

ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ: БОЛЬШЕ, ЧЕМ ПРОСТО ПРОФИЛАКТИКА ДЕФЕКТОВ НЕРВНОЙ ТРУБКИ*

ВВЕДЕНИЕ

Фолат (витамин B_9) является эссенциальным нутриентом (питательным веществом), необходимым для репликации ДНК, и представляет собой субстрат для ряда ферментативных реакций, задействованных в синтезе аминокислот и метаболизме витаминов. В период беременности потребность в фолате увеличивается, потому что он также необходим для роста и развития плода. Дефицит фолата ассоциируется с аномалиями как у матери (анемия, периферическая нейропатия), так и у плода (врожденные аномалии). Известно, что пищевые добавки фолиевой кислоты (ФК), принимаемые в период зачатия, уменьшают риск дефектов нервной трубки (ДНТ) у потомства [1–4].

В данной статье рассматриваются метаболизм ФК, ее потенциальные преимущества и правильное использование добавок ФК при беременности, а также возможность применения добавок L-метилфолата для профилактики других ассоциированных с беременностью осложнений, кроме ДНТ.

ФОЛАТ, ФК И L-МЕТИЛФОЛАТ

Для обсуждения роли фолата в питании и репродуктивной биологии важно определить термины. Термин «фолат» обычно используется в качестве общего названия для группы химически родственных соединений на основе структуры ФК. Фолат, или витамин B_9 , считается одним из 13 основных витаминов. Он не может быть синтезирован *de novo* организмом и должен быть получен либо из продуктов питания (пищевой фолат), либо из добавок. Пищевой фолат является естественным нутриентом, содержащимся в продуктах, таких как листовые зеленые овощи, бобовые, яичный желток, печень и цитрусовые. ФК – это синтетическая пищевая добавка, которая присутствует в искусственно обогащенных пищевых

продуктах и фармацевтических витаминах. Ни фолат, ни ФК не являются метаболически активными. Они оба должны быть уменьшены, чтобы участвовать в клеточном метаболизме. L-5-метилтетрагидрофолат (L-метилфолат) является доминирующей микронутриентной формой фолата, которая циркулирует в плазме крови и участвует в биологических процессах.

МЕТАБОЛИЗМ ФК

Чтобы стать метаболически активной, ФК сначала нужно преобразоваться в дигидрофолат (DHF), а затем в тетрагидрофолат (THF) через ферментативное восстановление, катализируемое ферментом DHF-редуктазой (DHFR). После этого THF может конвертироваться в биологически активный L-метилфолат с помощью фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (рис. 1).

Это ключевое преобразование необходимо, чтобы обеспечить L-метилфолату реакции переноса одного углерода (метильная донация), необходимых для синтеза пурина/пиримидина во время сборки ДНК и РНК, а также для метилирования ДНК и регулирования метаболизма гомоцистеина (рис. 2) [6, 7].

MTHFR является ключевым ферментом почти для всех биологических процессов, которые включают метаболизм фолата и метионина.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ И МЕТАБОЛИЗМ ФК

Генетические вариации (полиморфизмы) характерны для генома человека и в некоторых случаях могут приводить к образованию белков с измененной биологической активностью. Несколько таких полиморфизмов были идентифицированы в генах, кодирующих белки, участвующие в метаболизме фолата. Как уже отмечалось, метаболические процессы,

JAMES A. GREENBERG

доктор медицины, отделение акушерства и гинекологии женской больницы Бригхэма; отделение гинекологии больницы Фолкнер; отделение акушерства, гинекологии и репродуктивной биологии Гарвардской медицинской школы, Бостон, Массачусетс, США

STACEY J. BELL

доктор естественных наук, консультант по питанию, Бостон, Массачусетс, США

YONG GUAN

доктор медицины, отделение ультразвуковой диагностики больницы здравоохранения матери и ребенка, Южный медицинский университет, Шэньчжэнь, Китай

YAN-HONG YU

доктор медицины и философии, отделение акушерства и гинекологии, Южный медицинский университет, Гуанчжоу, Китай

* Оригинал статьи опубликован в журнале *Reviews in obstetrics & gynecology* 4.2 (2011): 52–9.

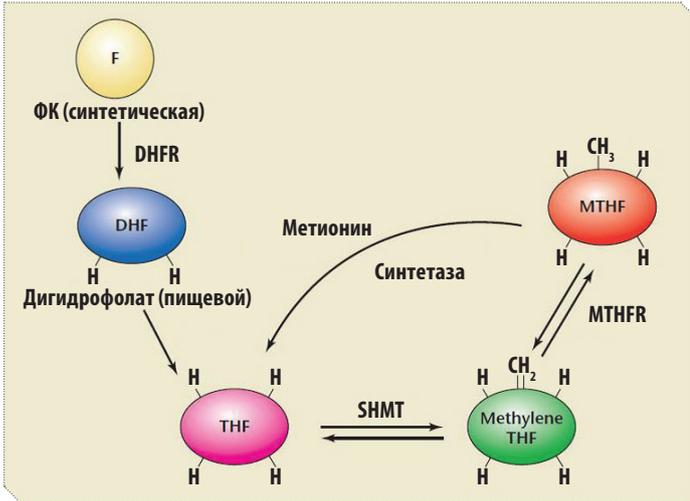


Рисунок 1. Образование L-метилфолата из ФК

CH₂ – метилен; CH₃ – метильная группа; DHF – дигидрофолат; DHFR – дигидрофолатредуктаза, F – ФК; Н – водород; SHMT – серина гидроксиметилтрансфераза; THF – тетрагидрофолат, MTHFR – метилтетрагидрофолатредуктаза, Methylene – метилен.

