содержится в зеленых овощах, зелени, семенах подсолнечника, бобовых, цитрусовых и печени животных. С ограниченным потреблением фолатсодержащих продуктов питания обусловлена высокая частота дефицита фолатов среди населения, который имеется почти у 90% популяции [11].

Недостаток фолатов также развивается при алкоголизме, курении, приеме ряда лекарственных средств (антиконвульсанты, сульфаниламиды, метотрексат, комбинированные гормональные контрацептивы и др.), при синдроме мальабсорбции (в т. ч. после резекции желудка для коррекции массы тела), сахарном диабете и гипотиреозе.

Кроме того, полноценный цикл обмена фолатов и сопряженных с ним клеточных процессов в организме возможен не только при достаточном поступлении фолиевой кислоты, но и при нормальном функционировании ферментов фолатного цикла: метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), метионинсинтазы и цистатионинсинтазы. Наиболее часто встречается нарушение фермента МТГФР вследствие врожденного полиморфизма в его генах: гомозиготная форма обнаруживается у 15–20% населения, гетерозиготная – у 40–60%. МТГФР – это основной фермент фолатного цикла. Он преобразует все неактивные формы фолатов – как поступившие в организм, в т. ч. синтетическую фолиевую кислоту в таблетках, так и находящиеся в клетках, – в биологически активный 5-МТГФ (*рис. 1, 2*). Нарушение функции данного фермента, активность которого при гетерозиготной форме полиморфизма снижается на 30% от исходной, а при гомозиготной форме – на 30%, ведет к резкому снижению образования активных фолатов и развитию фолатдефицита. Женщины с полиморфизмом гена МТГФР относятся к

группе высокого риска по развитию сердечно-сосудистых и злокачественных заболеваний, а также значительно чаще имеют осложненное течение беременности и пороки развития плода [1, 4, 12, 13].

В связи с широким распространением фолатдефицита с 1998 г. в США, Австралии и многих европейских странах проводится программа фортификации продуктов питания фолиевой кислотой. Она регламентирует обогащение продуктов питания (крупы, мука, хлеб и макаронные изделия) синтетической фолиевой кислотой в концентрации 140 мкг на 100 г продукта с целью увеличения ее потребления в общей популяции до 100 мкг/сут.

Однако фолиевая кислота, потребляемая населением в процессе фортификации продуктов питания или в составе таблеток, а также большинство пищевых фолатов являются биологически неактивными. Всасывается из кишечника в систему кровообращения и затем потребляется клетками только одна форма фолиевой кислоты – моноглутамат 5-МТГФ (рис. 1). Остальные формы фолатов представляют собой неактивные полиглутаматы, которые в щеточной каемке слизистой оболочки кишечника сначала преобразуются в моноглутаматы и при всасывании из кишечника в кровь под воздействием фермента МТГФР тоже превращаются в моноглутамат 5-МТГФ, который поступает в клетки организма и участвует в биологических процессах: циклах клеточной репликации и метилирования (рис. 2).

Цикл метилирования включает трансформацию аминокислоты метионин, поступающей в организм с продуктами животного происхождения (мясо, молоко и яйца), в S-аденозилметионин и затем гомоцистеин. S-аденозилметионин является донором метила для всех клеточных метилтрансфераз, метилирующих различные субстраты (ДНК, белки, липиды, ферменты и т.д.). После потери метильной группы он преобразуется в гомоцистеин, часть которого метаболизируется при участии B6-зависимого фермента цистатионинсинтазы и выводится почками, а часть повторно метилируется и превращается в метионин, что ведет к возобновлению клеточного цикла метилирования. Метилирование гомоцистеина происходит за счет метильных групп поступившего в клетки моноглутамата 5-МТГФ, которые транспортируются с помощью B12-зависимого фермента метионинсинтазы. Таким образом, фолаты обе-

