

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРОВЕДЕНИЯ КОРРЕКЦИИ ФОЛАТНОГО СТАТУСА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА, СОДЕРЖАЩЕГО МЕТАФОЛИН*



Е.В. ШИХ

д. мед. н., профессор, директор Института профессионального образования, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва, Российская Федерация

А.А. МАХОВА

к. мед. н., ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва, Российская Федерация

Контакты:

Ших Евгения Валерьевна
ГБОУ ВПО «Первый
МГМУ им. И. М. Сеченова»
119991, Москва,
Российская Федерация
Трубецкая, д. 8, стр. 2
e-mail: chih@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Постоянный интерес специалистов к фолатам объясняется тем, что учеными установлена роль этого витамина в лечении широкого спектра различных заболеваний. В 1931 г. доктор Л. 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 болезней. 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 среди более чем 4000 пациентов с сосудистыми заболеваниями и таким же числом пациентов в контроле, подтвердивший, что фолатеин является независимым дифференцированным фактором риска в отношении атеросклероза коронарных, церебральных и периферических сосудов. Снижение уровня фолатеина путем образования метионина открыло новые возможности для использования фолатов в профилактике болезней [2].

ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

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

Диета, богатая ФК, связана с пониженным риском ССЗ [3]. Проводившееся в Финляндии в течение 10 лет исследование показало, что 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 потребления фолатов с пищей или продуктами, обогащенными ФК, приводит к снижению уровня фолатеина [5]. Мета-анализ 25 рандомизированных контролируемых исследований показал, что дополнительный прием 0,8 мг ФК максимально уменьшает уровень фолатеина в плазме; прием ФК в суточных дозах 0,2 и 0,4 мг был связан с 60% и 90% снижением уровня фолатеина в плазме крови соответственно. Американская ассоциация сердца (American Heart Association, АНА) рекомендует дополнительный прием 400 мкг ФК, 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 фолатеина в плазме крови [6]. При этом, хотя дополнительный прием ФК и приводит к снижению уровня фолатеина в плазме крови, остается неизвестным, снижает ли ФК риск ССЗ.

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

Болезнь Альцгеймера и когнитивные нарушения. Роль ФК в синтезе нуклеиновых кислот и реакций метилирования имеет большое значение для нормального функционирования мозга. За последнее десятилетие в нескольких

* Оригинал статьи опубликован в журнале «Трудный пациент» № 11 (8–9) 2013, с. 26–31.

исследованиях описана связь между снижением уровня фолатов и когнитивными нарушениями у пожилых людей [9].

В большом перекрестном исследовании среди пожилых канадцев обнаружили, что люди, имеющие низкий уровень ФК 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 ФК на риск болезни Альцгеймера. В одном из исследований у пожилых людей преимущественно латиноамериканской и афроамериканской этнических групп с высоким риском ССЗ было обнаружено, что более высокое потребление ФК связано с пониженным риском развития болезни Альцгеймера [11]. Другое проспективное исследование среди 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 среди 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 – это врожденные пороки развития, иногда фатальные, характеризующиеся анэнцефалией или расщеплением позвоночника (*spina bifida*). Дефекты возникают между 21 и 27 днем гестации, то есть в период, когда многие женщины еще не знают о своей беременности [15].

Результаты рандомизированных исследований показали 60–100% сокращение частоты ДНТ в случае дополнительного потребления женщинами ФК на фоне полноценного разнообразного питания на протяжении одного месяца до зачатия и одного месяца после. В США рекомендуют употреблять 400 мкг ФК ежедневно всем женщинам репродуктивного возраста для предотвращения ДНТ плода, кроме того, с 1998 г. все зерновые продукты дополнительно обогащаются ФК, что привело к 26% снижению этих пороков развития плода. В Канаде, где проводится аналогичное обогащение продуктов питания (1,5 и 1,4 мг ФК на 1 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 таких пороков развития уровень фолатов составляет 906 и более нмоль/л.

В вопросе прекоцепционной профилактики ДНТ 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 ФК до зачатия, частота ДНТ плода по итогам многолетних наблюдений снижается в 3 раза по сравнению с популяционной распространенностью данной группы пороков.

ФК 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 ФК также способствует 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 тела 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 такими осложнениями беременности, как эклампсия и преждевременная отслойка плаценты [18].

