

Преимущества проведения коррекции фолатного статуса с использованием витамино- минерального комплекса, содержащего метафолин

Е. В. Ших, А. А. Махова
Кафедра клинической фармакологии и
пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ
им. И. М. Сеченова, Москва

Фолиевая кислота – вещество, полученное путем химического синтеза, которое не является метаболически активным. Метафолин® – синтетическое производное, созданное на базе 5-метил-тетрагидрофолата. Преимуществами метафолина являются: непосредственное поступление в организм вещества в биологически активной форме и наличие оптимального эффекта, даже в случае наличия у пациента гомозиготного и/или гетерозиготного генотипов 677C→T полиморфизма метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФР). С учетом высокого показателя распространенности генетических полиморфизмов МТГФР среди населения и проблем, связанных с пониженной активностью МТГФР, с целью профилактики и лечения различных патологических состояний, связанных с дефицитом фолатов во время беременности, целесообразно применять витаминно-минеральные комплексы, содержащие Метафолин® – активную форму фолатов с высокой биодоступностью.

Ключевые слова: фолиевая кислота, Метафолин, Фембион Наталкер, МТГФР, беременность.

Benefits of folate status correction using metafolin-contained vitamin- mineral complex

E.V.Shikh, A.A.Makhova
Department of clinical pharmacology
and internal medicine propaedeutics,
I.M.Sechenov FMSMU, Moscow

Сведения об авторах:

Ших Евгения Валерьевна – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Махова А.А. – к.м.н., кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Folic acid as substance obtained by chemical synthesis and has no own metabolic activity. Metafolin® is a synthetic compound derived from 5-methyl-tetrahydrofolate. Benefits of Metafolin include direct intake of biologically active substances; optimal form and effect of the drug even in case of homozygous and/or heterozygous genotypes 677C→T polymorphism of MTHFR. Considering high prevalence of MTHFR genetic polymorphism and its reduced activity, metafolin-contained vitamin-mineral supplements are preferred as Metafolin is the active form of folic acid which presents high bioavailability.

Keywords: folic acid, Metafolin, Femibion Natalcare, MTHFR, pregnancy.

Введение

Постоянный интерес специалистов к фолатам объясняется тем, что учеными установлена роль этого витамина в лечении широкого спектра различных заболеваний. В 1931 г. Люси Уилс описала эффективность экстракта дрожжей в борьбе с тропической макроцитарной анемией на поздних сроках беременности в условиях Индии. Это был первый в мире опыт использования фолатов для профилактики тифозной болезни. В 1991 г. группа по исследованию витаминов при Медицинском исследовательском совете подтвердила значение применения фолатов на ранних сроках беременности для предотвращения развития патологии позвоночника плода [1].

В 1995 г. был опубликован анализ 27 исследований более чем у 4000 пациентов с сосудистыми заболеваниями и таким же числом пациентов в контроле, подтвердивший, что гомоцистеин является независимым дифференцированным фактором риска в отношении атеросклероза коронарных, церебральных и периферических сосудов. Снижение уровня гомоцистеина путем образования метионина открыло новые возможности для использования фолатов в профилактике болезней [2].

Фолиевая кислота в профилактике и лечении заболеваний

Фолиевая кислота, гипергомоцистеинемия и риск сердечно-сосудистых заболеваний. По результатам более чем 80 исследований показано, что даже умеренное повышение уровня гомоцистеина в крови увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Анализ наблюдательных исследований показал, что длительное снижение уровня гомоцистеина в плазме крови только лишь на 1 ммоль/л приводит к снижению сердечно-сосудистого риска на 10%. Из 3-х витаминов, которые регулируют уровень гомоцистеина, фолиевая кислота имеет наибольший эффект в снижении базального уровня гомоцистеина в крови, при отсутствии существенного дефицита витамина В₁₂ или витамина В₆.

Диета, богатая фолиевой кислотой, связана с пониженным риском сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Исследование, проведенное в Финляндии в течение 10 лет показало, что те мужчины, которые потребляли большее количество пищевых фолатов имели на 55% более низкий риск острых коронарных событий по сравнению с теми, кто потреблял меньшее количество фолатов [4]. Увеличение по-