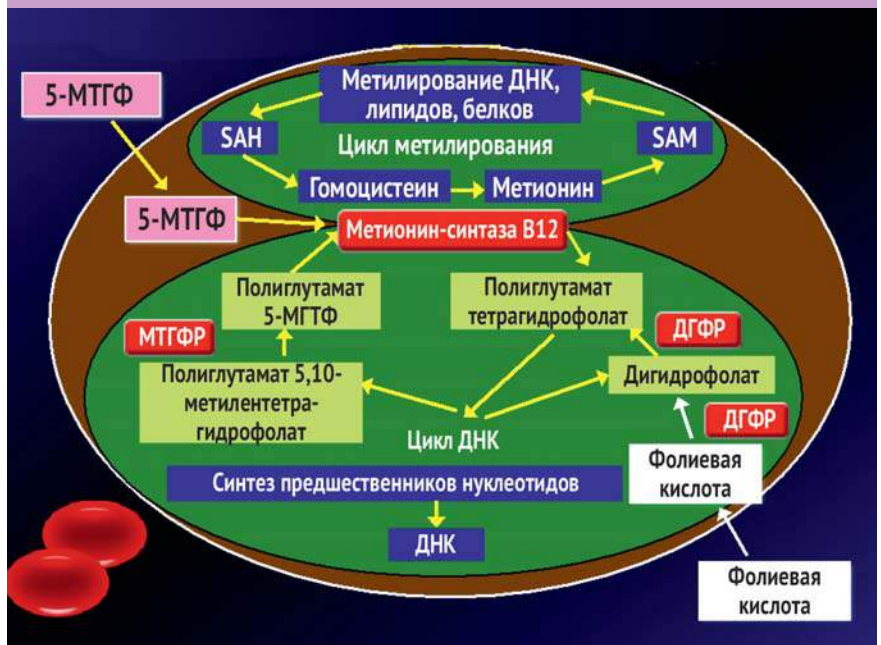
спечивают постоянное снабжение метильными группами циклы метилирования.

После участия в цикле метилирования 5-МТГФ вновь превращается в полиглутаматы фолиевой кислоты. Полиглутаматы участвуют в другом, не менее важном процессе обмена веществ: обеспечивают цикл синтеза нуклеотидов и репликацию ДНК, что позволяет клеткам делиться. В результате данных реакций образуются промежуточные формы фолиевой кислоты – полиглутамат дигидрофолат и 5,10-метилентетрагидрофолат. Дигидрофолаты с помощью фермента дегидрофолатредуктазы (ДФР) обратно превращаются в полиглутаматы тетрагидрофолатов и вновь используются в синтезе предшественников нуклеотидов для образования ДНК и клеточ-

Рисунок 1. Метаболизм фолатов в кишечнике



Рисунок 2. Метаболизм фолатов в клетке



ного деления. 5,10-метилентетрагидрофолаты под воздействием фермента МТГФР повторно превращаются в активный моноглутамат 5-МТГФ, который, наряду с поступившим из крови метилфолатом, используется для повторного метилирования гомоцистеина в метионин и участия последнего в циклах метилирования [1, 4, 6].

ДЕФИЦИТ ФОЛАТОВ, ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Гомоцистеин – это аминокислота, которая образуется в организме из метионина после его участия в реакциях метилирования. В то же время он является субстратом для возобновления цикла метилирования, превращаясь повторно в метионин с помощью переноса из фолатов новых метильных групп.

При недостатке фолатов нарушается процесс реметилирования гомоцистеина и происходит его накопление в организме. При увеличении уровня гомоцистеина в крови повышается риск тромбофилических осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт и венозная тромбоэмболия. Гипергомоцистеинемия вызывает повреждение сосудистого эндотелия, что активирует факторы свертывающей системы крови и приводит к повышению тромбообразования, в то время как деятельность антисвертывающего звена гемостаза ухудшается. Кроме того, в местах повреждения сосудистой стенки происходит отложение холестерина, кальция и продуктов распада клеток с образованием атеросклеротических бляшек, приводя к развитию ишемической болезни сердца. Таким образом, гипергомоцистеинемия является доказанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [13–16].

Нижний уровень гомоцистеина в сыворотке крови составляет 5 мкмоль/л, тогда как верхний предел варьирует между 10 и 20 мкмоль/л в зависимости от возраста, пола, этнической группы и особенностей потребления фолатов [15]. В ряде крупномасштабных исследований показано, что при сывороточной концентрации гомоцистеина ≥ 10 мкмоль/л отмечается значительное увеличение риска развития ишемической болезни сердца, инсульта, инфаркта, а также злокачественных новообразований. Наряду с этим значительно повышается показатель общей смертности, включающий смертность как от сердечно-сосудистых заболеваний, так и не связанных с ними причин, в т. ч. злокачественных новообразований [13, 15, 16].

Гипергомоцистеинемия может быть приобретенной и наследственной. Приобретенная гипергомоцистеинемия возникает при недостаточном потреблении пищевых продуктов, богатых фолиевой кислотой, при нарушении всасывания фолатов в кровь на фоне заболеваний кишечника. Алкоголизм, курение, применение ряда лекарственных средств (противосудорожные, гормональные контрацептивы, барбитураты, сульфаниламиды, противоопухолевые), гипотиреоз, сахарный диабет могут также приводить как к дефициту фолатов, так и развитию гипергомоцистеинемии. Накопление сывороточного гомоцистеина может быть следствием нарушения его выведения при заболеваниях почек [1, 6, 13].