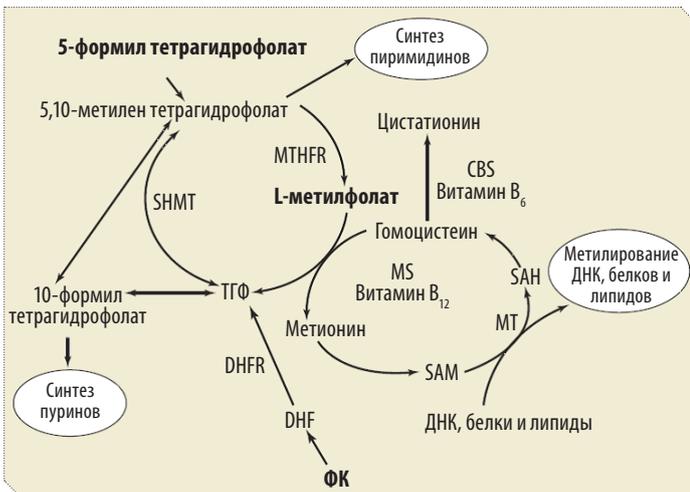


Рисунок 2. Метаболическая активность фолата [6]

CBS – цистатионин b-синтаза; DHF – дигидрофолат; DHFR – дигидрофолатредуктаза; MS – метионинсинтаза; MT – метилтрансфераза; MTHFR – метилтетрагидрофолатредуктаза; SAH – S-аденозилгомоцистеин; SAM – S-аденозилметионин; SHMT – серингидроксил-метилтрансфераза; ТГФ – тетрагидрофолат.

требующие донорства метильных групп, регулируются ферментом MTHFR. В США примерно до 60% населения метаболизируют фолат на среднем уровне или гетерозиготны по генетическому полиморфизму фермента MTHFR [8], тогда как до 25% некоторых популяций гомозиготны по этим генетическим вариациям [5]. Эти полиморфизмы в различной степени нарушают превращение фолата в его активную форму – L-метилфолат. Например, лица, которые плохо метаболизируют фолат, гомозиготны по обычному варианту MTHFR 677C->T и показывают приблизительно 30% активности фермента, обнаруженной у людей с вариантом дикого типа (CC), тогда как гетерозиготы для одного и того же генетического полиморфизма имеют примерно 65% ферментативной активности дикого типа [9]. При другом варианте – MTHFR 1298A->C – гомозиготные лица могут проявлять каталитическую активность фермента, которая снижается до 68% активности дикого типа [10].

Исходя из высокой распространенности генетических полиморфизмов MTHFR у населения в целом и обеспокоенности по поводу снижения ферментативной активности и, следовательно, меньшей биологической доступности L-метилфолата, новые исследования в этой области были сосредоточены на пищевых добавках L-метилфолата, а не ФК в качестве средства профилактики патологии, ассоциированной с фолатом.

ФК И ПРОФИЛАКТИКА ДНТ

Уже давно известно, что прием пищевых добавок ФК во время зачатия снижает риск развития ДНТ у потомства [1–4]. Хотя такая мера и эффективна, но она нацелена только на женщин, планирующих беременность или недавно забеременевших. Дополнительные меры по увеличению приема ФК в общей популяции включают добавление поливитаминов и обогащение зерновых продуктов, таких как мука, крупы и макаронные изделия. Обогащение зерновых продуктов ФК было обязательным на законодательном уровне в США с января 1998 г. [11] и в Канаде с декабря 1998 г. [12]. Применение этих мер в течение нескольких месяцев ассоциировалось со значительным увеличением концентрации ФК в эритроцитах у женщин детородного возраста [13, 14] и снижением частоты ДНТ у новорожденных [15–17]. Для обеспечения достаточных запасов фолата у женщин во время беременности Национальные институты здравоохранения (National Institutes of Health, NIH) США и Институт медицины (Institute of Medicine, MOM) рекомендовали принимать беременным 600 мкг ФК ежедневно на протяжении всей беременности, уменьшив дозу до 500 мкг в период лактации [18].

В текущих рекомендациях США указывается:

- женщинам с высоким риском рождения ребенка с ДНТ (например, с индивидуальным или семейным анамнезом ДНТ, наличием ребенка с ДНТ или принимающих противосудорожные препараты) до зачатия следует ежедневно принимать пищевые добавки, содержащие 5 мг ФК;
- всем остальным женщинам репродуктивного возраста рекомендуется принимать 1–4 мг ФК ежедневно в течение как минимум 2–3 месяцев до зачатия и на протяжении всей беременности, а также в послеродовом периоде.

Текущие рекомендации Канады варьируют в зависимости от демографических характеристик пациентки, образа жизни и априорного риска наличия у плода структурной аномалии (табл. 1). Кроме того, в недавнем двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 144 женщин детородного возраста Lamers и коллеги продемонстрировали, что добавление L-метилфолата было более эффективным, чем ФК в отношении увеличения концентрации фолата в эритроцитах [20].

