

# ФОЛІЄВА КИСЛОТА І ЇЇ ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я МАТЕРІ І ДИТИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Козярін І.П., Москальчук Л.В., Івахно О.П.

До найважливіших факторів, які суттєво впливають на стан здоров'я людини, належить харчування. Науковці стверджують, що в розвитку багатьох неінфекційних захворювань (НЗ), таких як хвороби шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серцево-судинної системи, обміну речовин, остеопороз, деяких форм злоякісних новоутворень, провідну роль відіграє стан харчування людини. Розвиток синдрому мальадаптації, що передуює виникненню аліментарних захворювань, найчастіше спричинений дефіцитом нутрієнтів [2,3,6]. Тому, недостатнє надходження в організм мікронутрієнтів з їжею є проблемою для всіх цивілізованих країн світу, як наслідок широкого використання промислової харчової продукції [2,3].

В даний час однією із найважливіших проблем медичного і соціального характеру є профілактика порушень репродуктивної функції жінок. Ризик припинення вагітності – найчастіше ускладнення, а недоношування – одна із основних причин перинатальної захворюваності і смертності у дітей.

Тривале нераціональне харчування, включаючи дефіцит вітамінів у раціонах вагітних жінок, може виступати в ролі одного із первинних патогенних елементів, здатних до розвитку і прогресуванню ускладнень вагітності: передчасні пологи, викидні, підвищена перинатальна смертність тощо [2,4].

Важливою умовою для сприятливого перебігу вагітності, пологів та народження здорової дитини є повноцінне і збалансоване харчування вагітних жінок, оскільки здоровий жіночий організм є середовищем для розвитку плода та має першочерговий вплив на формування всіх його життєво важливих функцій [3].

Важливу роль в життєдіяльності організму людини, особливо жінок, науковці відводять фолієвій кислоті (ФК). Вона є життєво необхідним вітаміном для нормального функціонування організму, профілактики багатьох захворювань та вродженої патології. Фолієва кислота - це водорозчинний вітамін групи В, відомий під назвами як вітамін В<sub>9</sub>, вітамін В<sub>с</sub> чи птероїлмоноглютамінова кислота.

На сьогодні відомо, що ФК необхідна для синтезу РНК, ДНК та попередження в них змін. Це особливо важливо в періоди швидкого поділу клітин та їх росту. Вона метаболічно неактивна, є попередником коферментної форми – тетрагідрофолієвої кислоти (ТГФК), яка включається в обмінні процеси (перенесення одновуглецевих груп ) [9] і бере активну участь в синтезі пуринових та піримідинових основ – попередників ДНК та РНК, обміні окремих амінокислот (серину, гліцину, гістидину, триптофану), холіну, формальдегіду, мурашиної кислоти, метанолу, біосинтезі метіоніну, підвищує використання організмом глютамінової кислоти, тирозину тощо. Фолієва кислота необхідна для нормальних процесів росту, розвитку та проліферації тканин організму, впливає на емоційну та розумову сфери, утворення адреналіну, катаболізму нікотинової кислоти, володіє слабо вираженою естрогеноподібною дією, покращує передачу нервових імпульсів завдяки участі в обміні нейрогормонів [8,11].

Вітамін В<sub>9</sub> бере участь в еритропоезі, формуванні ряду компонентів нервової тканини, підтримує імунну систему, сприяє нормальному окисно-відновному процесу організму [4,6]. Дітям та дорослим фолієва кислота необхідна для синтезу червоних кров'яних тілець і профілактики мегалобластичної анемії [2,9].

Відомо, що дефіцит ФК може тривалий час клінічно не проявлятися, оскільки в організмі здорової людини міститься в середньому близько 500-20000 мкг даного вітаміну. Кількість вітаміну В<sub>9</sub> знаходиться в прямій залежності від вмісту в організмі білків та інших вітамінів, особливо групи В.

Близько 50 % фолатів виводиться із організму з сечею, решта - з випорожненнями кишковика [10,12,13].