Немаловажную роль в метаболизме гомоцистеина также играют ферменты фолатного цикла: МТГФР, метионинсинтаза и цистатионинсинтаза. Они обеспечивают как реметилирование гомоцистеина и превращение в метионин, так и удаление его избытка через мочевыделительную систему. Функционирование метиленсинтазы и цистатионинсинтазы зависит от количества поступающих в организм витаминов В12 и В6. Также встречается наследственная недостаточность ферментов, возникающая в результате полиморфизмов в их геноме [1, 4, 12, 13].

Было установлено, что регулярный прием фолиевой кислоты (в дозе около 200 мкг/сут) достоверно снижает уровень гомоцистеина в крови и сокращает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [17]. В странах, реализующих программу фортификации фолатами пищевых продуктов, отмечено снижение частоты госпитализации по причине острого инфаркта миокарда [18].

Полноценный цикл обмена фолатов и сопряженных с ним клеточных процессов в организме возможен не только при достаточном поступлении фолиевой кислоты, но и при нормальном функционировании ферментов фолатного цикла: метилентетрагидрофолатредуктазы, метионинсинтазы и цистатионинсинтазы

Фортификационные программы положительно влияют на снижение частоты острого инсульта [18]. Так, сравнение степени снижения данного показателя за период 1990–2002 гг. в США и Канаде, применяющих программы фортификации пищевых продуктов, с аналогичным показателем в Великобритании, где фортификация не является обязательной, показало более значительные темпы снижения частоты инсультов в странах с обязательной фортификацией продуктов питания [19].

В то же время в другом метаанализе рандомизированных исследований [20] с участием 37 485 пациентов указывается, что прием фолиевой кислоты в течение 5 лет оказывает незначительный эффект на частоту инфарктов и инсультов. Более того, метаанализ, опубликованный Wang с соавт. [21], не выявил протективного эффекта фолатов в отношении развития тромбофилических осложнений. В противоположность данным выводам, касающихся приема фолиевой кислоты, авторы продемонстрировали снижение на 18% риска инсульта при комбинированном применении фолиевой кислоты с витаминами В6 и В12.

ДЕФИЦИТ ФОЛАТОВ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

При недостатке фолатов в организме нарушается репликация и дифференцировка быстропролиферирующих эпителиальных клеток и в результате повреждения их генома повышается риск злокачественных заболеваний. Причем геном раковых клеток становится более

чувствительным к нарушению метаболизма фолатов, чем геном нормальных клеток [22]. Гипергомоцистеинемия также является независимым фактором риска активации канцерогенеза. Проведенные иммунологические и биохимические исследования показали, что недостаток фолатов способствует не только накоплению токсичного гомоцистеина, но и снижает Т-клеточную иммунную противораковую резистентность [20, 22].

В последние годы появилось множество публикаций о связи фолатдефицита с риском возникновения колоректального рака, раком молочной железы, раковых и предраковых заболеваний шейки матки [7, 23, 24]. Так, у женщин с ВПЧ-инфекцией и низкой концентрацией фолиевой кислоты и витамина В12 в крови риск CIN на 70% превышал таковой у женщин с нормальной концентрацией фолатов [24].

В результате эпидемиологических и клинических исследований и результатов внедрения программ фортификации пищевых продуктов синтетической фолиевой кислотой была выявлена двунаправленная связь между приемом фолиевой кислоты и уровнем фолатов в крови с риском развития онкологических заболеваний. Было установлено, что онкологический риск повышается как при дефиците фолатов, так и при передозировке синтетической фолиевой кислоты [25].

Сравнительный метаанализ 12 523 случаев злокачественных заболеваний, зарегистрированных в период 1991–2009 гг. в Италии и Швейцарии, в сравнении с 22 828 случаями контроля показал, что потребление не менее 100 мкг в сутки пищевых фолатов значительно снижает риск злокачественных заболеваний любой локализации: пищевода, гортани, желудка, колоректального рака, поджелудочной железы, трахеи, молочной железы, эндометрия, яичников, почек и простаты [26]. В то время как применение синтетической фолиевой кислоты в количестве более 400 мкг в сутки было ассоциировано с достоверным увеличением риска злокачественных заболеваний, таких как рак молочных желез, колоректальный рак, рак легких, простаты и яичников [27].

ДЕФИЦИТ ФОЛАТОВ, НЕВРОПАТИЯ И ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Одним из проявлений дефицита фолатов является невропатия. Она возникает по причине сбоя метилирования основного белка оболочки нервных окончаний миелина, приводящего к ее повреждению и нарушению проводимости нервных импульсов, результатом которой является депрессия, когнитивные расстройства и болезнь Альцгеймера [4].

