

# РОЛЬ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ



## А.Г. РЕЗНИКОВ

д.мед.н., профессор, академик НАМН Украины, член-кор. НАН Украины, заведующий отделом эндокринологии репродукции и адаптации Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины

В предыдущей нашей публикации, вышедшей на страницах этого журнала [1], затрагивался вопрос о «фортификации» комбинированных оральных контрацептивов (КОК) соединениями фолиевой кислоты (ФК). По имеющимся сведениям, вскоре на фармацевтическом рынке Украины появятся инновационные КОК, содержащие фолаты, тем самым расширив возможности выбора врача и пациентки.

Чем же обусловлена необходимость такой инновации? Чтобы ответить на этот вопрос, обратимся к современным представлениям о многогранной биологической роли ФК и последствиях ее дефицита в организме.

ФК, или фолацин, и ее производные (фолаты, глутаматы) являются водорастворимыми соединениями (рис. 1). Они относятся к витаминам группы В и обозначаются собирательным символом  $B_9$  или  $B_c$ . У животных ФК представлена в основном полиглутаматами.

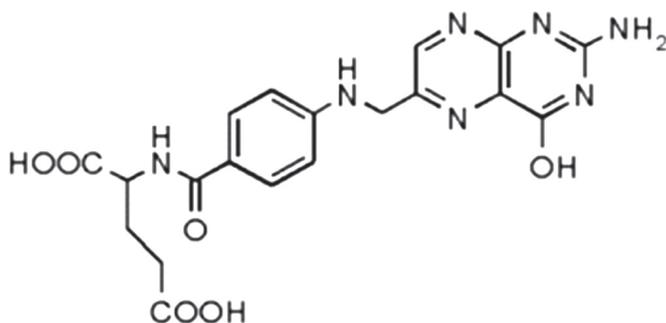


РИС. 1.  
СТРУКТУРНАЯ ФОРМУЛА ФК

Положительный терапевтический эффект употребления в пищу животной печени при мегалобластической (макроцитарной) гиперхромной анемии беременных обнаружил в 1926 г. врач-биолог В.В. Ефремов, впервые описавший это заболевание. Он предположил наличие в печени «фактора против малокровия». В 1931 г. Л. Уиллс, работавшая в Индии, также сообщила об эффективном лечении неочищенными экстрактами печени и дрожжей тропической макроцитарной анемии. Эти наблюдения укрепили ученых в мысли о присутствии в обоих продуктах биологически активного вещества, стимулирующего кроветворение. В 1941 г. П. Митчелл и соавт.

выделили ФК из листьев шпината (отсюда ее название: folium – лист), а в 1945 г. она была синтезирована химическим способом [2].

Источниками ФК для человека и животных являются пища и микрофлора кишечника, которая синтезирует ФК. Особенно высокое содержание ФК находят в зеленых овощах с листьями, в бобовых, злаках, цитрусовых, моркови, грибах, дрожжах, а также в продуктах животного происхождения, например в печени, яйцах, меде. Однако при тепловой обработке сырых продуктов теряется до 90% ФК.

Суточная потребность в ФК для взрослых составляет 200-400 мкг, при беременности и кормлении грудью – 400-600 мкг. Однако слишком высокие дозы ФК, назначаемой с лечебной целью, могут маскировать дефицит витамина  $B_{12}$ , а у больных, принимающих противосудорожные препараты, могут снижать их эффективность и провоцировать приступы эпилептических судорог.

При приеме внутрь ФК полностью всасывается в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тонкого кишечника. Перед всасыванием в кишечнике происходит восстановление ФК до дигидрофолата, катализируемое ферментом дегидрофолатредуктазой. Депонирование и метаболизм ФК и ее производных происходит в печени. Большая часть фолатов (около 87%) находится в эритроцитах, остальная часть – в сыворотке крови и тканях.