требления фолатов с пищей или продуктами, обогащенными фолиевой кислотой приводит к снижению уровня гомоцистеина [5]. Недавно проведенный метаанализ 25 рандомизированных контролируемых исследований показал, что дополнительный прием 0,8 мг фолиевой кислоты максимально уменьшает уровень гомоцистеина в плазме; прием в суточных дозах 0,2 и 0,4 мг фолиевой кислоты был связан с 60% и 90% снижением уровня гомоцистеина в плазме крови соответственно. Американская ассоциация Сердца рекомендует дополнительный прием 400 мкг фолиевой кислоты, 2 мг витамина В₆ и 6 мкг витамина В₁₂ в качестве стартовой терапии гипергомоцистеинемии в случае, если диета, богатая фолатами, не приводит к адекватному снижению уровня гомоцистеина в плазме крови [6]. При этом, хотя дополнительный прием фолиевой кислоты приводит к снижению уровня гомоцистеина в плазме крови, остается неизвестным, снижает ли фолиевая кислота риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Онкологические заболевания. Предполагается, что рак происходит от повреждения ДНК, когда процессы репарации замедлены или при чрезмерной экспрессии некоторых генов. Поскольку фолиевая кислота играет важную роль в синтезе ДНК, РНК и метилировании, возможно, что фолаты могут влиять на процессы репарации ДНК и экспрессии генов. Обсервационные исследования показали, что пониженный статус по фолиевой кислоте связан с повышением рака шейки матки, толстой и прямой кишки, легких, пищевода, головного мозга, поджелудочной железы и молочной железы. Интервенционные исследования по фолиевой кислоте в организме человека были проведены главным образом по отношению к раку шейки матки и колоректальному раку. Сочетание высокого потребления алкоголя с одновременным низким потреблением фолиевой кислоты приводит к повышенному риску развития рака толстой кишки [7]. Однако не следует забывать, что связь между приемом фолиевой кислоты, уровнями фолатов в крови и онкологическими заболеваниями двунаправленна: онкологический риск повышается как при дефиците, так и при избытке фолиевой кислоты [8].

Болезнь Альцгеймера и когнитивные нарушения. Роль фолиевой кислоты в синтезе нуклеиновых кислот и реакций метилирования имеет важное значение для нормального функционирования мозга. За последнее десятилетие в нескольких исследованиях описана связь между снижением уровня фолатов и когнитивными нарушениями у пожилых людей [9].

В большом перекрестном исследовании у пожилых канадцев обнаружили, что люди, имеющие низкий уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови, имеют больший риск развития слабоумия и депрессии. В похожем исследовании, низкие сывороточные уровни фолата были связаны с проблемами с краткосрочной памятью у пожилых людей, которые не имели признаков деменции [10]. Исследования разных авторов дают противоречивые сведения относительно влияния фолиевой кислоты на риск болезни Альцгеймера. В одном из исследований у пожилых людей преимущественно испанской и афро-американской этнических групп с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний было обнаружено, что более высокое потребление фолиевой кислоты связано с пониженным риском развития болезни Альцгеймера [11]. Другое проспективное исследование у пожилых людей выявило, что пищевые фолаты

не влияют на развитие болезни Альцгеймера [12]. Умеренное повышение уровня гомоцистеина, так же как и снижение уровня фолатов и витамина В₁₂ ассоциировано с болезнью Альцгеймера и сосудистыми деменциями. В исследовании, проведенном в группе 370 пожилых мужчин и женщин, в течение 3 лет, низкий сывороточный уровень фолатов (<10 нмоль/л) или витамина В₁₂ (<150 пмоль/л) был ассоциирован с двойным риском развития болезни Альцгеймера [13].

Фолаты при беременности

Профилактика пороков развития плода. Частота диагностики дефектов нервной трубки (ДНТ) плода в России составляет около 0,5%; ежегодно погибают до 300 новорожденных с этим диагнозом, что составляет примерно 2% в структуре общей детской смертности [14].

Рост и развитие плода характеризуются повышенной клеточной продукцией. Адекватное поступление фолатов является критическим для синтеза ДНК и РНК. ДНТ являются врожденными пороками развития, иногда фатальными, характеризующимися анэнцефалией или расщеплением позвоночника (spina bifida). Дефекты возникают между 21 и 27 днем гестации. Это период, когда многие женщины, еще не знают о своей беременности [15].

Результаты рандомизированных исследований показали 60–100% сокращение ДНТ в случае дополнительного потребления женщинами фолиевой кислоты на фоне полноценного разнообразного питания на протяжении одного месяца до зачатия и одного месяца после зачатия. В США рекомендуется употребление 400 мкг фолиевой кислоты ежедневно всем женщинам репродуктивного возраста для предотвращения ДНТ, кроме этого с 1998 г. все зерновые продукты дополнительно обогащаются фолиевой кислотой, что привело к 26% снижению данных пороков развития плода. В Канаде, где так же проводится обогащение продуктов питания, как и в США (1,5 и 1,4 мг фолиевой кислоты/кг зерна соответственно), сообщается о большем снижении частоты случаев ДНТ – до 50% [16, 17].

Известным является факт, что чем ниже уровень фолатов в эритроцитах крови, тем выше риск рождения ребенка с пороком развития нервной трубки. Достаточный с точки зрения профилактики ПРНР уровень фолатов составляет >906 нмоль/л.