Доведено, що фолієва кислота (фолацин) та її поліглутамати є найбільш поширеними у природі сполуками із вітамінів групи В [4]. Фолати, що синтезуються кишковими бактеріями, не вносять суттєвого вкладу в забезпечення ними організму людини, через те, що дана мікрофлора синтезує фолат для власних потреб, який не використовується макроорганізмом. Концентрація вітаміну В<sub>9</sub> в крові не залежить від його синтезу в товстому кишковикі, але має важливе значення для ДНК колоноцитів [24]. Враховуючи, що ФК майже не накопичується в організмі, тому запас її необхідно поповнювати щоденно за рахунок вживання харчових продуктів (ХП), що містять вітамін В<sub>с</sub> [1,5,29].

У рослинних і тваринних продуктах міститься лише 10-30 % фолацину у вигляді вільної фолієвої кислоти та її коферментних форм, решта - представлена ди - і поліглутаматами, які в кишковикі засвоюються тільки після відщеплення надлишку глутамінової кислоти специфічними ферментами –  $\gamma$ -глутамілкарбоксипептидазами - кон'югазами [7,8].

Основним джерелом ФК в ХП є бобові, зелені листяні овочі, буряк, морква, томати, борошно грубого помолу та хлібобулочні вироби з нього, цитрусові, дріжджі, мед, а з продуктів тваринного походження - печінка, нирки, м'який та твердий сири, ікра, ячний жовток [8,9]. Сьогодення характеризується тим, що в багатьох країнах ФК додається до зернової продукції, що є значним джерелом даного вітаміну для населення.

Одним із найпоширеніших вітамінних дефіцитів в різних країнах світу є недостатність ФК в харчових раціонах, яка найчастіше виникає в результаті незначного надходження вітаміну В<sub>9</sub> в організм, порушення його абсорбції, при аномальному метаболізмі, підвищених втратах чи потребах. Причиною дефіциту вітаміну В<sub>с</sub> в організмі людини можуть стати: період вагітності та грудного вигодовування дитини, захворювання шлунка (атрофічний гастрит) і кишковика (глутенова хвороба, синдром мальабсорбції, хвороба Крона),

онкологічні та інфекційні захворювання, деякі форми анемії, захворювання шкіри тощо [9]. Іншими причинами фолієвої недостатності можуть бути: хронічний алкоголізм та дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>, що порушує обмін коферментних форм ФК [12]. При цьому в тканинах організму зменшується вміст коферментних форм ФК, порушується обмін ряду амінокислот та знижується швидкість біосинтезу РНК і ДНК, що відразу позначається на стані тканин з інтенсивним поділом (слизові оболонки, шкіра, кров) [13,14].

Найпершою ознакою дефіциту вітаміну В<sub>9</sub> в організмі людини є зниження рівня фолатів в плазмі крові до 2-3 нг/л і нижче. При подальшому його розвитку в крові з'являються полісегментовані лейкоцити (нейтрофіли, еозинофіли, базофіли), а на порівняно пізніх етапах - розвиток у кістковому мозку мегалобластного кровотворення та анемії [2,7]. Ранні симптоми дефіциту фолатів неспецифічні і проявляються у вигляді втрати активності, втомлюваності, дратівливості та зниження апетиту. При гострому дефіциті (особливо після прийому антагоністів фолатів) спостерігається втрата апетиту, нудота і діарея, болі в черевній порожнині, утворення виразок у ротовій порожнині та глотці, шкірні зміни та випадіння волосся. Ознаками хронічного дефіциту фолатів у дітей, найчастіше, є затримка росту і статевого дозрівання організму [4,6].