Биологическую активность в организме проявляет не сама ФК, а ее активное производное – тетрагидрофолат, образующийся в печени из дигидрофолата в присутствии витаминов  $B_{12}$ , С и Н в результате присоединения к нему двух атомов водорода. Эта реакция катализируется ферментом дигидрофолатредуктазой. Поэтому при наследственном дефиците данного фермента развивается стойкая мегалобластическая анемия.

Тетрагидрофолат выполняет функцию кофермента, необходимого для окислительно-восстановительных реакций и переноса одноуглеродных радикалов, например включения метильной, метиленовой и формильной групп из серина и гистидина в различные соединения. Таким образом, он участвует в синтезе аминокислот (в т.ч. метионина), белка, пуринов и тимидина, а также в метаболизме гомоцистеина (схема).

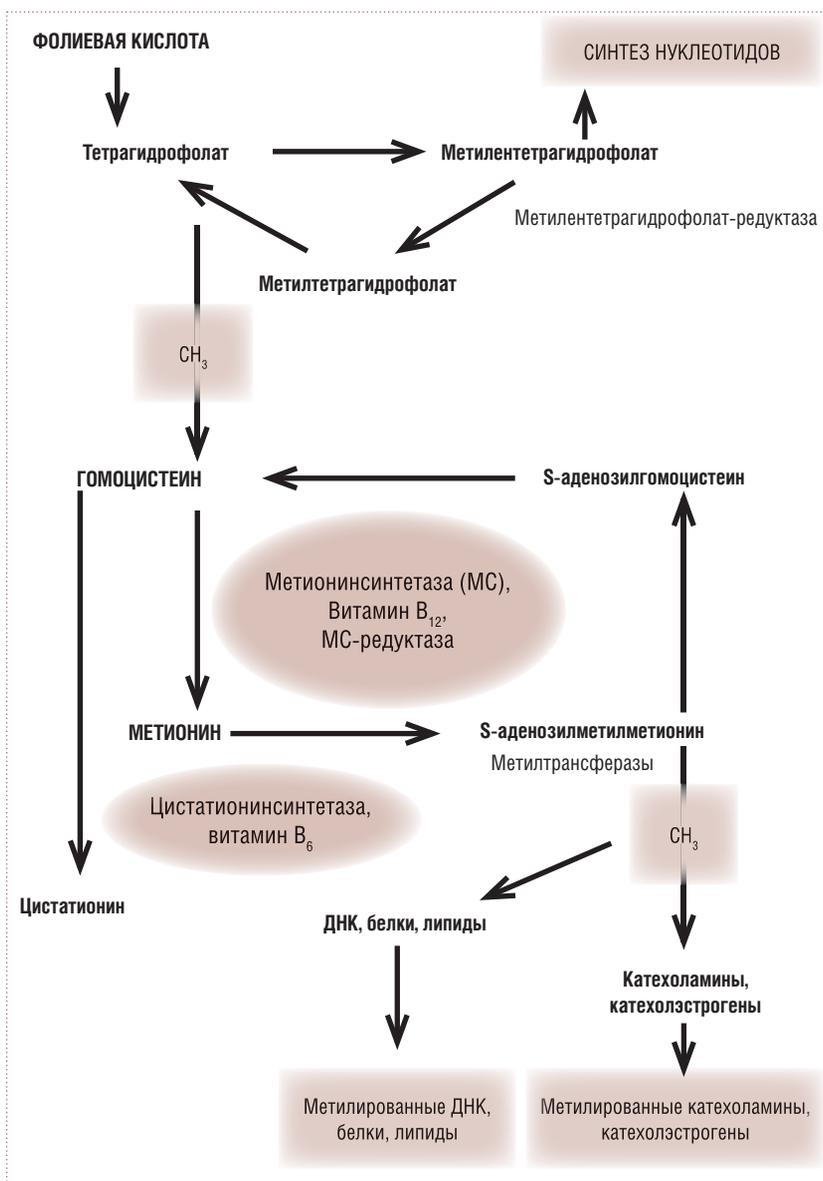
Гомоцистеин обладает выраженным токсическим действием на клетку. Мишенью его повреждающего действия при гипергомоцистеинемии становится эндотелий сосудов, что повышает риск тромбоэмболии [3]. Полагают, что уровень гомоцистеина > 15 мкмоль/л повышает риск развития деменции, старческого слабоумия и болезни Альцгеймера. Повышение уровня гомоцистеина у беременных женщин приводит к осложнениям течения беременности: отслойке плаценты, внутриутробной задержке роста или даже гибели плода [4]. Гипергомоцистеинемия во время беременности – один из основных факторов привычных выкидышей, рождения детей с дефектами развития.