В вопросе пренатальной профилактики дефектов нервной трубки, как наиболее статистически значимого осложнения фолатного дефицита, современная российская ситуация ничем не уступает таковой в странах Евросоюза. Эффективность первичной профилактики показала, что у пар, принимавших фолиевую кислоту до зачатия, частота ДНТ плода по итогам многолетних наблюдений снижается в 3 раза по сравнению с популяционной распространенностью данной группы пороков.

Фолиевая кислота напрямую участвует в формировании сосудистого русла плаценты, и, нарушения ангиогенеза в этой области ассоциированы с патогенезом преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности, в том числе с задержкой роста и антенатальной гибелью плода [14].

Адекватное потребление фолиевой кислоты способствует также предотвращению возникновения других видов врожденных пороков, в том числе пороков сердца и недоразвития конечностей. Кроме того, низкий уровень потребления фолатов во время беременности ассоциируется с повышенной частотой преждевременных родов и низкой массой те-

ла младенца при рождении. В последнее время считается, что повышенное содержание в крови гомоцистеина является индикатором функциональной фолатной недостаточности, и связывается с повышенным риском выкидыша и таким осложнениями беременности, как эклампсия и преждевременная отслойка плаценты [18].

Дефицит фолиевой кислоты приводит к реализации наиболее неблагоприятных звеньев патогенеза артериальной гипертензии у беременных – к тотальной ангиопатии, микротромбозам, нарастанию инсулинорезистентности.

Согласно данным, опубликованным в зарубежной литературе, фолатный дефицит и полиморфизм метилтетрагидрофолатредуктазы связаны с отслойкой или инфарктами плаценты, спонтанными абортными, привычным невынашиванием вследствие распространенных дефектов формирования и созревания элементов трофобласта и плацентарного сосудистого русла; преэклампсией [19].

Таким образом, есть основания для продолжения дополнительного потребления фолиевой кислоты в течение всей беременности, даже после закрытия нервной трубки, чтобы уменьшить риск других возможных осложнений.

В последние годы получены многочисленные доказательства того, что среди женщин с осложненной беременностью значительно чаще встречаются гомозиготные (ТТ) и даже гетерозиготные (СТ) генотипы. Таким образом, в некоторых случаях недостаточно и неэффективно употреблять просто фолиевую кислоту. В связи с этим с целью коррекции фолатного статуса во время беременности целесообразно использовать биологически активные формы фолатов в виде 5-метилтетрагидрофолата (Метафолин®).

Рекомендации по приему фолатов

По данным крупных исследований, включающих десятки тысяч человек, большинство взрослых людей потребляют меньше фолатов, чем это установлено нормами. В частности, изучение потребления фолатов населением Германии на протяжении 1997–2000 гг. показало, что в среднем потребление фолатов взрослыми составляет 250 мкг/сут вместо установленных для Германии 320 мкг/сут. При этом у 25% женщин детородного возраста содержание фолата в эритроцитах и плазме крови снижено.

Наибольшие количества фолиевой кислоты содержат такие продукты, как печень, дрожжи, листовые овощи (шпинат, петрушка, салат латук, перо лука и др.). Необходимый уровень фолатов может обеспечить потребление 800 г свежего салата, 500 г свежей петрушки или 500 г вареной печени в день, что маловероятно в реальной жизни. Таким образом, очевидно, что в большинстве случаев не обойтись без дополнительного приема витаминно-минеральных комплексов.

Беременным и кормящим женщинам рекомендуется употреблять 400–800 мкг/сут, а всем остальным – 400 мкг/сут фолатов, верхний предел физиологической потребности – 1000 мкг (Нормы РФ, 2008). Суточная доза потребления фолиевой кислоты для женщин репродуктивного возраста и для беременных с неотягощенным акушерским анамнезом составляют 400–600 мкг/сут, для кормящих – 500 мкг/сут [8].

Учитывая высокий показатель распространенности генетических полиморфизмов МТГФР среди населения и проблемы, связанные с пониженной активностью фермента, и соответственно меньшим количеством биологически доступного L-метилфо-

лата, вопросы коррекции фолатного статуса стали фокусироваться скорее на использовании L-метилфолатов, а не на дополнительном приеме фолиевой кислоты в качестве средства профилактики патологий, связанных с дефицитом фолатов.

Фолаты, фолиевая кислота, L-метилфолат и Метафолин®

Термин *фолаты* обычно используется как непатентованное название для группы химически родственных соединений на основе структуры фолиевой кислоты.