ФК И ПРОФИЛАКТИКА АНЕМИИ

Увеличение объема крови, вызванное повышением как объема плазмы, так и эритроцитов, является нормальным физиологическим изменением при беременности. Хотя в крови матери обычно больше увеличивается объем плазмы, повышение объема эритроцитов также является весьма значительным, составляя в среднем около 450 мл [21]. Из-за увеличения объема плазмы концентрация гемогло-

Таблиця 1. Канадські рекомендації по дованненню ФК і поливитаминов во время беременности [19]

Категория	Популяция	Доза ФК	Длительность применения
A	Пациентки без индивидуальных рисков для здоровья, планирующие беременность	Употребление продуктов, богатых фолатами; ежедневный прием 0,4–1,0 мг ФК	Как минимум за 2–3 месяца до зачатия и на протяжении всей беременности и послеродового периода (4–6 недель и до окончания грудного вскармливания)
B	Пациентки с индивидуальными рисками для здоровья, с семейным анамнезом ДНТ, с высоким этническим риском	1) Потребление продуктов, богатых фолатами, ежедневный прием 5 мг ФК	1) Как минимум за 3 месяца до зачатия и до 10–12 недели беременности
		2) Ежедневный прием 0,4–1,0 мг ФК	2) С 12-й недели беременности и в течение всей беременности и послеродового периода (4–6 недель или до окончания грудного вскармливания)
C	Пациентки с анамнезом плохого комплаенса приема лекарственных средств, дополнительными особенностями образа жизни, вариациями в питании, отсутствием последовательности в контроле рождаемости, возможным применением тератогенных веществ	Потребление богатых фолатом продуктов, ежедневный прием 5 мг ФК	Рассмотреть возможность приема ФК для профилактики врожденных дефектов и дополнительных преимуществ для здоровья

бина и гематокрит при беременности обычно незначительно уменьшаются. Однако, несмотря на то, что концентрация гемоглобина в среднем составляет 12,5 г/дл, приблизительно у 5% женщин наблюдается анемия с концентрацией гемоглобина ниже 11,0 г/дл (табл. 2).

Эритропоэз – это процесс, при котором эритроциты вырабатываются в кроветворной ткани костного мозга. Среди многих требований к активному эритропоэзу – потребность в адекватном поступлении трех основных питательных нутриентов: фолата, кобаламина (витамин B₁₂) и железа. Хотя полное описание роли этих нутриентов в эритропоэзе выходит за рамки данного обзора, важно понимать, что при нормальном эритропоэзе реакция с участием фолата и витамина B₁₂ представляет собой перенос метильной группы из L-метилфолата на гомоцистеин через метилкобаламин для регенерации метионина [23]. Таким образом, в условиях низкого уровня ФК и/или витамина B₁₂, скорее всего, возникнет анемия. Например, в недавнем ретроспективном анализе анемии в период беременности, проведенном Bentley и коллегами [24], беременным назначали пренатальный рацион питания, содержащий 1,13 мг L-метилфолата в дополнение к 0,4 мг ФК и от 500 до 1000 мкг витамина B₁₂ (высокий уровень ФК, высокий уровень витамина B₁₂) и сравнивали с беременными, принимавшими стандартные пренатальные витамины, содержащие только 0,8–1,0 мг ФК и от 0 до 12 мкг витамина B₁₂ (низкий уровень ФК, низкий уровень витамина B₁₂). Женщины в группе высокого содержания фолата и высоких доз витамина B₁₂ продемонстрировали достоверно более высокие уровни гемоглобина при родоразрешении (11,8 г/дл против 10,7 г/дл, p = 0,001), чем женщины контрольной группы приема стандартных пренатальных витаминов. Как эти результаты

будут отражены в проспективных рандомизированных исследованиях, и какое влияние прямое добавление L-метилфолата будет иметь на другие связанные с фолатом процессы, еще предстоит определить.

ФК И ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Преждевременные роды (ПР), определяемые как родоразрешение до 37 недель беременности, усложняют 12,5% (1 из 8) всех родов в США. Это основная причина неонатальной смертности и заболеваемости. У младенцев, родившихся недоношенными, существует риск краткосрочных респираторных, желудочно-кишечных, иммунологических осложнений и осложнений со стороны центральной нервной системы, а также долгосрочные двигательные, когнитивные и нейроповеденческие осложнения. В результате социальные издержки на ПР только в США превышают 26 млрд долларов в год [25].

ПР представляют собой синдром, а не диагноз, поскольку имеют различную этиологию. Примерно 20% ПР являются ятрогенными и выполняются по показаниям со стороны матери или плода, включая задержку внутриутробного роста, преэклампсию, предлежание плаценты и неблагоприятные результаты тестирования плода. Хотя причины оставшихся 80% ПР не совсем понятны, описаны четыре основных их патофизиологических механизма:

- 1) преждевременная активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси плода;
- 2) внутриутробная инфекция/воспаление;
- 3) децидуальное кровоизлияние (отслойка плаценты);
- 4) патологическое расширение матки [26].

Лечение ПР сосредоточено главным образом на подавлении сокращений матки, что, как было показано, не снижает

Таблиця 2. Концентрация гемоглобина у 85 здоровых женщин с доказанным депо железа [22]

Гемоглобин (г/дл)	Небеременные	Середина беременности	Поздняя беременность
Среднее значение	13,7	11,5	12,3
Менее 12,0	1%	72%	36%
Менее 11,0	Ни одной	29%	6%
Менее 10,0	Ни одной	4%	1%
Наиболее низкий	11,7	9,7	9,8

частоту ПР и не улучшает неонатальный исход [27]. Перед лицом такого терапевтического нигилизма внимание переключилось на предотвращение ПР. Одним из исследуемых веществ для профилактики ПР в популяциях с низким и высоким уровнем риска является ФК.