Самыми частыми причинами гипергомоцистеинемии являются витаминдефицитные состояния (недостаток ФК и витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и В<sub>9</sub>), возникающие на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта, которые сопровождаются нарушением процессов всасывания витаминов. Нередко ее причиной является почечная недостаточность. Предполагается, что повышенную склонность к гипергомоцистеинемии имеют курящие люди, злоупотребляющие кофе и ведущие малоподвижный образ жизни. Спиртное в большом количестве оказывает негативное действие в отношении уровня гомоцистеина.

Важно учесть, что развитию гипергомоцистеинемии может способствовать ряд лекарств: метионин, метформин, зуфиллин, закись азота и т.д. Для предотвращения избытка гомоцистеина нужны высокие концентрации активной формы ФК (5-метилтетрагидрофолата). Основным ферментом, обеспечивающим превращение ФК в эту активную форму, является 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктаза. Снижение активности этого фермента – еще одна причина гипергомоцистеинемии (генетическая).

Вышеизложенным определяется важная роль ФК в синтезе нуклеиновых кислот и репарации поврежденной ДНК, в делении клеток. Кроме того, ФК повышает содержание холина, препятствуя жировой инфильтрации печени и улучшая функционирование кишечника. Она опосредованно влияет на метаболизм катехоламинов, способствует образованию серотонина в головном мозге, т.е. оказывает антидепрессивное действие.

ФК в кооперации с витамином В<sub>12</sub> регулирует кроветворение в костном мозге, способствует созреванию мегалобластов до нормобластов, синтезу гемоглобина. ФК участвует в образовании тромбоцитов. Она также поддерживает нормальное состояние иммунной системы, способствуя образованию и нормальному функционированию лейкоцитов и лимфоцитов.



Недостаточность ФК в организме проявляется повышенной утомляемостью, слабостью, головной болью, бледностью кожных покровов и слизистых; приводит к нарушению эритропоэза, иммунитета, синтеза и метаболизма белков и нуклеиновых кислот. Эти симптомы появляются, когда уровень ФК в плазме крови падает ниже 8 нмоль/л или 3 нг/мл.

Согласно мнению многих исследователей, существует связь дефицита ФК с повышенным уровнем гомоцистеина в крови, что повышает риск тромбообразования и других сосудистых нарушений. Гипергомоцистеинемия, будучи распространенной коагулопатией в украинской популяции (частота до 5-7%), в свою очередь является маркером повышенного риска раннего развития атеросклероза и артериального тромбоза (инсульт, инфаркт, тромбоз в возрасте до 45-50 лет).

Устранение дефицита ФК способствует нормализации уровня гомоцистеина [5, 6] и может обуславливать снижение риска развития острого коронарного синдрома (на 16%), инсульта (на 24%), легочных эмболий и тромбоза

СХЕМА.  
БИОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ  
С УЧАСТИЕМ ФК, ГОМОЦИСТЕИНА  
И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