Фолат или витамин B₉ считается одним из 13 незаменимых витаминов. Фолаты не синтезируются заново в организме, их нужно получать либо из пищи, либо посредством дополнительного приема. *Пищевые фолаты* – это питательные вещества, присутствующие в натуральных пищевых продуктах, таких как зеленые листовые овощи, бобовые, яичный желток, печень и цитрусовые. *Фолиевая кислота* – это синтетическая пищевая добавка, которая присутствует в обогащенных пищевых продуктах и витаминных препаратах. Ни фолаты, ни фолиевая кислота не являются метаболически активными. Биологической активностью обладают лишь тетрагидрофолат и его производные, а фолиевая кислота сама по себе не является биологически активным соединением.

Чтобы участвовать в клеточном метаболизме, фолиевая кислота и фолаты должны подвергнуться редуцированию. L-5-метилтетрагидрофолат (L-метилфолат) является доминирующей формой фолата, которая циркулирует в плазме крови и участвует в биологических процессах [20].

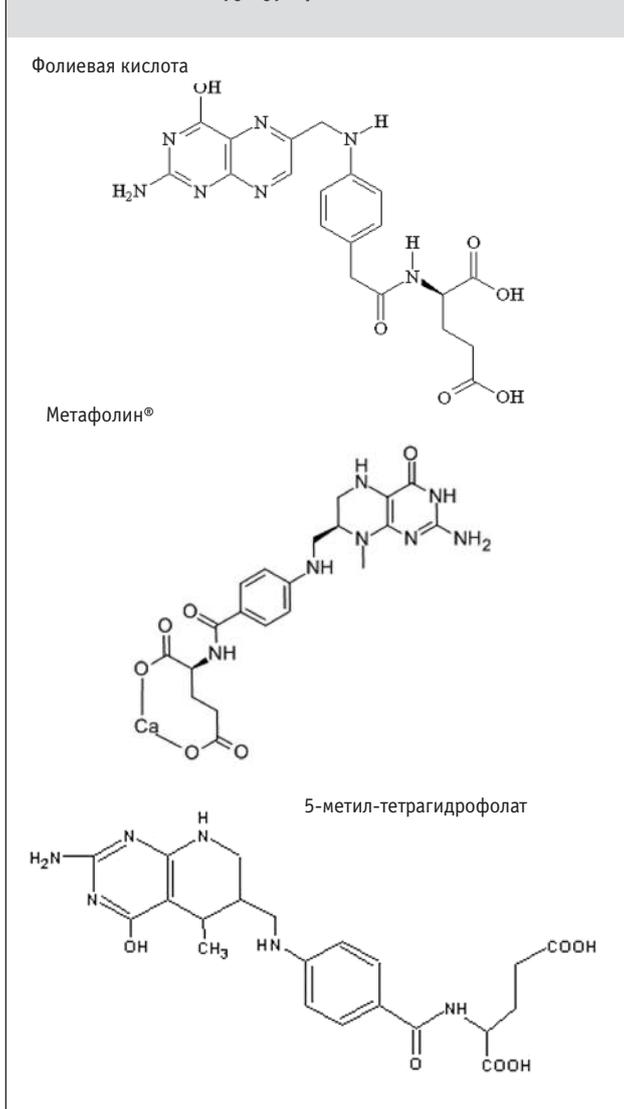
Метафолин® – синтетическое производное, созданное на базе 5-метил-тетрагидрофолата. Единственное различие между Метафолином и 5-МТГФ – присутствие иона кальция. В организме Метафолин® распадается на ионы кальция и 5-МТГФ. Метафолин® (кальциевая соль L-5-метилтетрагидрофолиевой кислоты) – молекула, идентичная фолатам, содержащимся в пищевых продуктах и организме человека (рис. 1).

Метафолин® имеет ряд преимуществ, к которым в первую очередь относятся непосредственное поступление в организм вещества в биологически активной форме и наличие оптимального эффекта, даже в случае наличия у пациента гомозиготного и/или гетерозиготного генотипов 677C→T полиморфизма МТГФР.

Чтобы превратиться в метаболически активную форму, фолиевая кислота должна сначала превратиться в дигидрофолат (ДФ), а затем в тетрагидрофолат (ТГФ) посредством ферментативного восстановления, которое катализируется ферментом ДГФ редуктазой (ДФР). Затем ТГФ с помощью фермента метилтетрагидрофолатредуктазы может превратиться в биологически активную форму L-метилфолат (МТГФР). Это ключевое превращение нужно, чтобы подготовить L-метилфолат для реакции переноса одноуглеродных групп (передача метила), необходимого для синтеза пурина/пиримидина в процессе сборки ДНК и РНК, для метилирования ДНК и для регулирования метаболизма гомоцистеина (рис. 2). МТГФР является важнейшим ферментом практически для всех биологических процессов, которые включают метаболизм фолатов и метионина [20].