Результати наукових досліджень свідчать, що адекватне споживання ФК в прекоцепційний період допомагає захистити організм дитини від чисельних уроджених вад розвитку, у тому числі від дефектів нервової трубки, які є найбільш частими недугами, що виникають внаслідок дефіциту ФК в організмі вагітних жінок [4,8]. Питання прекоцепційного застосування ФК та її вплив на плід є тією сферою, де був підтверджений позитивний ефект вітаміну завдяки адекватному харчуванню [2]. Дефіцит ФК є найбільш поширеним авітамінозом серед вагітних жінок [1]. Щорічно у світі більше 300 тис. дітей народжується зі *spina bifida* (розщелина хребта) та аненцефалією. Однак, фактичне число дефектів нервової трубки значно більше. Крім того, залишаються часто непоміченими закриті дефекти

нервової трубки, які вкриті здоровою шкірою і не враховуються в загальне число випадків даної патології. Значна кількість вагітностей з такими аномаліями часто закінчуються спонтанними викиднями, мертвонародженням або штучним перериванням. Указані неврологічні аномалії є значним тягарем для суспільства, оскільки такі діти мають високий рівень смертності та захворюваності, а неврологічні ускладнення потребують хірургічних втручань. До причин виникнення дефектів нервової трубки відносяться також хромосомні анеуплодії, дія тератогенних препаратів, гестаційний діабет та ожиріння.

Роль дефіциту ФК у виникненні вад розвитку та наслідки від використання її в профілактиці таких дефектів сьогодні отримали всебічне визнання [4]. Вітамін В<sub>9</sub> бере участь в біосинтезі ДНК, РНК та білка і сприяє швидкому поділу клітин в критичні періоди ембріогенезу. Фермент 5,10-метилентетрагідрофолатредуктаза (МТНФР) відповідає за перехід в 5-метилтетрагідрофолат, що служить донором метильних груп в перетворенні гомоцистеїну (ГЦ) в метіонін, що відіграє важливу роль у забезпеченні вуглеводневих одиниць для клітин, які швидко діляться та синтезі нуклеотидних основ.

У період формування нервової трубки, клітини нервового валика діляться дуже швидко і потребують достатньої кількості всіх необхідних для синтезу ДНК і РНК компонентів [4,8]. Підвищений рівень ГЦ внаслідок дефіциту ФК, негативно впливає на нервову тканину та органи, що формуються, викликає розвиток тяжких дефектів у плода, особливо зі сторони нервової системи [3]. Найчастіше дефекти виникають між 21 та 27 днем після зачаття, в той час, коли багато жінок ще не знають про свою вагітність.

На рівень активного фолату та концентрацію ГЦ в плазмі крові впливає поліморфізм С677Т гена МТГФР, що може супроводжуватися гіпергомоцистеїнемією і ризиком розвитку фолієвозалежних вроджених вад розвитку у плода. Реакції, що каталізуються тетрагідрофолатом, відіграють

вирішальну роль в рості та поділі клітин ембріона. Недостатність ФК, в сукупності з іншими чинниками, на ранніх стадіях розвитку плода призводять до порушення міграції клітин ембріона в залежності від швидкості їх поділу [8].

Дослідженнями фахівців Інформаційного центру мікронутрієнтів США встановлено, що загальний поліморфізм чи зміна в гені ферменту МТНFR, призводить до меншої його стабільності. Приблизно 50 % населення США успадковує одну копію (С/Т), від 5 % до 25 % осіб - дві копії (Т/Т) від аномального гена МТНFR. При низькому споживанні ФК особи гомозиготні (Т/Т) по аномальному гену мають невисокий рівень ферменту МТНFR та, як наслідок, високий рівень ГЦ в крові. Покращення харчового раціону за вмістом ФК сприяє стабілізації ферменту МТНFR та зменшує рівень гомоцистеїну [8]. При поліморфізмі гена МТНFR та преєкламсії в період вагітності у плаценті виявляється підвищений рівень ГЦ і знижений вміст метіоніну. Мутація гену МТНFR була виявлена у вагітних із синдромом втрати плода. Ризик розвитку синдрому при носійстві гомозиготного варіанта гена збільшувався в 3,9 рази, при гетерозиготному – в 1,3 рази. У деяких осіб виявлені антитіла до рецепторів ФК, блокування яких може призводити до розвитку ДНТ. В одному з досліджень указані антитіла були виявлені у 9 із 12 жінок з анамнезом вагітності, ускладненої ДНТ, в іншому - істотних відмінностей у частоті блокування рецепторів ФК та виникнення ДНТ не виявлено [25].