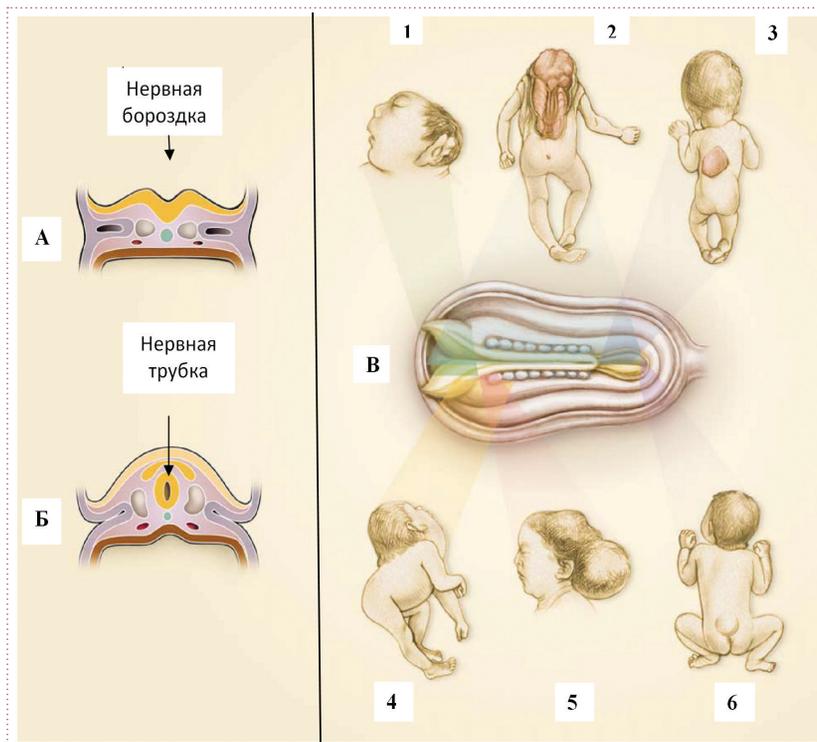


РИС. 2.  
РАЗВИТИЕ И ДЕФЕКТЫ НЕРВНОЙ ТРУБКИ (ВОТТО L.D. ET AL., 1999, С ИЗМЕНЕНИЯМИ)

Поперечный срез роstralной (А) и срединной (Б) частей трехнедельного эмбриона человека, закрытие нервной трубки.

В – продольный срез эмбриона.

- 1 – анэнцефалия,
- 2 – краниорахизис (расщепленный череп),
- 3 – открытая spina bifida (расщелина позвоночника),
- 4 – расщепление затылочной области,
- 5 – энцефалоцеле (грыжа головного мозга),
- 6 – закрытая spina bifida

глубоких вен (на 25%) [7]. При добавлении ФК в пищу заметно улучшается эндотелиальная функция у больных атеросклерозом коронарных артерий. В то же время недавние широкомасштабные исследования не продемонстрировали статистически достоверного снижения частоты случаев артериального тромбоза и уровня смертности при приеме витаминов группы В пациентами с гипергомоцистеинемией и витаминным дефицитом. Необходимы дальнейшие исследования с оценкой рисков при дефиците витаминов  $B_6$ ,  $B_{12}$  и ФК у пациентов с гипергомоцистеинемией.

Около 50 лет тому назад появились убедительные данные о важнейшем значении ФК для развития эмбриона и нормального протекания беременности [8]. Выявлена ассоциация гиперцистеинемии и генетически обусловленного нарушения фолатного метаболизма с привычными выкидышами неясной этиологии [9].

Самым тяжелым проявлением фолатного дефицита во время беременности являются различные дефекты развития нервной трубки эмбриона – анэнцефалия, spina bifida (незаращение дужек позвонков) и др. [10] (рис. 2).

В настоящее время выяснена генетическая природа наследственных дефектов фолатного метаболизма при нарушениях эмбриогенеза [11]. С дефицитом ФК в организме также связывают многие случаи невынашивания беременности [12, 13].