Эпидемиологические данные

Непосредственные доказательные данные свидетельствуют о том, что фолат может действительно оказывать важное влияние на срок родов. В обсервационных исследованиях более короткая продолжительность беременности была связана с низким уровнем фолата в сыворотке крови [6, 28] и с отсутствием приема ФК во время беременности [29]. Первоначальные интервенционные исследования были направлены на многократное добавление микронутриентов и показали значительное снижение осложнений такой беременности, включая малый вес при рождении, несоответствующий гестационному возрасту, и материнскую анемию [30–33]. Эти исследования не были достаточно мощными, чтобы показать разницу в ПР, преждевременном разрыве плодных оболочек и отслойке плаценты. Примечательно, что эти различия теряли значение, когда добавление многих микронутриентов сравнивалось с только добавлением железа/ФК [29], что указывает на возможную наибольшую важность этих двух элементов. Последующие исследования показали, что одно только добавление ФК может предотвратить ПР без повышения риска выкидыша, структурных аномалий, многоплодной беременности или мертворождения [29, 34–36]. Самое крупное исследование было вторичным анализом проспективного наблюдательного исследования FASTER, проведенного в Соединенных Штатах в 1999–2002 гг. [36]. Этот вторичный анализ включал 34 480 женщин с одноплодной беременностью, датированной первым триместром с помощью УЗИ, которые рожали между 20–0/7 и 42–0/7 неделями гестации. Спонтанные ПР определялись как роды между 20–0/7 и 36–6/7 неделями беременности при отсутствии каких-либо медицинских или акушерских осложнений или показаний. Беременность, закончившаяся плановым прерыванием или мертворождением, а также беременности с хромосомными или структурными аномалиями плода были исключены. Всех участниц исследования опросили насчет их диеты, а именно дозы и продолжительности приема ФК при включении в исследование в первом триместре. В этой когорте по сравнению с женщинами, не принимавшими пищевые добавки, преконцепционное добавление фолата в течение 1 года и более было связано со значительным снижением спонтанных ПР (относительный риск [ОР] 0,22; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,08–0,61, $p > 0,004$ для родов в срок 20–28 недель; ОР 0,45; 95% ДИ 0,24–0,83, $p > 0,01$ для родов в срок 28–32 недели). Авторы исследования пришли к выводу, что преконцепционное добавление фолата снижает риск спонтанных ПР, и что эта ассоциация является сильной, специфичной, зависимой от дозы, совместимой с другими исследованиями, биологически достоверной и, по существу, неизменной после корректировки с учетом возможных ошибок [36].

Последние данные свидетельствуют о том, что продолжительность приема добавок ФК может быть столь же важной, как и доза. В крупном проспективном когортном исследовании, рассмотренном выше [36], риск спонтанных ПР был обратно пропорционален продолжительности приема ФК и был самым низким у женщин, которые сообщали о приеме добавок ФК в течение более 1 года до зачатия.

Биологическая достоверность

Если прием ФК действительно связан с сокращением частоты ПР, каков механизм ее влияния? Ответ на этот вопрос осложняется тем фактом, что, несмотря на годы исследований, о молекулярных механизмах, ответственных за начало родов как в положенный срок, так и на ранних сроках, известно мало, не говоря уже о том, как сохранить беременность, осложненную ПР. Установлено, что многие случаи ПР связаны с аномальным воспалительным ответом, который может быть вызван внутриутробным инфицированием или кровоизлиянием [22]. Известно, что фолаты важны для нормальной иммунной функции. Лица с дефицитом фолата, например, демонстрируют дисфункцию как клеточно-опосредованного, так и гуморального иммунитета. Кроме того, фагоцитарные и бактерицидные способности полиморфноядерных лейкоцитов снижены у людей с дефицитом фолата, что повышает их восприимчивость к инфекциям, таким как бессимптомная бактериурия [38]. Показано, что у таких лиц пищевая добавка с ФК улучшает иммунную функцию и снижает уровень циркулирующих биомаркеров воспаления, включая $\alpha 1$ -кислотный гликопротеин и С-реактивный белок [39].

В последнее время были описаны несколько генетических вариаций в ключевых генах, участвующих в метаболизме фолата, которые, как предполагается, повышают риск спонтанных ПР. Один из вариантов включает делецию 19-й пары оснований (bp) в гене DHFR [40]. DHFR является критическим ферментом в метаболическом каскаде фолата, потому что, как обсуждалось выше, поступивший с пищей фолат сначала должен быть полностью уменьшен, прежде чем может произойти его дальнейшая метаболическая обработка. Таким образом, делеционный аллель DHFR 19-bp нарушает метаболизм фолата и перенос восстановленного фолата через плаценту.

Другим примером является вариация последовательности генов в гене SHMT1, известном как вариант SHMT1 (1420) T. Этот вариант приводит к меньшей транскрипционной активности серин-гидроксипептидтрансферазы 1 и связан с повышенным риском спонтанных ПР; такой эффект был наиболее выражен у пациентов с низким потреблением ФК [41]. Подобные данные повышают вероятность того, что даже женщины с «адекватным» потреблением фолатов могут быть подвержены риску ПР, если они являются носителями определенного варианта генов. И будет ли польза для таких женщин от приема более высоких доз фолиевой добавки или добавки L-метилфолата, в настоящее время неизвестно.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ ФК

В дополнение к профилактике ДНТ, пероральный прием ФК также, по-видимому, имеет другие благоприятные эффекты, включая профилактику врожденных пороков сердца и оральных расщелин [42–45], а также, возможно, ПР (как обсуждалось выше). Механизм, посредством которого ФК предотвращает структурные аномалии у плода, неизвестен, но может включать регуляцию метаболизма гомоцистеина [46].

Некоторые исследователи предположили, что добавление ФК может иметь дополнительные преимущества в отношении исхода беременности. Данное направление исследований развилось из эпидемиологических испытаний, показывающих, что беременные, подвергающиеся воздействию антагонистов ФК, имеют значительно более высокие показатели осложнений беременности, связанных с плацентой [47–50]. Антагонисты ФК включают широкий спектр лекарств, используемых по различным клиническим показаниям для лечения приступов судорог, расстройств настроения и инфекций мочевых путей. Их можно разделить на две группы:

а) ингибиторы DHFR (например, сульфаметоксазол + триметоприм), которые блокируют превращение фолата в его более активные метаболиты (см. рис. 1);

б) другие антагонисты ФК – группа, состоящая в основном из антиконвульсантов (фенобарбитал, фенитоин, примидон и карбамазепин), а также включающая спазмофен (спазмолитическое средство, содержащее низкие дозы фенобарбитала) и холестирамин.