Відомо, що недостатнє надходження фолату та мутація в гені ферменту МТНFR супроводжується патологічним перетворенням ГЦ в метіонін, на яке впливає ФК, що веде до гіперметилування ДНК і порушення нормального розподілу хромосом та може бути чинником ризику нероз'єднання материнських хромосом та появи синдрому Дауна у дітей народжених від молодих матерів [12].

За оцінками науковців різних країн, застосування ФК в периконцепційний період може запобігти ДНТ у 50 – 70 % випадках [27]. Точні причини та

механізми впливу на профілактику вроджених дефектів у дитини невідомі, але існують припущення щодо її спроможності сприяти оптимальному співвідношенню основ при синтезі молекули ДНК [30].

Численними науковими дослідженнями остаточно доведений сприятливий вплив вітаміну В<sub>9</sub> на попередження розвитку ДНТ [35,37]. Рандомізовані результати досліджень продемонстрували скорочення на 60 – 100 % випадків ДНТ при додатковому вживанні ФК в прекоцепційний період. У США рекомендовано всім жінкам, які здатні завагітніти, вживати щоденно до 400 мкг ФК з метою попередження виникнення ДНТ, зважаючи на те, що значна кількість вагітностей у жінок є незапланованими. Оскільки менша половина жінок, які завагітніли, виконували зазначені рекомендації, то в США законодавчо було запроваджено збагачення (фортифікацію) зернових продуктів фолієвою кислотою, що забезпечує надходження в організм близько 100 мкг ФК додатково до харчового раціону. Відомо, що ризик виникнення ДНТ в США до запровадження фортифікації складав 1 випадок на 1000 вагітностей. В Україні частота випадків *spina bifida* та аненцефалії в середньому складає 2 випадки на 1 тис. вагітностей, що в 4 рази вище, ніж у тому випадку, коли жінки з профілактичною метою регулярно отримують фолієву кислоту.

Дослідження, які виконані в Ірландії, показали, що близько 85 % жінок вживали ФК перед настанням вагітності, але тільки 18 % з них (у зв'язку із соціально-економічними проблемами) отримували достатню кількість вітаміну для задоволення потреб організму [31].

Рада наукових досліджень Великобританії (UK-MRC) провела подвійне “сліпе” плацебо-контрольоване клінічне дослідження в 33 центрах семи країн світу. Це було одним із перших рандомізованих інвазивних досліджень, метою якого було продемонструвати, що ФК в дозі 4 мг/добу може запобігти повторним випадкам ДНТ. В дослідженнях брали участь 1817 жінок з високим ризиком наявності вагітності з ДНТ (через попередні постраждали вагітності), які були рандомізовані в ряд груп: перша – жінки, що отримували

ФК в дозі до 4 мг в день, друга - вживали інші вітаміни, третя - жінки, що вживали інші вітаміни разом з ФК за рахунок харчових раціонів і четверта - отримували плацебо. В ході дослідження було показано, що у 72 % випадків ФК проявляла захисний ефект. Переваги ФК виявилися настільки значними, що дослідження було припинено передчасно з етичних міркувань. Аналогічні результати були продемонстровані і в ході дослідження, проведеного Індійською радою медичних спостережень. Жінки, які в минулому мали дитину з ДНТ, вживали полівітаміни з вмістом ФК (4 мг/добу) за 1 місяць до та перші 3 місяці після зачаття. Результати дослідження показали значне (на 60 %) зменшення виникнення ДНТ у порівнянні з групою, що отримувала плацебо. Тому добові дози ФК для жінок з високим ризиком виникнення ДНТ були рекомендовані на рівні 4 мг на добу, а для жінок з низьким ризиком - 0,4 мг/добу. Центр з контролю та профілактики захворювань США (CDC) рекомендує всім жінкам дітородного віку, які здатні завагітніти, споживати щоденно по 0,4 мг фолату з метою зменшення ризику вагітності з розвитком ДНТ. Вказана доза була визнана ефективною і в Китаї, особливо в регіонах з високим та низьким рівнем виникнення ДНТ [31].