Исследования показали, что более трети больных с депрессией имеют дефицит фолатов, при этом тяжесть заболевания и эффективность лечения антидепрессантами обратно коррелирует с уровнем фолатов в эритроцитах. В популяционных исследованиях также продемонстрировано, что при адекватном потреблении фолатов с пищей, а также в результате фортификации пищевых продуктов фолатами распространенность депрессии снижается [28].

В последние годы стала очевидной связь недостатка фолатов с развитием шизофрении и аутизма. Формирование данных заболеваний происходит внутриутробно в результате мальформации нервной системы [29]. Результаты 40-летнего исследования «Пренатальные факторы риска шизофрении», проведенного в США, показали, что высокий уровень гомоцистеина во время беременности в 2 раза повышает риск шизофрении и аутизма у ребенка [30].

Низкий фолатный статус коррелирует со снижением слуха, особенно у людей пожилого возраста. Исследование, проведенное в Нидерландах, показало улучшение слуха при дотации фолиевой кислоты (800 мкг/сут) у 800 пожилых пациентов [31]. В ряде исследований была показана ассоциация высокого уровня гомоцистеина в крови с дегенеративными изменениями сосудов глаза и ухудшением зрения у людей пожилого возраста. Ежедневное применение фолиевой кислоты в сочетании с витамином В6 и В12 у 5 000 пациентов на протяжении 7 лет показало снижение данных осложнений на 34% [32].

Низкое потребление фолатов, а также ассоциированной с ним гипергомоцистеинемии, коррелирует с высокой частотой когнитивных расстройств и болезни Альцгеймера у пожилых людей [33]. Применение добавок фолиевой кислоты на 26% снижает уровень гомоцистеина в крови в сравнении с плацебо и снижает уровень когнитивных расстройств [31]. При сочетанном применении фолиевой кислоты с витаминами В6 и В12 у пациентов, страдающих когнитивными расстройствами и гипергомоцистеинемией, снижение сывороточной концентрации гомоцистеина происходит более значительно (на 32%) и на 53% замедляется прогрессирование когнитивных расстройств по сравнению с плацебо [29].

В то же время при потреблении фолиевой кислоты выше суточной потребности, которая составляет 400 мкг/сут, тяжесть когнитивных расстройств у пожилых людей, наоборот, увеличивается [28].

ДЕФИЦИТ ФОЛАТОВ И НАРУШЕНИЯ ГЕМОПОЭЗА

С дефицитом фолатов традиционно связывают развитие анемии. Снижение уровня гемоглобина и эритроцитов происходит в результате нарушения кроветворения в костном мозге. Для нормального эритропоэза необходимо достаточное количество фолатов, витамина В12 и железа. Дефицит фолатов и/или витамина В12 приводит к нарушению деления кроветворных клеток, что сопровождается заменой нормобластного типа кроветворения на мегалобластный, при котором уменьшается количество клеток крови, увеличивается их объем и снижается функциональная активность [1–3, 5, 28, 34].

Назначение синтетической фолиевой кислоты эффективно повышает уровень гемоглобина и эритроцитов в крови, но при условии нормального функционирования ферментов, отвечающих за метаболизм фолатного цикла. В случаях полиморфизма в генах МТГФР и/или метионинсинтазы эффективность такой тактики значительно ниже [3, 28].

Кроме того, назначение синтетической фолиевой кислоты маскирует недостаточность витамина В12, характерного для пернициозной анемии. С витамином В12 связана деятельность фермента метионинсинтазы, отвечающего за перенос метильной группы фолатов в циклы метилирования. Наиболее серьезным последствием этого является повреждение миелинизации миелина – белка, обеспечивающего проводимость нервных импульсов. Добавление фолиевой кислоты приводит к восстановлению нормального гемопоэза и лечению анемии, при этом не влияя на процессы метилирования. В результате происходит необратимое разрушение миелина и быстрое прогрессирование неврологической симптоматики: от депрессии к когнитивным расстройствам и болезни Альцгеймера [4, 6].

Анемия, ассоциированная с дефицитом витамина В12, встречается у 20% взрослых людей и более часто у вегетарианцев, беременных и новорожденных детей. В результате распространения программ фортификации количество людей с низким сывороточным уровнем витамина В12 увеличилось на 70–87% [35]. Обследование 1 500 пожилых людей в США показало, что высокий сывороточный уровень фолатов на фоне потребления фортифицированных продуктов нередко сочетается с низким уровнем витамина В12 и имеет наивысший риск развития анемии и когнитивных нарушений [28].