Дефицит ФК 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 метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) 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 ФК 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 ФК. В связи с этим с целью коррекции фолатного статуса во время беременности целесообразно использовать биологически активные формы фолатов в виде 5-метилтетрагидрофолата (5-MTHF, метафолин).

КОНТРАЦЕПЦИЯ И ФК

Поскольку реально проходящих полноценную прегравидарную подготовку женщин гораздо меньше, чем нуждающихся в коррекции фолатного дефицита, необходимость альтернативных путей обеспечения пациенток препаратами ФК является актуальной для всех стран.

На совещании Надзорного комитета по препаратам для репродуктивного здоровья Управления по контролю за пи-

щевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA) США в 2003 г. было выдвинуто предположение о том, что комбинированные оральные контрацептивы (КОК) могут служить обоснованным методом доставки фолатных добавок в организм женщин детородного возраста.

Добавление фолата в состав современных микродозированных КОК может существенно снизить процент ДНТ в популяции – только среди женщин, принимающих гормональные контрацептивы, число незапланированных беременностей исчисляется миллионами случаев в год, что связано с погрешностями при использовании метода (пропуск таблетки и т. д.).

По данным Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) (2010), прием КОК с метафолином снижает частоту ДНТ на 23,7–31,4% в сравнении с пациентками, использующими обычные гормональные контрацептивы [19].

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 фолатов в эритроцитах и плазме крови снижено.

Наибольшие количества ФК 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). Доза потребления ФК для беременных с неотягощенным акушерским анамнезом составляет 400–600 мкг/сут, для кормящих – 500 мкг/сут [8].

Учитывая высокий показатель распространенности генетических полиморфизмов MTHFR среди населения и проблемы, связанные с пониженной активностью фермента и соответственно меньшим количеством биологически доступного L-метилфолата, вопросы коррекции фолатного статуса стали фокусироваться скорее на использовании L-метилфолата, а не на дополнительном приеме ФК в качестве средства профилактики патологий, связанных с дефицитом фолатов.

ФОЛАТЫ, ФК, L-МЕТИЛФОЛАТ И МЕТАФОЛИН

Термин «фолаты» обычно используется как непатентованное название для группы химически родственных соединений на основе структуры ФК.

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. ФК – это синтетическая пищевая добавка, которая присутствует в обогащенных пищевых продуктах и витаминных препаратах. Ни фолаты, ни ФК не являются метаболически активными. Биологической активностью обладают лишь тетрагидрофолат и его производные, а ФК сама по себе не является биологически активным соединением.

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

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

Метафолин имеет ряд преимуществ, к которым в первую очередь относятся непосредственное поступление в организм вещества в биологически активной форме и оптимальный эффект даже в случае наличия у пациента гомозиготного и/или гетерозиготного генотипов 677C->T полиморфизма MTHFR.

Чтобы превратиться в метаболически активную форму, ФК должна сначала преобразоваться в дигидрофолат (DGF), а затем в тетрагидрофолат (TGF) посредством ферментативного восстановления, которое катализируется ферментом DGF-редуктазой. Затем TGF с помощью фермента MTHFR может превратиться в биологически активную форму L-метилфолат (MTHFR). Это ключевое превращение нужно, чтобы обеспечить 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. MTHFR 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 физиологического функционирования организма человека. У здоровых людей работают два различных пути метаболизма гомоцистеина. Один путь синтезирует метионин из гомоцистеина и зависит от фолатных коферментов и витамин B₁₂-зависимого фермента. Другой путь – преобразование гомоцистеина в аминокислоту-цистеин, требует двух витамин B₆-зависимых ферментов. Таким образом, количество гомоцистеина в крови регулируется тремя витаминами: ФК, витамином B₁₂ и витамином B₆ [21].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ И МЕТАБОЛИЗМ ФК

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

Фермент 5,10-MTHFR катализирует восстановление 5,10-MTHF до 5-MTHF, что необходимо для превращения гомоцистеина в метионин за счет присоединения углеродного остатка. Существует вариант гена MTHFR, в котором цитозин в положении 677 заменен на тимин (полиморфизм 677C→T), 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 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-MTHF (это становится особенно заметным при низком содержании в крови ФК). Более того, установлено, что вариант гена MTHFR 677C→T служит генетическим фактором риска ДНТ, вызывая до 19% случаев этой разновидности пороков развития [22, 23].