Метаболизм гомоцистеина – промежуточного звена в обмене серосодержащих аминокислот, представляет собой пример взаимосвязи питательных веществ, необходимых для оптимального физиологиче-

Рис. 1. Химическая структура фолатов



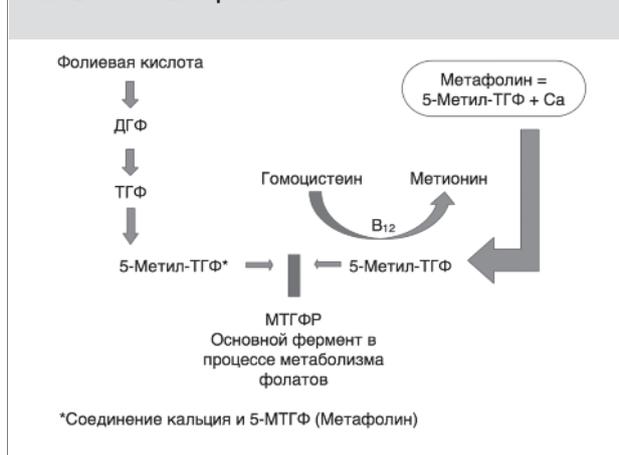
ского функционирования организма человека. У здоровых людей работают два различных пути метаболизма гомоцистеина. Один путь синтезирует метионин из гомоцистеина и зависит от фолатных кофакторов и витамин В₁₂-зависимого фермента. Другой путь – преобразование гомоцистеина в аминокислоту-цистеин, требует двух витамин В₆-зависимых ферментов. Таким образом, количество гомоцистеина в крови регулируется тремя витаминами: фолиевой кислотой, витамином В₁₂, витамином В₆ [21].

Генетические полиморфизмы и метаболизм фолиевой кислоты

В процессе метаболизма фолатов важную роль играет полиморфизм генов. В организме каждой второй женщины из-за ограниченной активности ферментов фолиевая кислота не может полностью превратиться в биологически активную форму – 5-метилтетрагидрофолат.

Фермент 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР) катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-МТГФ, что необходимо для превращения гомоцистеина в метионин за счет присоединения углеродного остатка. Существует вариант гена МТГФР, в котором цитозин в положении 677 заменен на тимин (полиморфизм 677С→Т), в результате чего аминокислота аланин замещается валином. Среди европейцев с полиморфизмом данного гена 12% составляют гомозиготы (ТТ), 43% – гетерозиготы (СТ), а 45% – аллели «дикого типа» (СС). В

Рис. 2. Метаболизм фолатов



условиях *in vitro* активность фермента в случае генотипа ТТ снижена на 75% по сравнению с аллелем «дикого типа» СС, что ассоциировано с повышением сывороточного уровня гомоцистеина как следствие подавления синтеза 5-МТГФ (это становится особенно заметным при низком содержании в крови фолиевой кислоты). Более того, установлено, что вариант гена МТГФР 677С→Т служит генетическим фактором риска дефектов нервной трубки, вызывая до 19% случаев этой разновидности пороков развития [22, 23].

В ходе недавно завершенных клинических испытаний было показано, что 5-МТГФ не менее эффективен по сравнению с фолиевой кислотой с точки зрения содержания фолатов в крови и эритроцитах; он также снижает уровень гомоцистеина как у клинически здоровых лиц, так и при наличии какой-либо патологии. Ранее при проведении исследований не принималось во внимание существование мутантного генотипа МТГФР (677С→Т), генотип ТТ исключался, или же работа велась в небольших группах пациентов с гомозиготным генотипом, которым назначали разное лечение. Таким образом, до последнего времени данные о влиянии [6S]-5-МТГФ и фолиевой кислоты на содержание фолатов в крови у лиц генотипом ТТ были ограничены.

В отличие от [6S]-5-МТГФ, фолиевая кислота должна быть восстановлена путем замены одного углеродного остатка. Этот процесс катализирует МТГФР. Затем продукт метаболизма в виде 5-МТГФ поступает в системный кровоток. Следовательно, в случае снижения активности МТГФР (что характерно для генотипа ТТ) эффект фолиевой кислоты относительно сывороточного уровня фолатов выражен в меньшей степени по сравнению с [6S]-5-МТГФ.

Из баз данных предыдущих исследований, проводимых Институтом питания (Университет Бонна, Германия) были отобраны клинически здоровые женщины репродуктивного возраста с индексом массы тела 17–25 кг/м² с мутацией гена МТГФР 677Ц Т по генотипу ТТ или СС, нормальными показателями общего и биохимического анализов крови, соответствующим содержанием фолатов (>6,8 нМ в плазме крови и >317 нМ в эритроцитах) и витамина В₁₂ (>110 рМ в плазме крови). Испытуемые придерживались стандартного режима питания в течение 4 недель до начала исследования и на протяжении всего срока его проведения, избегая при этом дополнительного приема витаминов или употребления пищи, обогащенной фолатами.