Обследуя женщин с полиморфизмом гена МТГФР [36], которым не проводилась дотация фолатов, мы выявили высокую частоту повреждения не только эритроцитарного, но и тромбоцитарного звена гемопоэза. Они характеризовались уменьшением количества и увеличением объема тромбоцитов в сочетании с признаками их функциональной недостаточности (нарушением адгезии, агрегации, удлинением времени кровотечения). При этом у каждой второй женщины с дефектом гена МТГФР имели место обильные и/или длительные менструации, у 86% – кровотечение во время беременности и у каждой пятой – кровотечение в родах или после аборта. Таким образом, прослеживалась связь нарушений в метаболизме фолатного цикла с высокой частотой аномальных гинекологических и акушерских кровотечений.

НЕДОСТАТОК ФОЛАТОВ И ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Расстройство работы генома эмбриональных клеток во время их деления и дифференцировки приводит к нарушению эмбриогенеза и формированию пороков развития у плода [1]. Одним из тяжелейших пороков, связанных с фолатдефицитом, является незаращение нервной трубки. Каждый год в странах Евросоюза данный порок выявляется более чем у 4 500 беременных, и еще чаще – в странах с низким и средним уровнем дохода. Так, в европейских странах частота порока нервной трубки составляет в среднем 1 на 1 000 новорожденных, тогда как в странах Латинской Америки достигает 5 на 1 000 живорожденных детей.

Существует четкая зависимость частоты порока нервной трубки у плода от уровня фолатов в эритроцитах

крови беременной [1]. В метаанализах рандомизированных клинических исследований установлено, что дополнительный прием фолатов снижает частоту развития порока нервной трубки на 70–75% [10, 37].

Также следствием дефицита фолатов во время беременности является целый спектр различных аномалий мозга, конечностей, ушей, мочевыделительной системы, расщелина верхнего неба, омфалоцеле [9]. Наиболее часто (примерно у 1 из 100 новорожденных) встречаются пороки сердечно-сосудистой системы. Дополнительный прием фолиевой кислоты на протяжении 4 нед. до зачатия и первых 12 нед. беременности снижает риск развития врожденного порока сердца на 26% и дефекта сердечной перегородки на 40% [38].

Кроме негативного влияния на эмбриогенез, недостаточное потребление фолатов нарушает пролиферацию ворсин хориона и формирование плаценты. Нарушение плацентации приводит к осложненному течению беременности: повышается риск невынашивания, недонашивания, плацентарной недостаточности, задержки роста плода, увеличивается количество случаев преэклампсии и отслойки плаценты [9, 39–42].

Гипергомоцистеинемия, развивающаяся вследствие дефицита фолатов, также неблагоприятно влияет на течение беременности. При повышенном содержании гомоцистеина усиливается тромбообразование в зоне плацентации, что нарушает формирование и развитие плаценты и ведет к осложненному течению беременности. Результаты масштабного исследования (Hordaland Homocysteine Study), охватившего 5 883 женщины и их 14 415 беременностей в период 1967–1996 гг., показали достоверное повышение риска развития преэклампсии, отслойки плаценты, преждевременных родов и рождения детей с экстремально низкой массой тела (менее 1 500 г) при концентрации гомоцистеина в сыворотке крови более 9 мкмоль/л. При этом частота осложнений беременности коррелировала со степенью повышения уровня гомоцистеина [43].

Фолатный статус матери во время беременности также имеет важное значение для последующего развития ребенка. С низким потреблением фолиевой кислоты во время беременности ассоциирован низкий индекс психического развития, высокая частота когнитивных нарушений, повышенный риск аутизма и шизофрении [29, 30].

Использование добавок, содержащих фолиевую кислоту, связано с улучшением двигательных, когнитивных и поведенческих показателей у детей в 4 года [44]. Большое Норвежское исследование, включившее 38 954 ребенка, обнаружило значимо меньшую частоту задержки речевого развития у детей 3 лет от матерей, дополнительно принимавших фолиевую кислоту на ранних сроках беременности [45].

Минимально достаточная концентрация фолатов для рождения здорового ребенка составляет 906 нмоль/л [1] и встречается всего у 13% людей в популяции [11], поэтому повсеместно проводятся программы по дотации фолатов беременным женщинам. Назначать фолиевую кислоту

рекомендуется за 8–12 нед. до планируемой беременности [46]. Именно столько времени необходимо для накопления клетками достаточного количества фолатов для профилактики осложнений беременности и пороков развития у плода. Во время беременности прием фолатов продолжается до 12 нед. на протяжении всего периода закладки органов и систем плода и формирования плаценты [47].

В ряде исследований показано, что у женщин, дополнительно принимающих фолиевую кислоту более года до наступления беременности, риск преждевременных родов и рождения ребенка с низкой массой тела снижается на 60–70% в сравнении с 30–50% при приеме фолатов менее года до зачатия [48, 49]. В популяционном исследовании, проведенном в Великобритании, охватившем около 110 000 беременных женщин, обнаружено, что только стартовая терапия фолатами в прегравидарном периоде позитивно влияет на течение и исход беременности, тогда как начало приема фолатов после наступления беременности такого эффекта не имеет [50].