В ходе недавно завершенных клинических испытаний было показано, что 5-MTHF не менее эффективен по сравнению с ФК 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 MTHFR (677C→T), генотип ТТ исключался, или же работа велась в небольших группах пациентов с гомозиготным генотипом, которым назначили разное лечение. Таким образом, до последнего времени данные о влиянии [6S]-5-MTHF и ФК на содержание фолатов в крови у лиц с генотипом ТТ были ограничены.

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

Из баз данных предыдущих исследований, проводимых Институтом питания (Университет Бонна, Германия), были отобраны с мутацией гена MTHFR 677C→T по генотипу ТТ или СС клинически здоровые женщины репродуктивного возраста с индексом массы тела 17–25 кг/м², нормальными показателями общего и биохимического анализов крови, соответствующим содержанием фолатов (> 6,8 нмоль/л в плазме крови и > 317 нмоль/л в эритроцитах) и витамина В₁₂ (> 110 пмоль/л 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 исследование. Клиническая часть заняла 3 дня (скрининг, день I и день II), причем скрининг выполнялся за 12 дней до первого дня исследования. День I и день II были разделены промежутком в 6 суток (период отмывки). Испытуемым назначали таблетки немедленного высвобождения, покрытые пленчатой оболочкой, которые содержали 400 мкг ФК или 416 мкг [6S]-5-MTHF. Женщины были рандомизированы для выбора одной из схем назначения исследуемых препаратов: [6S]-5-MTHF в первый день и ФК во второй день или ФК в первый день и [6S]-5-MTHF во второй день. Рандомизацию стратифицировали в соответствии с полиморфизмом гена MTHFR 677C→T, 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 ФК или [6S]-5-MTHF 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 АUC (изменение концентрации активного вещества в плазме или сыворотке крови во времени – прим. ред.) и пик концентрации вещества в крови (C_{max}) для общей концентрации фолатов в крови оказались статистически достоверно выше (в два раза) после приема [6S]-5-MTHF по сравнению с ФК (p < 0,0001). Среднее время достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови (t_{max}) было статистически достоверно меньше для [6S]-5-MTHF по сравнению с ФК.

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

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

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

Полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о том, что при назначении на непродолжительный срок в физиологической дозировке [6S]-5-MTHF в большей степени, чем ФК, способствует повышению уровня фолатов в плазме крови, причем вне зависимости от генотипа мутации 677C→T гена MTHFR. Поскольку о наличии у [6S]-5-MTHF серьезных побочных эффектов ничего не известно, препараты на основе этой природной биологически активной формы фолатов могут выступать в качестве более эффективной альтернативы добавкам с ФК.

МОНОКОМПОНЕНТЫ ИЛИ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ?

ФК не является эндогенным фолатом и в дозах, превышающих рекомендованные нормы, приводит к развитию

функционального дефицита фолатов. После перорального приема ФК происходит ее абсорбция в тонком кишечнике, и в течение 2–3 часов уровень ФК достигает максимума в плазме крови. С током крови привнесенная ФК поступает практически во все органы и ткани и взаимодействует с фолат-транспортёрами (или так называемыми фолат-рецепторами) – белками, связанными с полисахаридами мембраны и переносящими фолаты внутрь клетки. Фолат-транспортёры имеют более высокое сродство к экзогенной ФК, чем к основным формам фолатов крови (тетрагидрофолатам). Следовательно, избыток экзогенной ФК в плазме крови ингибирует транспорт эндогенных фолатов, более востребованных для нужд организма. В результате на фоне избыточного приема ФК возникает функциональный недостаток эндогенных фолатов, которые не могут реализовать свои эффекты, так как метаболические маршруты оккупированы избытком введенной в составе препаратов ФК [24].

Метафолин в дозе 200 мкг входит в состав витаминно-минерального комплекса Фемибийон I Наталкер, который, помимо этого компонента, содержит витамины С, РР, Е, В₁, В₂, В₅, В₆, В₁₂, важная метаболическая функция которых во время беременности безусловно доказана.