Врожденные дефекты развития нервной трубки у новорожденных в США встречаются в 0,1% беременностей, а в Украине – в два раза чаще вследствие недостаточного поступления ФК с пищей, в т.ч. из-за отсутствия обязательного добавления ФК в муку

при выпечке хлебобулочных изделий. Согласно имеющейся статистике, в США 4 тыс. беременностей ежегодно прерываются спонтанно или по медицинским показаниям из-за этих пороков развития, а всего в мире рождаются 300 тыс. таких детей. Если они выживают, то становятся инвалидами – с параличами, умственными дефектами и т.д. В Украине подобные статистические данные ограничены, тем не менее нет предпосылок считать, что ситуация в нашей стране отличается в лучшую сторону.

Доказано, что добавление в пищу ФК перед зачатием эффективно (не менее чем в 75% случаев беременностей) препятствует необратимым дефектам формирования нервной трубки эмбриона – возникновению анэнцефалии, spina bifida, умственной отсталости ребенка [14-16]. Прием ФК снижает риск и других видов врожденной патологии плода, в т.ч. врожденного порока сердца, а также сосудистых осложнений, спонтанного аборта, послеродовых кровотечений, вызванных отслойкой плаценты.

В 1968 г. появилось первое сообщение о том, что среди женщин, принимавших КОК, может иметь место умеренное, но статистически достоверное снижение уровня фолатов в сыворотке крови и эритроцитах [17]. Оно сопровождалось снижением содержания витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови. Дальнейшими исследованиями подтверждено это наблюдение [18,19]. Снижение уровня ФК и витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови может достигать 40% [20].

В основном этот дефицит связан с нарушением всасывания ФК и/или ее метаболизма. Дефицит ФК сохраняется в течение 3-4 мес после прекращения продолжительного использования КОК и постепенно устраняется при приеме ФК в достаточном количестве. Полагают, что снижение уровня ФК при приеме КОК усугубляется дополнительными факторами, такими как курение, употребление алкоголя, нарушающего процесс всасывания и функции печени, а также исходно низким содержанием витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови или нарушением всасывательной функции пищеварительного тракта при его заболеваниях.

Таким образом, если женщина забеременела на фоне применения КОК (нежелательная беременность) или вскоре после их отмены (при переходе на другой метод контрацепции или при планировании беременности), у нее сохраняется фолатный дефицит до нескольких месяцев. При этом особо опасен дефицит ФК в первые недели, т.е. в период формирования нервной трубки у эмбриона и, возможно, в первые месяцы беременности. Так как недостаток ФК особенно опасен в самом начале беременности, с целью профилактики рекомендуется

начать прием ФК не менее чем за 3 мес до планирования беременности. Это особенно важно в свете того, что нередко женщина не подозревает о наступившей беременности и узнает об этом лишь на сроке 6-8 нед. Считают также, что прием фолата при использовании КОК снижает риск возникновения рака шейки матки.

С целью эффективной профилактики последствий недостатка ФК, вызванного приемом КОК, возникла идея включения фолата в состав контрацептивных средств. В 2010 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) одобрило применение первого такого контрацептива. В его состав входят синтетический прогестин дроспиренон (3 мг), эстроген этинилэстрадиол (20 мкг) и левомефолат кальция в количестве 451 мкг. На протяжении безгормонального периода женщина принимает отличающиеся по цвету таблетки, содержащие только левомефолат кальция в указанной дозе.

Очень важно, что данный КОК содержит активный метаболит ФК, поскольку прием нативной ФК не всегда гарантирует устранение ее дефицита, особенно при генетической недостаточности ферментов, обеспечивающих превращение ФК в активную форму.