В Угорщині були проведені рандомізовані клінічні дослідження з метою виявлення можливості запобігання першого випадку розвитку ДНТ за допомогою ФК в дозі 800 мкг/добу. Вони показали високу ефективність використання мультивітамінів з вмістом 0,4-0,8 мг ФК або високих доз вітаміну (до 5 мг) в первинній профілактиці вроджених вад, у тому числі ДНТ, серцево-судинних, сечовидільної системи та показали суттєву тенденцію до їх скорочення. Указані спостереження у поєднанні з раніше проведеними нерандомізованими дослідженнями з використанням синтетичної ФК дозволили розробити відповідні рекомендації для жінок репродуктивного віку [13,34].

Переглянувши дані, що мають відношення до впливу вітамінів групи В на здоров'я та їх роль у зменшенні ризику розвитку ДНТ, комісія експертів Інституту Медицини США видала відповідні рекомендації жінкам



репродуктивного віку щодо щоденного вживання синтетичної ФК в кількості 0,4 мг у формі полівітамінів чи збагачених зернових продуктів додатково до звичайного споживання харчових фолатів [36].

Згідно літературних даних, значний рівень розвитку ДНТ в Україні спостерігається у дітей в Рівненській області та Поліссі в цілому і є одним із найвищих у Європі [31]. На указаних територіях спостерігається поява сіамських близнюків, тератом у новонароджених, мікроцефалії та мікроофтальмії [32]. Етіологічним фактором розвитку вказаних вад, окрім впливу алкоголю та малих доз іонізуючої радіації, є дефіцит ФК у харчових раціонах жінок репродуктивного віку [21,29].

Дефекти нервової трубки є найтяжчими вродженими вадами, які можуть бути причиною порушень психічного розвитку дітей. Ризик виникнення ДНТ значно знижується при додатковому вживанні ФК до раціонів харчування протягом першого місяця після зачаття. Оптимальне вживання ФК також сприяє зниженню ризику виникнення вроджених вад серцево-судинної, сечостатевої систем, oro-фаціальних вад, пілоростенозу, дефектів кінцівок тощо [21,23].

Недостатність вітаміну В<sub>9</sub> під час вагітності здатна збільшити ризик передчасних пологів, сприяє малій масі плода при народженні та синдрому затримки його росту, підвищує рівень ГЦ в крові, що може призвести до спонтанного викидня та ускладнень вагітності (відшарування плаценти, розвитку прееклампсії тощо) [10]. Тому жінкам, які здатні завагітніти, рекомендується вживати продукти збагачені ФК чи приймати додатково до їжі препарати із вмістом вітаміну В<sub>9</sub> в щоденній кількості 400 мкг [7,39], а вагітним - 600-800 мкг [35,40]. Фахівці ендокринологічного наукового центру Москви рекомендують вживати ФК в кількості 1 мг/добу жінкам, які не планують вагітність, а плануючим – 4-5 мг/добу.

Результати рандомізованого дослідження показують, що як мінімум 75 % випадків вроджених вад розвитку центральної нервової системи (ЦНС)

могли бути попереджені, якщо б жінки до зачаття дитини приймали вітамін В<sub>9</sub> у дозі 800 мкг/добу [7,10].

Жінкам, у яких попередні вагітності були з проявами розвитку ДНТ, ФК рекомендується в кількості від 0,4 до 5 мг/добу залежно від рівня ризику та функціонального стану організму. Захисний ефект ФК по відношенню до вроджених вад залежить від дози споживання вітаміну. Особам з обтяженим анамнезом (попередні постраждали вагітності, прийом протисудомних препаратів, цукровий діабет) рекомендований прийом вітаміну В<sub>9</sub> в дозі від 4 до 5 мг/добу з метою уникнення повторного виникнення не тільки ДНТ, а й інших вад розвитку плода.

В даний час уже доведено, що існує від'ємний зв'язок між рівнем ФК в крові та ризиком виникнення вроджених вад. Так, у жінок віком від 20 до 35 років при додатковому прийомі вітаміну В<sub>9</sub> в дозі 100 мкг/добу його концентрація у сироватці крові збільшується на 0,94 нг/мл. Подвоєння концентрації сироваткового рівня ФК вдвічі знижує ризик ДНТ, а добова доза 0,4 мг зменшує ризик виникнення вад плода приблизно на 36 %, 1 мг – на 57 %, 5 мг – на 85 % [38].