В соответствии с дизайном было проведено рандомизированное двойное слепое перекрестное ис-

Фармакокинетические параметры концентрации фолатов в плазме крови у женщин с генотипом ТТ (n = 16) или СС (n = 8) мутации 677С→Т гена МТГФР (цит. по [по 22])				
Показатели		Фолиевая кислота	[6S]-5-МТГФ	p
AUC (нМ) с поправкой на время	ТТ	10,8±2,9 (9,3–12,4)	21,4±4,6 (19,0–23,9)	<0,0001
	СС	11,9±2,9 (9,5–14,3)	19,2±4,5 (15,4–22,9)	0,0012
C _{max} нМ	ТТ	43,4±12,4 (36,8–50,0)	71,1±13,5 (63,9–78,3)	<0,0001
	СС	48,0±13,5 (36,7–59,3)	66,5±12,7 (55,9–77,1)	0,0006
T _{max} мин	ТТ	119,4±69,2* (82,5–156,3)	33,3±10,9 (27,5–39,1)	0,0002
	СС	79,0±27,9 (55,6–102,3)	36,9±14,2 (25,0–48,7)	0,0134

Примечание. Данные представлены как арифметическое среднее ± стандартное отклонение с 95% доверительным интервалом в скобках. Для оценки различий между переменными использован t-критерий Стьюдента. *Статистически достоверные отличия для t_{max} на фоне приема фолиевой кислоты в случае генотипа СС, p=0,0217. [6S]-5-МТГФ – [6S]-5-метилтетрагидрофолат; AUC – профиль концентрация-время; СС – генотип СС мутации 677Ц Т гена 5,10-метилтетрагидрофолатредуктазы; ТТ – генотип ТТ мутации 677С→Т гена 5,10-метилтетрагидрофолатредуктазы.

следования. Клиническая часть заняла 3 дня (скрининг, день 1 и день 2), причем скрининг выполнялся за 12 дней до первого дня исследования. День 1 и день 2 были разделены промежутком в 6 сут (период отмывки). Испытуемым назначали таблетки немедленного высвобождения, покрытые пленочной оболочкой, которые содержали 400 мкг фолиевой кислоты или 416 мкг [6S]-5-МТГФ. Женщин подвергли рандомизации для выбора одной из схем назначения исследуемых препаратов – [6S]-5-МТГФ – в первый день и фолиевая кислота – во второй день или фолиевая кислота – в первый день и [6S]-5-МТГФ – во второй день. Рандомизацию стратифицировали в соответствии с полиморфизмом гена МТГФР 677С→Т, чтобы обеспечить одинаковое распределение генотипов ТТ и СС в обеих группах назначения препаратов. Утром первого и второго дней исследования у пациенток брали кровь натощак (после 12-часового перерыва в приеме пищи). Сразу после взятия анализа крови испытуемые однократно принимали фолиевую кислоту или [6S]-5-МТГФ и запивали таблетку 200 мл воды. Затем кровь повторно брали на анализ в течение 8 ч после приема таблетки (через 30, 60, 90, 120, 180, 240, 360 и 480 мин).

В группе лиц с генотипом ТТ средняя AUC и C_{max} для общей концентрации фолатов в крови оказались статистически достоверно выше (в два раза) после приема [6S]-5-МТГФ по сравнению с фолиевой кислотой (p<0,0001). Среднее t_{max} было статистически достоверно меньше для [6S]-5-МТГФ по сравнению с фолиевой кислотой.

Аналогичная картина наблюдалась и у испытуемых с генотипом СС. Это было справедливо как для средней AUC и C_{max} (p<0,005), так и t_{max} (p<0,05).

Статистически достоверные различия по фармакокинетике между генотипами ТТ и СС были выявлены только для t_{max} на фоне применения фолиевой кислоты (среднее t_{max} оказалось выше в группе ТТ по сравнению с группой СС).

Результаты исследования показали, что вне зависимости от генотипа, [6S]-5-МТГФ в однократной дозировке обладает большей биодоступностью, чем фолиевая кислота в такой же дозировке. Об этом можно судить по соотношениям значений AUC (для ТТ 200,95% при 95% ДИ 169,61–232,3%; для СС 159,2% при 95% ДИ 126,54–191,87%) (см. таблицу).

Полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о том, что при назначении на непродолжительный срок в физиологической дозировке [6S]-5-МТГФ в большей степени, чем фолиевая кислота, способствует повышению уровня фолатов в плазме крови, причем вне зависимости от генотипа мутации 677С→Т гена МТГФР. Поскольку о наличии у [6S]-5-МТГФ серьезных побочных эффектов ничего неизвестно, препараты на основе этой

природной биологически активной формы фолатов могут выступать в качестве более эффективной альтернативы добавкам с фолиевой кислотой.