В информационном письме, опубликованном в январе 2015 г. рабочей группой FIGO [47], указывается, что прием фолатов в прегравидарный период и в течение беременности не ограничивается только профилактикой пороков развития у плода. Дополнительный прием фолатов до и после зачатия достоверно снижает риск преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела и аутизма.

РИСКИ ПРИМЕНЕНИЯ БОЛЬШИХ ДОЗ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

Суточная потребность в фолатах составляет 400 мкг или 0,4 мг. Указанная доза фолиевой кислоты экспертами FIGO считается безопасной и рекомендуется для длительного применения при планировании и во время беременности [47].

Синтетическая фолиевая кислота также, как и большинство пищевых фолатов, для участия в биологически значимых процессах организма должна с помощью ферментов кишечной стенки, в том числе МТГФР, превратиться в активный моноглутамат 5-МТГФ (*рис. 1, 2*). При снижении функции фермента МТГФР образование активных форм нарушается, что приводит к повреждению фолатзависимых обменных процессов в организме. В связи с широкой распространенностью генетических полиморфизмов ферментов фолатного цикла эффективность синтетической фолиевой кислоты не всегда достаточна [4, 12].

При этом в отличие от пищевых фолатов синтетическая фолиевая кислота в неметаболизированном неактивном виде также может поступать в системный кровоток и захватываться клетками. Вследствие ограничения возможностей ферментативной системы слизистой оболочки кишечника неметаболизированная фолиевая кислота появляется в крови, это происходит при ее суточном потреблении более 200 мкг. Поступая в клетки, она блокирует рецепторы и ферменты, с которыми взаимодей-



Dr.Reddy's 

**Фемибийон® -
уникальный
Метафолин®-
содержащий
комплекс!**

Реклама



femibion®
Забота о женском здоровье

NATLACARE

1
для планирования беременности и
беременности до конца 12 недели

2
с 13-й недели беременности
до конца периода лактации

С момента планирования беременности и до 12-ой недели

С 13-ой недели до конца периода лактации

СГР № RU.77.99.11.003.E.002915.02.15 от 10.02.2015 г.
СГР № RU.77.99.11.003.E.002923.02.15 от 10.02.2015 г.

www.femibion.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ствуют эндогенные активные формы, и, несмотря на достаточный и даже избыточный прием фолиевой кислоты, возникает или еще больше усугубляется функциональный фолатдефицит. Активные метаболитизированные фолаты не могут реализовать свои эффекты из-за избытка введенной в составе препаратов или фортифицированных продуктов синтетической фолиевой кислоты. Таким образом, для организма становится опасен не только недостаток фолатов, но и избыток синтетической фолиевой кислоты [4, 12, 28, 51].

В когортном исследовании, оценивающем результаты программы фортификации в США, было показано, что у каждого третьего пожилого американца в сыворотке крови обнаруживается неметаболизированная фолиевая кислота, которая была ассоциирована с низким уровнем витамина B12, повышением частоты анемии и неудовлетворительными тестами когнитивных способностей. Авторы пришли к выводу, что неметаболизированная фолиевая кислота в сыворотке крови может оказывать негативное влияние на деятельность нервной системы. Увеличение когнитивных расстройств у пожилых людей отмечено при потреблении фолиевой кислоты более 400 мкг/сут [28].

Метафолин является биологически активным фолатом и всасывается в кровь без участия ферментативных систем кишечника, в т. ч. фермента МТГФР. Он непосредственно захватывается клетками и используется в обменных процессах – репликации ДНК и циклах метилирования

В результате эпидемиологических и клинических исследований была выявлена двунаправленная связь между приемом фолиевой кислоты, уровнем фолатов в крови и онкологическими заболеваниями [25]. Онкологический риск повышается как при дефиците фолатов, так и при передозировке синтетической фолиевой кислоты. Есть данные о повышении риска развития рака молочной железы у женщин, принимавших высокие дозы (5 мг) фолиевой кислоты во время беременности [52].

Избыток синтетических фолатов при беременности также ассоциирован с неблагоприятными последствиями для плода и новорожденного. С ним связывают нарушение когнитивных способностей и зрения у новорожденного. Обнаружена корреляция высокого потребления фолатов во время беременности и повышенным риском развития инсулинорезистентности, ожирения и злокачественных заболеваний у детей в старшем возрасте [53, 54].