Дослідження рівня ГЦ в крові матерів, які мали дітей з вродженими вадами серця, показали значно вищий рівень вказаного показника порівняно з контрольною групою [33]. Достатнє вживання ФК до і під час вагітності здатне зменшити ризик виникнення серцевих вад у плода [19] та метаболічного синдрому у дітей [15]. У плода, новонароджених та дітей раннього віку дефіцит вітаміну розвивається внаслідок недостатності фолієвої кислоти в організмі матері під час вагітності і незначному вмісті її в молочних сумішах. Грудне вигодовування сприяє усуненню дефіциту, оскільки в материнському молоці підтримується постійна концентрація ФК. Дефіцит вітаміну В<sub>9</sub> у дітей характеризується анемією, гіпотрофією, змінами слизової оболонки ШКТ, шкірних покривів, що створює основу для розвитку запальних процесів, затримки психомоторного розвитку та підвищення ризику інфекційних ускладнень [33]. Часто дефіцит ФК спостерігається у

дітей з аутизмом, тому їм рекомендується щоденний прийом вітаміну в кількості 800-1600 мкг.

Наукові дослідження виявили ефективність застосування полівітамінного комплексу «Елевіт Пронаталь» (містить 0,8 мг ФК) в первинній профілактиці ДНТ, патології сечовивідних шляхів, серцево-судинної системи, вад кінцівок, вродженого гіпертрофічного стенозу воротаря шлунка тощо. При вживанні препарату спостерігалось незначне підвищення репродуктивної функції та збільшення частоти народження близнюків. Виявлено також ефективне профілактичне застосування препарату «Алфавит Мамино здоровье» у жінок в II та III триместрах вагітності. Оптимальна засвоюваність ФК спостерігалась в режимі роздільного прийому трьох пігулок препарату. У вагітних з обтяженим акушерським анамнезом вітамін В<sub>9</sub> у складі полівітамінного комплексу «Ангіовіт» успішно використовується з метою лікування і профілактики гіпергомоцистеїнемії [28].

Відомо, що підвищене вживання ФК може бути асоційоване зі зниженим ризиком розвитку гіпертензії [26]. В дослідженні жінок, які споживали ФК в кількості до 200 мкг/добу, ризик виникнення гіпертензії був вищим порівняно з особами, які отримували вітамін в дозі більше 1000 мкг/добу. Щоденний прийом ФК у вказаній дозі протягом трьох тижнів сприяв зниженню артеріального тиску в порівнянні з плацебо і був безпечним та ефективним методом попередження систолічної гіпертензії та, як наслідок, зниження ризику виникнення інсульту [22]. Відомо, що у жінок старшого віку ризик розвитку гіпертонії при підвищеному споживанні ФК зменшується в середньому на 18 % [13].

У жінок при прийомі комбінованих оральних контрацептивів і замісної гормональної терапії профілактичне застосування ФК у поєднанні з  $\omega$ -3 поліненасиченими жирними кислотами (ПНЖК) сприяє підвищенню антитромботичного потенціалу судинної стінки та знижує ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень [4], а у вагітних з гестозом, що

супроводжується проявами ендотеліальної дисфункції, стабілізує функції ендотелію [9,12].

Існують дані, які свідчать, що низький рівень ФК в крові пов'язаний з високим ризиком виникнення онкологічної патології, тому що вітамін бере участь в репарації та реплікації ДНК, пошкодження якої здатні призводити до виникнення раку [38]. Ряд досліджень показали, що дієти з незначним вмістом ФК збільшують ризик розвитку раку молочної залози, шийки матки, легень, підшлункової залози, стравоходу, шлунка, товстого кишковика та головного мозку [21]. Епідеміологічні дані підтверджують зв'язок між високим споживанням ФК та зниженим ризиком деяких видів раку, у тому числі колоректального. Встановлено, що існує зворотній зв'язок між споживанням ФК, її концентрацією в крові та ризиком колоректальної аденоми [16].