Монокомпоненты или витаминно-минеральные комплексы?

Фолиевая кислота не является эндогенным фолатом и в дозах, превышающих рекомендованные нормы, приводит к развитию функционального дефицита фолатов. После перорального приема фолиевой кислоты происходит ее всасывание в тонком кишечнике и в течение 2–3 часов уровни фолиевой кислоты достигают максимума в плазме крови. С током крови привнесенная фолиевая кислота поступает практически во все органы и ткани и взаимодействует с фолат-транспортными (или так называемыми фолат-рецепторами) – белками, связанными с полисахаридами мембраны и переносящими фолаты внутрь клетки. Фолат-транспортеры имеют более высокое сродство к экзогенной фолиевой кислоте, чем к основным формам фолатов крови (тетрагидрофолатам). Следовательно, избыток экзогенной фолиевой кислоты в плазме крови ингибирует транспорт эндогенных фолатов, более востребованных для нужд организма. В результате на фоне избыточного приема фолиевой кислоты возникает функциональный недостаток эндогенных фолатов, которые не могут реализовать свои эффекты, так как метаболические маршруты оккупированы избытком введенной в составе препаратов фолиевой кислоты [24].

Профессор Э.И. Цейтель, научный директор Фонда общественного контроля наследственных заболеваний, проводил сравнение эффективности поливитаминных комплексов, содержащих фолиевую кислоту, и монотерапии фолиевой кислотой. Риск дефектов нервной трубки снизился на 92% при приеме поливитаминов и лишь на 32% – при приеме монопрепаратов фолиевой кислоты. Установлено снижение распространенности пороков развития сердечно-сосудистой системы как после использования поливитаминов, так и после использования высоких доз фолиевой кислоты, однако профилактическая эффективность поливитаминов была выше. Снижение распространенности пороков развития мочевыводящих путей, врожденного пилоростеноза и пороков развития конечностей было отмечено только после использования поливитаминов как в исследованиях Э.И. Цейтеля, так и в других обсервационных исследованиях [24].

Метафолин входит в состав витаминно-минерального комплекса Фемибийон Наталкер, выпускающийся в двух лекарственных дозировках. Фемибийон Наталкер I, помимо 200 мкг метафолина, содержит витамины С, РР, Е, В₁, В₂, В₃, В₆, В₁₂, важная метаболическая функция которых во время беременности безусловно доказана. Фемибийон Наталкер II содержит

также докозагексаеновую кислоту и витамин Е, то есть оба витаминно-минеральных комплекса содержат все необходимые во время беременности нутриенты и предотвращают нарушение здоровья будущего ребенка.

Витамин В₁₂ является кофактором фермента гомоцистеинметилтрансферазы, участвующей в превращении гомоцистеина в метионин. С метаболизмом фолиевой кислоты и цианокобаламина в период беременности очень тесно связан метаболизм пантотеновой кислоты и аскорбиновой кислоты. Тиамин – один из наиболее важных витаминов в энергетическом обмене беременной. В результате дефицита витамина В₁ у беременной нарушается углеводный и другие виды обмена, следствием чего является избыточное накопление в организме альфа-кетокислот и пентозосахаров; развивается отрицательный азотистый баланс; с мочой в повышенных количествах начинают выделяться аминокислоты и креатинин. Так же в этом случае возможно повышение уровня кетокислот, сдвиг кислотно-щелочного равновесия, снижение синтеза белков. Токоферол участвует в процессах тканевого дыхания и метаболизме белков, жиров и углеводов; выступает как антиоксидант. Токоферолы так же оказывают влияние на функцию половых и других эндокринных желез, защищая их гормоны от чрезмерного окисления. Это способствует нормальному течению беременности [25]. Витамин Е является эффективным иммуномодулятором, способствующим укреплению иммунозащитных сил организма.

Фемибион Наталкер I принимается с момента планирования беременности до 12-й недели гестации, Фемибион Наталкер II – с 13-й недели беременности до конца периода лактации.

Заключение

С учетом высокого показателя распространенности генетических полиморфизмов МТГФР среди населения и проблем, связанных с пониженной активностью фермента метилтетрагидрофолатредуктазы, с целью профилактики и лечения различных патологических состояний, связанных с дефицитом фолатов во время беременности, целесообразно применять витаминно-минеральные комплексы, содержащие Метафолин® – активную форму фолатов с высокой биодоступностью.