В одном из исследований было выявлено, что беременные, на которых воздействуют либо ингибиторы DHFR (n = 12 546), либо другие антагонисты ФК (n = 1 565), имеют повышенный риск развития преэклампсии (скорректированный ОР 1,52; 95% ДИ 1,39–1,66), тяжелой преэклампсии (ОР 1,77; 95% ДИ 1,38–2,28), отслойки плаценты (ОР 1,32; 95% ДИ 1,12–1,57), задержки роста плода < 10-й перцентили (ОР 1,07; 95% ДИ 1,01–1,13), задержки роста плода < 3-й перцентили (ОР 1,22; 95% ДИ 1,11–1,34) и гибели плода (ОР 1,35; 95% ДИ 1,07–1,70) [49]. Эти побочные эффекты имеют одну общую черту: все они появляются в результате аномалий в имплантации и плацентации, которые происходят в начале беременности. Поскольку было показано, что ФК регулирует вторжение трофобласта [51], биологически вероятно, что недостаточность фолата может влиять на ранние стадии плацентарного развития, что приводит к осложнениям на поздних сроках беременности.

РИСКИ ПРИЕМА ВЫСОКИХ ДОЗ ФК

Хотя добавки ФК в высоких (супрафизиологических) дозах продемонстрировали множество вышеупомянутых преимуществ для беременных и потомства, необходимо также учитывать потенциальный риск приема ФК в больших дозах. Во-первых, добавка фолата может маскировать дефицит витамина В₁₂ (пернициозную анемию), и следует проявлять осторожность в отношении восприимчивых пациентов, чтобы не пропустить этот диагноз. Кроме того, были высказаны опасения относительно потенциально неблагоприятного воздействия неметаболизированной

синтетической ФК при раке, депрессии и когнитивных нарушениях [52]. При всех этих опасениях ранее полученные данные указывают на то, что эти риски может смягчить добавление L-метилфолата вместо ФК [53].

ВЫВОД

Прекоцепционный прием добавок ФК защищает от эмбриональных структурных аномалий, включая дефекты нервной трубки и врожденные сердечные дефекты. Последние данные свидетельствуют о том, что она может также предотвратить преждевременные роды. Однако роль генетических полиморфизмов в генах, регулирующих метаболизм фолата (в частности, фермента MTHFR) и его влияние на биодоступность L-метилфолата еще недостаточно ясно, соответственно, не прояснены и стратегии по добавлению фолата. Несмотря на то, что для более точного определения времени приема, дозировки и состава необходимы дополнительные исследования, имеющиеся данные позволяют предположить, что прием пищевой добавки ФК является хорошей идеей для всех женщин с репродуктивной функцией. Женщины с установленными мутациями MTHFR могут принимать прямую добавку с L-метилфолатом, но для окончательного определения такого назначения данных все еще недостаточно.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. MRC Vitamin Study Research Group. "Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study." *Lancet* 338 (1991): 131–7.
2. Rieder, M.J. "Prevention of neural tube defects with periconceptional folic acid." *Clin Perinatol* 21 (1994): 483–503.
3. Pitkin, R.M. "Folate and neural tube defects." *Am J Clin Nutr* 85 (2007): 285–8.
4. De Wals, P., Tairou, F., Van Allen, M.J., et al. "Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada." *N Engl J Med* 357 (2007): 135–42.
5. Pietrzik, K., Bailey, L., Shane, B. "Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics." *Clin Pharmacokinet* 48 (2010): 535–48.
6. Bodnar, L.M., Himes, K.P., Venkataramanan, R., et al. "Maternal serum folate species in early pregnancy and risk of preterm birth." *Am J Clin Nutr* 92 (2010): 864–71.
7. Suh, J.R., Herbig, A.K., Stover, P.J. "New perspectives on folate catabolism." *Annu Rev Nutr* 21 (2001): 255–82.
8. Miller, A.L. "The methylation, neurotransmitter, and antioxidant connections between folate and depression." *Altern Med Rev* 13 (2008): 216–26.
9. Ulrich, C.M., Kampman, E., Bigler, J., et al. "Lack of association between the C677T MTHFR polymorphism and colorectal hyperplastic polyps." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9 (2000): 427–33.
10. Weisberg, I.S., Jacques, P.F., Selhub, J., et al. "The 1298 A->C polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): in vitro expression and association with homocysteine." *Atherosclerosis* 156 (2001): 409–15.
11. US Food and Drug Administration. "Food Standards. Amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid." *Fed Regist* 61 (1996): 8781–96.
12. Bureau of Food Regulatory. "International and Interagency Affairs, Health C. Regulatory impact analysis statement." *Canada Gazette Part II* 132 (1998): 3029–33.
13. Jacques, P.F., Selhub, J., Bostom, A.G., et al. "The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations." *N Engl J Med* 340 (1999): 1449–54.
14. Dietrich, M., Brown, C.J., Block, G. "The effect of folate fortification of cereal-grain products on blood folate status, dietary folate intake, and dietary folate sources among adult nonsupplement users in the United States." *J Am Coll Nutr* 24 (2005): 266–74.
15. Honein, M.A., Paulozzi, L.J., Mathews, T.J., et al. "Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects." *JAMA* 285 (2001): 2981–6.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- ❖ Потребность в фолате во время беременности увеличивается, поскольку он необходим для роста и развития плода. Дефицит фолата ассоциируется с аномалиями как у матери (анемия, периферическая невропатия), так и у плода (врожденные аномалии).
- ❖ Термин «фолат» обычно используется в качестве общего названия для группы химически родственных соединений, основанных на структуре ФК. Фолат, или витамин B₉, считается одним из 13 основных витаминов. Он не может быть синтезирован *de novo* организмом и должен быть получен либо с продуктами питания, либо из пищевых добавок. ФК является синтетической диетической добавкой, которая присутствует в искусственно обогащенных пищевых продуктах и фармацевтических витаминах. Ни фолат, ни ФК не являются метаболически активными. Чтобы участвовать в клеточном метаболизме, они оба должны быть уменьшены. L-метилфолат – доминирующая микронутриентная форма фолата, которая циркулирует в плазме и участвует в биологических процессах.
- ❖ Основываясь на высокой распространенности генетических полиморфизмов MTHFR у населения в целом и, в частности, озабоченности по поводу снижения ферментативной активности менее биологически доступного L-метилфолата, новые исследования в этой области были сосредоточены на добавлении L-метилфолата, а не фолиевой кислоты в качестве средства профилактики патологии, связанной с фолатом.
- ❖ В недавнем двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 144 женщин детородного возраста Lamers и коллеги продемонстрировали, что добавление L-метилфолата было более эффективным по сравнению с ФК в отношении повышения концентрации фолата в эритроцитах.
- ❖ Преконцепционное применение ФК защищает от структурных аномалий плода, включая ДНТ и врожденные пороки сердца. Последние данные свидетельствуют о том, что она может также предотвращать ПР. Несмотря на то, что для более точного определения времени приема, дозы и состава необходимы дополнительные исследования, имеющиеся данные позволяют предположить, что прием пищевой добавки ФК является хорошей идеей для всех женщин репродуктивного возраста.