Дослідження по вивченню здоров'я медсестер, проведених впродовж 15 років у США, показали, що у жінок, які приймали мультивітамінні комплекси з ФК протягом указанного періоду, спостерігалось зниження (на 75 %) ризику виникнення раку товстого кишковика та підвищення імунного статусу організму в протистоянні різним хворобам. Причому, ФК проявляла захисний ефект залежно від тривалості її вживання. Наприклад, застосування ФК в профілактичних дозах протягом 5 років знижує ризик виникнення онкологічних захворювань на 20%, а протягом 10 років – на 50 %.

Дослідження щодо впливу ФК на ризик розвитку раку молочної залози показали неоднозначні результати. Так, підвищене споживання ФК може знизити рівень розвитку даної патології у жінок, які регулярно вживають алкоголь [20], а помірне споживання, навпаки, підвищує ризик його виникнення.

Проспективне дослідження показало, що у жінок, які щоденно споживали алкоголь та 600 мкг ФК, ризик розвитку раку молочної залози удвічі менший у порівнянні з жінками, які споживали менше 300 мкг фолацину в день. Тому науковці пропонують для жінок, які зловживають алкоголем, дієти з

високим вмістом ФК, що і підтвердили дослідження, які виконані в Швеції. Прийом вітаміну В<sub>9</sub> в кількості 300 мкг на добу може бути ефективним у зниженні ризику виникнення вказаної патології для жінок, які споживають не менше 15 г алкоголю ( в перерахунку на етанол) за добу.

Обстеження осіб з хронічним алкоголізмом виявило, що більше ніж у 50 % із них мають низький статус ФК в організмі, оскільки алкоголь перешкоджає поглинанню вітаміну та збільшує виведення його з сечею. Особливо дефіцит вітаміну посилюється за рахунок алкогольного ураження печінки. Крім того, у осіб, які зловживають алкоголем, як правило, відсутнє повноцінне харчування, яке б забезпечувало отримання ними рекомендованих величин ФК. Отже, збільшення споживання фолатів з їжею чи за рахунок використання дієтичних добавок може бути корисним для здоров'я указаних осіб.

Одним із найбільш значимих заходів для жінок репродуктивного віку, які страждають на епілепсію, є призначення ФК в периконцепційний період з метою первинної профілактики фолатзалежних вроджених вад розвитку плода. У межах фізіологічної норми (до 1 мг/добу) вона не провокує судомні випадки і може бути корисною при епілепсії, оскільки після приступу вміст ФК в головному мозку значно зменшується, а протисудомні препарати знижують рівень її вмісту в крові [8].

Пацієнти з ожирінням та індексом маси тіла більше 35 схильніші до розвитку дефіциту ФК [26]. Так, канадські вчені показали, що фактором ризику розвитку ДНТ є дефіцит вітаміну в організмі жінок дітородного віку, які страждають на ожиріння на момент зачаття [14]. Вітамін В<sub>9</sub>, піридоксин та цианокобаламін здатні знижувати (на 34,7%) ризик розвитку вікової макулярної дегенерації [17,36].

Науковці стверджують, що дефіцит ФК чи цианокобаламіну може сприяти виникненню безпліддя у жінок, яке можливо корегувати даними вітамінами. Вітамін В<sub>9</sub> має захисну дію під час вагітності при певних захворюваннях, прийомі лікарських засобів чи палінні та спроможний

зменшити хромосомні зміни в спермі [17,33]. ФК необхідна для фертильності чоловіків та жінок, оскільки у чоловіків вітамін сприяє сперматогенезу, а у жінок є важливою складовою для уникнення субфертильності, тому що цей біотик сприяє дозріванню яйцеклітини, імплантації і плацентації. Поліморфізм генів ферментів, що беруть участь в метаболізмі ФК, може бути однією із причин ускладнень народжуваності у деяких жінок з нез'ясовним безпліддям [38]. Застосування ФК в комплексі з вітамінами Е і С має позитивний ефект при корекції порушень менструальної функції у дівчат-підлітків [5].