Литература

1. Группа по исследованию витаминов при Медицинском исследовательском совете. Предотвращение дефектов нервных трубок: результаты исследования Медицинского исследовательского совета. *Lancet*. 1991; 338: 131–7.
2. Буши К.Дж., Берсфорд С.А., Омен Г.С., Мотульский А.Г. Количественная оценка содержания гомоцистеина в плазме как фактора риска возникновения сосудистых заболеваний: возможные преимущества повышенного потребления фолиевой кислоты. *JAMA*. 1995; 274: 1049–57.
3. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Folate. In: *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington, DC: National Academy Press. 1998; 196–305.
4. Voutilainen S., Rissanen T.H., Virtanen J., Lakka T.A., Salonen J.T.; Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. Low dietary folate intake is as excess incidence of acute coronary events: The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation*. 2001; 103 (22): 2674–2680.
5. Shane B. Folic acid, vitamin B₁₂, and vitamin B₆. In: Stipanuk M, ed. *Biochemical and Physiological aspects of Human Nutrition*. Philadelphia, PA: WB Saunders Co.; 2000; 483–518.

6. Malinow M.R., Bostom A.G., Krauss R.M. Homocysteine, diet, and cardiovascular diseases: a healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Associate. *Circulation*. 1999; 99 (1): 178–182.
7. Giovannucci E., Rimm E.B., Ascherio A., Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C. Alcohol, low-methionine-low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87 (4): 265–273.
8. Громова О.А., Торшин И.Ю. Наталбен – Супра витаминно-минеральный комплекс для беременных и кормящих, обогащенный омега-3 ПНЖК. Методическое пособие для врачей.
9. Weir D.G., Molloy A.M. Microvascular disease and dementia in the elderly: are they related to hyperhomocysteinemia? *Am J Clin Nutr*. 2000; 71 (4): 859–860.
10. Eby E.M., Schaefer J.P., Campbell N.R., Hogan D.B. Folate status, vascular disease and cognition in elderly Canadians. *Age Ageing*. 1998; 27 (4): 485–491.
11. Shane B. Folic acid, vitamin B₁₂, and vitamin B₆. In: Stipanuk M, ed. *Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co.; 2000; 483–518.
12. Morris M.C., Evans D.A., Schneider J.A., Tangney C.C., Bienias J.L., Aggarwal N.T. Dietary folate and vitamins B₁₂ and B₆ not associated with incident Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2006; 9 (4): 435–443.
13. Wang H.X., Wahlin A., Basun H., Fastbom J., Winblad B., Fratiglioni L. Vitamin B₁₂ and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001; 56 (9): 1188–1194.
14. Галина Т.В., Симоновская Х.Ю. Метафолин в составе КОК – инвестиция в репродуктивное благополучие. Мировые новости: современная контрацепция как новые возможности предгравидарной подготовки. Под ред. В.Е.Радзинского. М.: Редакция журнала Status Praesens. 2013; 24.
15. McNulty H., Cuskelly G.J., Ward M. Response of red blood cell folate to intervention: implications for folate recommendations for the prevention of neuronal tube defects. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71: 5 Suppl: 1308S–1311S.
16. Shane B. Folic acid, vitamin B₁₂, and vitamin B₆. In: Stipanuk M, ed. *Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition*. Philadelphia, PA: WB Saunders Co.; 2000; 483–518.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate-United States, 1995–1996 and 1999–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004; 53 (17): 362–365.
18. McNulty H., Cuskelly G.J., Ward M. Response of red blood cell folate to intervention: implications for folate recommendations for the prevention of neuronal tube defects. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71: 5 Suppl: 1308S–1311S.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate-United States, 1995–1996 and 1999–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004; 53 (17): 362–365.
20. Дополнительный прием фолиевой кислоты и беременность: профилактика дефектов нервной трубки и не только. Д.А.Гринберг, С.Дж.Белл, Й.Гуан, Й.Йу.
21. Gerhard G.T., Duell P.B. Homocysteine and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 1999; 10 (5): 417–428.
22. Третьяк Е.Б. Реферат по материалам статьи R. Prinz-Langehohl, S. Brämwig, O. Tobolski 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» *British Journal of Pharmacology*. 2009; 158: 2014–2021.
23. Мальцева Л.И., Павлова Т.В. Анализ ассоциации полиморфизма генов сосудистой системы, эндотелиальной дисфункции и системы свертывания крови с развитием гестоза у первородящих женщин. *Практическая медицина*. 2011 сентябрь; 4 (52).
24. Громова О.А. XIII Всероссийский научный форум «Мать и дитя». Сателлитный симпозиум компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.». Фолаты: мифы и реальность. *Гинекология*. 2012; 5.
25. Ших Е.В., Ильенко Л.И. Клинико-фармакологические аспекты применения витаминно-минеральных комплексов у женщин в период беременности. М: Медпрактика-М.: 2007; 80.