16. Williams, L.J., Mai, C.T., Edmonds, L.D., et al. "Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States." *Teratology* 66 (2002): 33–9.

17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). "Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate – United States, 1995–1996 and 1999–2000." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 53 (2004): 362–5.

18. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington, DC: National Academy Press (1998).

19. Wilson, R.D., Johnson, J.A., Wyatt, P., et al. Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and The Motherisk Program. "Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies." *J Obstet Gynaecol Can* 29 (2007): 1003–26.

20. Lamers, Y., Prinz-Langenohl, R., Brämswig, S., Pietrzik, K. "Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age." *Am J Clin Nutr* 84 (2006): 156–61.

21. Pritchard, J.A., Adams, R.H. "Erythrocyte production and destruction during pregnancy." *Am J Obstet Gynecol* 79 (1960): 750–7.

22. Cunningham, F., Leveno, K., Bloom, S., et al. *Hematological disorders*. In: *Williams Obstetrics*, 23rd ed. New York: McGraw-Hill (2009).

23. Koury, M.J., Ponka, P. "New insights into erythropoiesis: the role of folate, vitamin B12 and iron." *Annu Rev Nutr* 24 (2004): 105–31.

24. Bentley, S., Hermes, A., Phillips, D., et al. "Comparative effectiveness of a prenatal medical food to prenatal vitamins on hemoglobin levels and adverse outcomes: a retrospective analysis." *Clin Therapeut* 33 (2011): 204–10.

25. Behrman, R.E., Butler, A.S., eds. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Institute of Medicine. Washington, DC: The National Academies Press (2007).

26. Lockwood, C.J., Kuczynski, E. "Risk stratification and pathological mechanisms in preterm delivery." *Paediatr Perinat Epidemiol* 15 (2001): 78–89.

27. Fisk, N.M., Atun, R. "Market failure and the poverty of new drugs in maternal health." *PLoS Med* 5 (2008): e22.

28. Malinow, M.R., Rajkovic, A., Duell, P.B., et al. "The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocyst(e)ine suggests a potential role for maternal homocysteine in fetal metabolism." *Am J Obstet Gynecol* 178 (1998): 228–33.

29. Tchernia, G., Blot, I., Rey, A., et al. "Maternal folate status, birthweight and gestational age." *Dev Pharmacol Ther* 4 (Suppl) (1982): 58–65.

30. Keen, C.L., Clegg, M.S., Hanna, L.A., et al. "The plausibility of micronutrient deficiencies being a significant contributing factor to the occurrence of pregnancy complications." *J Nutr* 133.5 Suppl 2 (2003): 1597–1605.

31. Neggers, Y., Goldenberg, R.L. "Some thoughts on body mass index, micronutrient intakes and pregnancy outcome." *J Nutr* 133.5 Suppl 2 (2003): 1737–40.

32. Allen, L.H. "Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: an overview." *Am J Clin Nutr* 81 (2005): 1206–12.

33. Haider, B.A., Bhutta, Z.A. "Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy." *Cochrane Database Syst Rev* 4 (2006): CD004905.

34. Czeizel, A.E., Puhó, E.H., Langmar, Z., et al. "Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 148 (2010): 135–40.

35. Muggli, E.E., Halliday, J.L. "Folic acid and risk of twinning: a systematic review of the recent literature, July 1994 to July 2006." *Med J Aust* 186 (2007): 243–8.

36. Bukowski, R., Malone, F.D., Porter, F.T., et al. "Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study." *PLoS Med* 6 (2009): e1000061.

37. Courtemanche, C., Elson-Schwab, I., Mashiyama, S.T., et al. "Folate deficiency inhibits the proliferation of primary human CD8+ T lymphocytes in vitro." *J Immunol* 173 (2004): 3186–92.