Показаниями к применению упомянутого КОК являются следующие:

- предупреждение нежелательной беременности;
- лечение симптомов предменструальных дисфорических нарушений;
- лечение умеренной формы акне;
- повышение уровня фолатов у женщин, которые выбирают оральную контрацепцию в качестве метода предохранения, с целью уменьшения риска возникновения дефекта нервной трубки во время беременности, развившейся в результате приема или вскоре после отмены контрацептива. Их применение может помочь обеспечению регулярного поступления фолата в организм, и эта относительно простая мера может иметь важное значение для здоровья женщины и будущего ребенка, улучшая медико-демографические показатели в стране.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Резников А.Г. Эволюция гормональной контрацепции // Репродуктивная эндокринология. – 2011. – № 1. – С. 60-66.
2. Angier R.B., Boothe J.H., Hutchings B.L. et al. Synthesis of a compound identical with the L. casei Factor // Science – 1945. – V. 102. – P. 227.
3. Баранова Е.И., Большакова О.О. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы) // Consilium Medicum. – 2001. – Т. 3. – № 6. – URL: www.Consilium-medicum.com.ua/article11221.

4. Aubard Y., Darodes N., Cantaloube M. et al. Hyperhomocysteinemia and pregnancy: a dangerous association // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). – 2000. – V. 4. – P. 363-372.

5. Brouwer I.A., van Dusseldorp M., Thomas C.M.G. et al. Low-dose folic acid supplementation decreases plasma homocysteine concentrations: a randomized trial // Am. J. Clin. Nutr. – 1999. – V. 69. – P. 99-104.

6. Jacques P., Selhub J., Bostom A.G. et al. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations // New Engl. J. Med. – 1999. – V. 340. – P. 1449-1454.

7. Mark S.D., Wang W., Fraumeni Jr. J.F. et al. Lowered risks of hypertension and cerebrovascular disease after vitamin/mineral supplementation: the Linxian nutrition intervention trial // Am. J. Epidemiol. – 1996. – V. 143. – P. 658-664.

8. Hibbard E.D., Smithells R.W. Folic acid metabolism and human embryopathy // Lancet. – 1965. – I. – P. 1254.

9. Kumar K.S. et al. Plasma homocysteine levels correlated to interactions between folate status and methylene tetrahydrofolate reductase gene mutation in women with unexplained recurrent pregnancy loss // J. Obstet. Gynaecol. – 2003. – V. 23. – № 1. – P. 55-58.

10. Botto L.D., Moore C.A., Khoury M.J., Erickson J.D. Neural-tube defects // New Engl. J. Med. – 1999. – V. 341. – P. 1509-1519.

11. Деревянчук Е.Г., Машкина Е.В., Коваленко К.А. и др. Биохимические и генетические критерии фолатного метаболизма и нарушения эмбриогенеза человека // Современные проблемы науки и образов. – 2011. – № 4. – URL: www.science-education.ru/98-4738.

12. George L. Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion / L. George et al. // JAMA. – 2002. – V. 288. – P. 1867-1873.

13. Hoffman M.L. Abnormal folate metabolism as a risk factor for first-trimester spontaneous abortion / M.L. Hoffman et al. // J. Reprod Med. – 2008. – V. 53. – № 3. – P. 207-212.

14. Berry R., Li Z., Erickson J. et al. Prevention of neural tube defects with folic acid in China // New Engl. J. Med. – 1999. – V. 341. – P. 1485-1490.

15. Gong R., Wang Z.P., Gao L.J. et al. A case-control study of the effects of pregnancy planning on neural tube defects and its primary preventive measures // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. – 2010. – V. 9. – P. 737-742.

16. Lumley J., Watson L., Watson M., Bower C. Periconceptual supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects (Cochrane Review) // The Cochrane Database Systematic Review. – 2000. – CD001056.

17. Shojania A.M., Horandy G., Barnes P.H. Oral contraceptives and serum folate level // (C). Lancet. – 1968. – 1. – P. 1376.

18. Shojania A.M. Oral contraceptives: effects on folate and vitamin B12 metabolism // Can. Med. Assoc. J. – 1982. – V. 126. – P. 247.

19. Veninga K.S. Effects of oral contraceptives on vitamins B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C, and folacin // J. Nurse Midwifery. – 1984. – V. 29. – P. 386-390.

20. Bielenberg J. Folic acid and vitamin deficiency caused by oral contraceptives // Med. Monatsschr. Pharm. – 1991. – V. 8. – P. 244-247.