Высокое потребление синтетических фолатов матерями во время беременности является одним из факторов риска инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваний верхних дыхательных путей у детей. Так, обследование 32 077 детей в возрасте 18 мес. выявило увеличение на 24% риска инфекционных заболеваний нижнего респираторного тракта при высокодозирован-

ном потреблении фолиевой кислоты беременной в течение первого триместра [55]. В Датском исследовании с участием 3 786 детей показана прямая корреляция заболеваемости астмой и высоким фолатным статусом во время беременности. При применении натуральных фолатов такой ассоциации не наблюдалось [56].

В Австралийском исследовании было показано, что прием фолиевой кислоты в количестве 500 мкг/сут в третьем триместре беременности на 85% повышает риск развития экземы у детей к первому году жизни по сравнению с суточным потреблением фолиевой кислоты менее 200 мкг [57], при этом связи с пищевыми фолатами также не отмечалось. Обнаружена связь избытка синтетических фолатов с многоплодной беременностью [58].

Таким образом, в результате полученных данных о неблагоприятных эффектах потребления высоких доз (более 400 мкг/сут) синтетической фолиевой кислоты отношение к дотации фолатов по принципу «много не бывает» в настоящее время требует коррекции.

ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА И МЕТАФОЛИН

В последние годы исследования по профилактике осложнений, связанных с дефицитом фолатов, все более фокусируются на дополнительном приеме другой формы синтетической фолиевой кислоты – 5-МТГФ (L-метилфолат), или метафолина. Метафолин является биологически активным фолатом и всасывается в кровь без участия ферментативных систем кишечника, в т. ч. фермента МТГФР. Он непосредственно захватывается клетками и используется в обменных процессах – репликации ДНК и циклах метилирования. С ним не связаны нарушения физиологического метаболизма фолатов в организме и обусловленных с ним эпигенетических расстройств [4, 12].

Биологически активная форма фолиевой кислоты содержится в поливитаминном комплексе Фембион, в котором фолаты представлены 200 мкг фолиевой кислоты и 200 мкг метафолина. Кроме того, в нем имеются другие представители витаминов группы В, в том числе В6 и В12, необходимые для деятельности ферментов, обеспечивающих метаболизм фолатов в организме, а также витамины С, Е, РР и йод.

При исследовании уровня фолатов в эритроцитах крови у женщин с полиморфизмом гена МТГФР Р. Принц-Лангехоль и соавт. [12] показали, что метафолин в большей степени повышает их содержание, чем фолиевая кислота. Также метафолин значительно снижает сывороточный уровень гомоцистеина по сравнению с приемом фолиевой кислоты [46]. Добавление к фолиевой кислоте метафолина и витамина В12 у беременных с анемией более значительно повышает уровень гемоглобина в сравнении с обычной фолиевой кислотой [34]. Кроме того, сочетанное применение фолатов с витаминами В6 и В12, восстанавливая цикл синтеза ДНК и цикл метилирования, сопровождается не только восстановлением гематологических показателей, но и улучшением неврологического статуса [29].

В наших исследованиях мы также продемонстрировали, что назначение Фемибиона беременным с дефектным геном МТГФР позволяет нормализовать гематологические показатели как качественно, так и количественно, а также значительно снизить риск кровотечений и осложненного течения беременности [36]. Результаты пилотного исследования по применению данного поливитаминового комплекса в составе терапии патологических маточных кровотечений на фоне чистогестагенной имплантационной контрацепции показали значительное улучшение контроля цикла и повышение комплаентности пользовательниц гормональной контрацепции [59].

Являясь поливитамино-минеральным комплексом, Фемибион отличается от большинства других представителей данной группы пищевых добавок. В его состав входит на 2/3 меньше компонентов, чем в обычной поливитаминовой таблетке, что оказывает ощутимо меньшую нагрузку на печень и желудочно-кишечный тракт. Кроме того, содержание большинства витаминов и минералов не превышает 50–75% от суточной потребности, что в сочетании с их поступлением с пищей не приводит к избытку витаминов в организме, не менее опасному, чем их недостаток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фолаты играют незаменимую роль в организме: участвуют в клеточной репликации и дифференцировке, обе-

спечивают метилирование всех субстратов обмена веществ. При этом у 90% популяции имеется дефицит фолатов, который связан как с недостаточным потреблением фолатосодержащих пищевых продуктов, так и с нарушением функции ферментов фолатного цикла. Дополнительное потребление синтезированной фолиевой кислоты позволяет значительно сократить частоту сердечно-сосудистых, злокачественных заболеваний, когнитивных расстройств, осложнений беременности и пороков развития у плода, связанных с дефицитом фолатов. При этом следует учитывать, что назначение высоких доз (более 400 мкг/сут) может быть сопряжено с неблагоприятными последствиями как для матери, так и для новорожденного.