38. Christian, P., Jiang, T., Khatry, S.K., et al. "Antenatal supplementation with micronutrients and biochemical indicators of status and subclinical infection in rural Nepal." *Am J Clin Nutr* 83 (2006): 788–94.

39. Dhur, A., Galan, P., Herberg, S. "Folate status and the immune system." *Prog Food Nutr Sci* 15 (1991): 43–60.

40. Johnson, W.G., Scholl, T.O., Spychala, J.R., et al. "Common dihydrofolate reductase 19-base pair deletion allele: a novel risk factor for preterm delivery." *Am J Clin Nutr* 81 (2005): 664–8.

41. Engel, S.M., Olshan, A.F., Siega-Riz, A.M., et al. "Polymorphisms in folate metabolizing genes and risk for spontaneous preterm and small-for-gestational age birth." *Am J Obstet Gynecol* 195 (2006): 1231.e1–11.

42. Botto, L.D., Mulinare, J., Erickson, J.D. "Do multivitamin or folic acid supplements reduce the risk for congenital heart defects? Evidence and gaps." *Am J Med Genet A* 121A (2003): 95–101.

43. Bailey, L.B., Berry, R.J. "Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage." *Am J Clin Nutr* 81 (2005): 1213–7.

44. Huhta, J.C., Linask, K., Bailey, L. "Recent advances in the prevention of congenital heart disease." *Curr Opin Pediatr* 18 (2006): 484–9.

45. Ionescu-Iltu, R., Marelli, A.J., Mackie, A.S., Pilote, L. "Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products: time trend analysis in Quebec, Canada." *BMJ* 338 (2009): b1673.

46. Huhta, J.C., Hernandez-Robles, J.A. "Homocysteine, folate, and congenital heart defects." *Fetal Pediatr Pathol* 24 (2005): 71–9.

47. Wen, S.W., Chen, X.K., Rodger, M., et al. "Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia." *Am J Obstet Gynecol* 198 (2008): 45.e1–7.

48. Ray, J.G., Laskin, C. "Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review." *Placenta* 20 (1999): 519–29.

49. Wen, S.W., Zhou, J., Yang, Q., et al. "Maternal exposure to folic acid antagonists and placenta mediated adverse pregnancy outcomes." *CMAJ* 179 (2008): 1263–8.

50. Yang, J., Xie, R.H., Krewski, D., et al. "Exposure to trimethoprim/sulfamethoxazole but not other FDA category C and D anti-infectives is associated with increased risks of preterm birth and low birth weight." *Int J Infect Dis* 15 (2011): e336–41.

51. Williams, P.J., Bulmer, J.N., Innes, B.A., Broughton Pipkin, F. "Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy." *Biol Reprod* 84 (2011): 1148–53.

52. Morris, M.S., Jacques, P.F., Rosenberg, I.H., Selhub, J. "Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors." *Am J Clin Nutr* 91 (2010): 1733–44.

53. Frankenburg, F.R. "Folate supplementation: is it safe and effective?" *J Clin Psychiatry* 70 (2009): 767–9.

ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ ФОЛIEВОЙ КИСЛОТЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ: БОЛЬШЕ, ЧЕМ ПРОСТО ПРОФИЛАКТИКА ДЕФЕКТОВ НЕРВНОЙ ТРУБКИ

James A. Greenberg, доктор медицины, отделение акушерства и гинекологии женской больницы Бригхэма; отделение гинекологии больницы Фолкнер; отделение акушерства, гинекологии и репродуктивной биологии Гарвардской медицинской школы, Бостон, Массачусетс, США

Stacey J. Bell, доктор естественных наук, консультант по питанию, Бостон, Массачусетс, США

Yong Guan, доктор медицины, отделение ультразвуковой диагностики больницы здравоохранения матери и ребенка, Южный медицинский университет, Шэньчжэнь, Китай

Yan-Hong Yu, доктор медицины и философии, отделение акушерства и гинекологии, Южный медицинский университет, Гуанчжоу, Китай

Фолат (витамин B₉) является эссенциальным нутриентом, необходимым для репликации ДНК, и субстратом для ряда ферментативных реакций, задействованных в синтезе аминокислот и метаболизме витаминов. В период беременности потребность в фолате увеличивается, потому что он также необходим для роста и развития плода. Дефицит фолата ассоциируется с аномалиями как у матери (анемия, периферическая нейропатия), так и у плода (врожденные аномалии).

В данной статье рассматриваются метаболизм фолатной кислоты, правильное использование добавок фолатной кислоты при беременности и ее потенциальные преимущества, а также возможность применения добавок L-метилфолата для профилактики других ассоциированных с беременностью осложнений, кроме дефектов нервной трубки.

Термин «фолат» обычно используется в качестве общего названия для группы химически родственных соединений, основанных на структуре фолатной кислоты. Фолат, или витамин B₉, считается одним из 13 основных витаминов. Он не может быть синтезирован *de novo* организмом и должен быть получен либо с продуктами питания, либо из пищевых добавок. Фолатная кислота является синтетической диетической добавкой, которая присутствует в искусственно обогащенных пищевых продуктах и фармацевтических витаминах. Ни фолат, ни фолатная кислота не являются метаболически активными. Оба должны быть уменьшены, чтобы участвовать в клеточном метаболизме. L-5-метилтетрагидрофолат (L-метилфолат) – доминирующая микронутриентная форма фолата, которая циркулирует в плазме и участвует в биологических процессах.