Витамин В₁₂ является кофактором фермента гомоцистеинметилтрансферазы, участвующей в превращении гомоцистеина в метионин. С метаболизмом ФК и цианкоболамина в период беременности очень тесно связан метаболизм пантотеновой 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. Также 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 также оказывают влияние на функцию половых и других эндокринных желез, защищая их гормоны от чрезмерного окисления. Это способствует нормальному течению беременности [25].

Научный директор Фонда общественного контроля наследственных заболеваний проф. Э.И. Цейтель проводил сравнение эффективности поливитаминных комплексов, содержащих ФК, и монотерапии ФК. Риск ДНТ снизился на 92% при приеме поливитаминов и лишь на 32% – при приеме монопрепаратов ФК. Установлено снижение распространенности пороков развития сердечно-сосудистой системы как после использования поливитаминов, так и после использования высоких доз ФК, 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].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом высокого показателя распространенности генетических полиморфизмов МТНFR среди населения и проблем, связанных с пониженной активностью фермента МТНFR, 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. □

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРОВЕДЕНИЯ КОРРЕКЦИИ ФОЛАТНОГО СТАТУСА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА, СОДЕРЖАЩЕГО МЕТАФОЛИН

Е.В. Ших, д. мед. н., профессор, директор Института профессионального образования, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва, Российская Федерация

А.А. Махова, к. мед. н., ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва, Российская Федерация

Фолиевая кислота – вещество, полученное путем химического синтеза, которое не является метаболически активным. Метафолин® – синтетическое производное, созданное на базе 5-метилтетрагидрофолата. Преимуществами метафолина являются: непосредственное поступление в организм вещества в биологически активной форме и оптимальный эффект даже в случае наличия у пациента гомозиготного и/или гетерозиготного генотипов 677C→T полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR). С учетом высокого показателя распространенности генетических полиморфизмов МТНFR среди населения и проблем, связанных с пониженной активностью МТНFR, 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, МТНFR, беременность, Метафолин.

ПЕРЕВАГИ ПРОВЕДЕННЯ КОРРЕКЦІЇ ФОЛАТНОГО СТАТУСУ З ВИКОРИСТАННЯМ ВІТАМІННО-МІНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ, ЩО МІСТИТЬ МЕТАФОЛІН

Е.В. Ших, д. мед. н., професор, директор Інституту професійної освіти, зав. кафедрою клінічної фармакології та пропедевтики внутрішніх хвороб Першого МДМУ ім. І.М. Сеченова, м. Москва, Російська Федерація

А.А. Махова, к. мед. н., асистент кафедри клінічної фармакології та пропедевтики внутрішніх хвороб Першого МДМУ ім. І.М. Сеченова, м. Москва, Російська Федерація

Фолієва кислота – речовина, отримана шляхом хімічного синтезу, яка не є метаболічно активною. Метафолін® – синтетичне похідне, створене на базі 5-метилтетрагідролату. Перевагами метафоліна є: безпосереднє надходження в організм речовини в біологічно активній формі і оптимальний ефект навіть в разі наявності у пацієнта гомозиготного та/або гетерозиготного генотипів 677C→T поліморфізму метилентетрагідролатредуктази (МТНFR). З урахуванням високого показника поширеності генетичних поліморфізмів МТНFR серед населення і проблем, пов'язаних зі зниженою активністю МТНFR, з метою профілактики і лікування різних патологічних станів, пов'язаних із дефіцитом фолатів під час вагітності, доцільно застосовувати вітамінно-мінеральні комплекси, що містять метафолін – активну форму фолатів з високою біодоступністю.

Ключові слова: фолієва кислота, МТНFR, вагітність, Метафолін.

BENEFITS OF FOLATE STATUS CORRECTION USING METAFOLIN-CONTAINED VITAMIN-MINERAL COMPLEX

E.V. Shikh, MD, professor, head of Institute of professional education, head of the Department of clinical pharmacology and internal medicine propaedeutics, I.M. Sechenov FMSMU, Moscow, Russian Federation

A.A. Makhova, assistant of the Department of clinical pharmacology and internal medicine propaedeutics, I.M. Sechenov FMSMU, Moscow, Russian Federation

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, MTHFR, pregnancy, Metafolin.