Имеющиеся на сегодняшний день данные о негативных последствиях содержания в сыворотке крови неметаболизированной фолиевой кислоты на эпигенетические процессы позволяют изменить отношение к неконтролируемому приему синтетических фолатов. Кроме того, вследствие высокой распространенности среди населения генетических полиморфизмов ферментов фолатного цикла патогенетически обоснованным является применение поливитамино-минерального комплекса Фемибион, в состав которого, кроме фолиевой кислоты, входит метаболически активный метафолин, а также витамины В6 и В12, обеспечивающие активность ферментов фолатного цикла и реализацию биологических эффектов фолатов в организме.



ЛИТЕРАТУРА

1. В vitamins and folate chemistry, analysis, function and effects / ed. V.R. Preedy. London: RSC, 2013. 888p.
2. Lucock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Mol Genet Metab*, 2000, 71(1–2): 121–138.
3. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, et al. Hematological disorders. In: Williams Obstetrics, 23rd ed. New York: McGraw-Hill, 2009.
4. Pietrzik K, Bailey L, Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacok*, 2010, 49(8): 535–548.
5. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. 5-е изд. М.: Триада-Х, 2011, 896 с.
6. Crider KS, Yang TP, Berry RJ, Bailey LB. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Adv Nutr*, 2012, 3(1): 21–38.
7. Duthie SJ. Folate and cancer: how DNA damage, repair and methylation impact on colon carcinogenesis. *J Inherit Metab Dis*, 2011, 34: 101–109.
8. Kidd PM. Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and age-associated memory impairment: current understanding and progress toward integrative prevention. *Altern Med Rev*, 2008, 13: 85–115.
9. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, et al. Folic Acid Supplementaion and Pregnancy: More Than Just Neural Tube Defect Prevention. *Rev Obstet Gynecol*, 2011, 4(2): 52–59.
10. Lumley J, et al. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007. Issue 4. Art. No.:CD001056.
11. Fekete K, Berti C, Trovato M, et al. Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation. *Nutr J*, 2012, 11: 75–86.
12. Prinz-Langenohl R, Bramswig S, Tobolski O, et al. (6S)-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C, T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. *Br J Pharmacol*, 2009, 158: 2014–2021.
13. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. *J Appl Genet*, 2008, 49: 267–282.
14. Xiao Y, Zhang Y, Wang M, et al. Plasma S-adenosylhomocysteine is associated with the risk of cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography: a cohort study. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98: 1162–1169.
15. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad PR, et al. Prospective study of homocysteine and MTHFR 677TT genotype and risk for venous thrombosis in a general population—results from the HUNT 2 study. *Br J Haematol*, 2008, 141: 529–535.
16. Refsum H, Nurk E, Smith AD, et al. The Hordaland Homocysteine Study: A Community-Based Study of Homocysteine, Its Determinants, and Associations with Disease. *J Nutr*, 2006, 136: 1731–1740.
17. Vollset SE, Refsum H, Tverdal A, et al. Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr*, 2001, 74: 130–136.
18. Djuric D, Jakovljevic V, Rasic-Markovic A, et al. Homocysteine, Folic acid and coronary artery disease: possible impact on prognosis and therapy. *The Indian J Chest Dis*, 2008, 50.
19. Tu JV, Nardi L, Fang J, et al. National trends in rates of death and hospital admissions related to acute myocardial infarction, heart failure and stroke, 1994–2004. *CMAJ* 2009; 180: E118–25.
20. Yang Q, Botto LD, Erickson JD, et al. Improvement in stroke mortality in Canada and in England and Wales, 1990 to 2002. *Circulation*, 2006, 113: 1335–1343.
21. Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med*, 2010, 170: 1622–31.
22. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*, 2007, 369: 1876–82.
23. Wang X, Wu X, Liang Z, et al. A comparison of folic acid deficiency-induced genomic instability in lymphocytes of breast cancer patients and normal non-cancer controls from a Chinese population in Yunnan. *Mutagenesis*, 2006, 21(1): 41–47.
24. Gibson TM, Weinstein SJ, Pfeiffer RM, et al. Pre- and postfortification intake of folate and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort study in the United States. *Am J Clin Nutr*, 2011.
25. Piyathilake CJ, Macaluso M, Alvarez RD, et al. Lower risk of cervical intraepithelial neoplasia in women with high plasma folate and sufficient vitamin B12 in the post-folic acid fortification era. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2009, 2: 658–64.
26. Kim YI. Folate and colorectal cancer: an evidence-based critical review. *Mal Nutr Food Res*, 2007, 51(3): 267–292.
27. Tavani A, Malerba S, Pelucchi C, et al. Dietary Foliates and cancer risk in a network of case-control studies. *Annals of Oncology*, 2012, 23: 2737–2742.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.