Прекоцепционное применение фолатной кислоты защищает от структурных аномалий плода, включая дефекты нервной трубки и врожденные пороки сердца. Последние данные свидетельствуют о том, что она может также предотвращать преждевременные роды. Несмотря на то, что для более точного определения времени приема, дозы и состава необходимы дополнительные исследования, имеющиеся данные позволяют предположить, что прием пищевой добавки фолатной кислоты является хорошей идеей для всех женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: фолатная кислота, L-метилфосфат, пищевые добавки.

ХАРЧОВІ ДОБАВКИ ФОЛIEВОЇ КИСЛОТИ І ВАГІТНІСТЬ: БІЛЬШЕ, НІЖ ПРОФІЛАКТИКА ДЕФЕКТІВ НЕРВОВОЇ ТРУБКИ

James A. Greenberg, доктор медицини, відділення акушерства і гінекології жіночої лікарні Брігхема; відділення гінекології лікарні Фолкнер; відділення акушерства, гінекології та репродуктивної біології Гарвардської медичної школи, Бостон, Масахусетс, США

Stacey J. Bell, доктор природничих наук, консультант із харчування, Бостон, Масахусетс, США

Yong Guan, доктор медицини, відділення ультразвукової діагностики лікарні охорони здоров'я матері та дитини, Південний медичний університет, Шеньчжень, Китай

Yan-Hong Yu, доктор медицини та філософії, відділення акушерства і гінекології, Південний медичний університет, Гуанчжоу, Китай

Фолат (вітамін B₉) є есенціальним нутрієнтом, необхідним для реплікації ДНК, і субстратом для низки ферментативних реакцій, задіяних у синтезі амінокислот та метаболізмів вітамінів. У період вагітності потреба в фолаті збільшується, тому що він також необхідний для росту і розвитку плода. Дефіцит фолату асоціюється з аномаліями як у матері (анемія, периферична нейропатія), так і у плода (вроджені аномалії).

В даній статті розглядаються метаболізм фолієвої кислоти, правильне використання добавок фолієвої кислоти під час вагітності та її потенційні переваги, а також можливість застосування добавок L-метилфолату для профілактики інших асоційованих із вагітністю ускладнень, крім дефектів нервової трубки.

Термін «фолат» зазвичай використовується як загальна назва для групи хімічно споріднених сполук, заснованих на структурі фолієвої кислоти. Фолат, або вітамін B₉, вважається одним із 13 основних вітамінів. Він не може бути синтезований *de novo* організмом і має бути отриманий або з продуктами харчування, або з харчових добавок. Фолієва кислота є синтетичною дієтичною добавкою, яка присутня в штучно збагачених харчових продуктах і фармацевтичних вітамінах. Ані фолат, ані фолієва кислота не є метаболічно активними. Обидва мають бути зменшені, щоб брати участь у клітинному метаболізмі. L-5-метилтетрагідрофолат (L-метилфолат) – домінуюча микронутрієнтна форма фолату, яка циркулює в плазмі і бере участь в біологічних процесах.

Прекоцепційне застосування фолієвої кислоти захищає від структурних аномалій плода, включаючи дефекти нервової трубки і вроджені вади серця. Останні дані свідчать про те, що вона може також запобігати передчасним пологам. Незважаючи на те, що для точнішого визначення часу прийому, дози і складу необхідні додаткові дослідження, наявні дані дозволяють припустити, що прийом харчової добавки фолієвої кислоти є гарною ідеєю для всіх жінок репродуктивного віку.

Ключові слова: фолієва кислота, L-метилфосфат, харчові добавки.

FOLIC ACID SUPPLEMENTATION AND PREGNANCY: MORE THAN JUST NEURAL TUBE DEFECT PREVENTION

James A. Greenberg, MD, Department of Obstetrics and Gynecology, Brigham and Women's Hospital, Division of Gynecology, Faulkner Hospital, and Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology, Harvard Medical School, Boston, MA

Stacey J. Bell, DSc, RD, Nutritional Consultant, Boston, MA

Yong Guan, MD, Department of Ultrasound, Shenzhen Maternity & Child Healthcare Hospital and Southern Medical University, Shenzhen, China

Yan-Hong Yu, MD, PhD, Department of Obstetrics and Gynecology, Southern Medical University, Guangzhou, China

Folate (vitamin B₉) is an essential nutrient that is required for DNA replication and as a substrate for a range of enzymatic reactions involved in amino acid synthesis and vitamin metabolism. Demands for folate increase during pregnancy because it is also required for growth and development of the fetus. Folate deficiency has been associated with abnormalities in both mothers (anemia, peripheral neuropathy) and fetuses (congenital abnormalities).

This article reviews the metabolism of folic acid, the appropriate use of folic acid supplementation in pregnancy, and the potential benefits of folic acid, as well as the possible supplementation of L-methylfolate for the prevention of pregnancy-related complications other than neural tube defects.

The term folate is typically used as a generic name for the group of chemically related compounds based on the folic acid structure. Folate, or vitamin B₉, is thought of as one of the 13 essential vitamins. It cannot be synthesized *de novo* by the body, and must be obtained either from diet or supplementation. Folic acid is a synthetic dietary supplement that is present in artificially enriched foods and pharmaceutical vitamins. Neither folate nor folic acid is metabolically active. Both must be reduced to participate in cellular metabolism. L-5-Methyltetrahydrofolate (L-methylfolate) is the predominant micronutrient form of folate that circulates in plasma and that is involved in biologic processes.

Periconceptional folic acid supplementation protects against fetal structural anomalies, including neural tube and congenital heart defects. Recent data suggest that it may also protect against preterm birth. Although additional studies are needed to better define the precise timing, dosing, and formulation, existing data suggest that dietary folic acid supplementation is a good idea for all reproductive-aged women.

Keywords: folic acid, L-methylfolate, dietary supplements.