Відомо, що ФК позитивно впливає на стан шкіри, оскільки на сьогодні доведено, що ультрафіолетове випромінення може проникати в шкіру та знищувати фолати в крові, особливо у світлошкірих людей. Підтверджена доцільність застосування ФК в комплексному лікуванні псоріазу і себорейної екземи, яка впливає на нормалізацію порушених метаболічних функцій та підвищену реактивність організму.

Побічні ефекти пов'язані зі споживанням надлишкової кількості фолатів з їжею не виявлені, за виключенням синтетичної форми вітаміну. Ризик токсичності фолієвої кислоти низький, оскільки це водорозчинний вітамін, що регулярно виводиться з організму із сечею [18]. Верхній допустимий рівень споживання ФК для дорослих осіб складає 1000 мкг. Тому призначення високих доз ФК необхідно поєднувати з вітаміном В<sub>12</sub> для попередження маскування розвитку фунікулярного мієлозу, деяких алергічних та вегетативних реакцій, диспепсичних розладів та безсоння.

Починаючи з моменту відкриття зв'язку між дефіцитом ФК та дефектами нервової трубки, уряди та організації охорони здоров'я у всьому світі розробили відповідні рекомендації відносно додаткового вживання вітаміну жінками, які планують вагітність. Так, США, Канада, Чилі, Угорщина, Великобританія та Франція здійснюють фортифікацію ХП вітаміном В<sub>9</sub> з метою підвищення рівня ФК в крові [33]. Ряд країн Близького Сходу,

Індонезія, Монголія та колишніх радянських республік дані заходи лише започаткували, як і країни Євросоюзу.

Дослідження показали, що фортифікація ХП фолієвою кислотою призводить до суттєвого підвищення фолатного статусу організму, в тому числі і у осіб похилого віку, та зниження загальної концентрації ГЦ в крові. Для збагачення харчових продуктів вітаміном В<sub>9</sub> найчастіше використовують синтетичну форму ФК – птероїлмоноглутамат [34], яку синтезують методом інженерії штамів *Lactococcus lactis* [32], хоча поповнення організму вітаміном В<sub>9</sub> за рахунок лише дієтичних добавок не є достатньо ефективним заходом. Тому в 1996 році FDA (Food and Drug Administration) США були опубліковані, а в 1998р. набрали сили рекомендації щодо додавання ФК в борошно, хліб, крупи, макаронні вироби, рис та інші зернові продукти з розрахунку, що порція продукту має забезпечити 10 % денної норми вітаміну. В результаті впровадження даного заходу фортифікаційні продукти стали основним джерелом ФК в американській дієті, внаслідок чого випадки розвитку ДНТ знизились на 25 %. Наприклад, при запровадженні фортифікації ХП ФК у Канаді в 1998р. спостерігалось суттєве зниження виникнення нейробластоми та поширеності тяжких вроджених вад серця у дітей [28]. За період з 1993 по 2002 роки у країні зафіксовано зменшення на 46 % загального показника виникнення ДНТ у зв'язку зі значним підвищенням фолатного статусу у жінок віком 19-44 років. Негативних наслідків щодо вживання ХП, збагачених ФК, особами віком 65 років і старше не виявлено.

В Україні науковці ще не дійшли до єдиної думки відносно збагачення харчових продуктів вітаміном В<sub>9</sub>, оскільки існують суперечливості щодо даного заходу, хоча сьогодні значна кількість дітей в Україні народжується з вадами розвитку, багато вагітностей штучно переривається, зростає рівень захворюваності, пов'язаний з дефіцитом ФК, особливо серед дітей.

Відомо, що існуючі рівні ФК у збагачених харчових продуктах є достатніми, щоб запобігти розвитку більшості ДНТ [28]. У свій час були

проведені дослідження, в яких порівнювалися економічні витрати та переваги від фортифікації ХП вітаміном В<sub>9</sub>, які показали позитивний результат.

Згідно рекомендацій ВООЗ, добова потреба у ФК для дорослих та дітей віком старше 12 років має становити 400 мкг, молодше 12 років – 200 мкг, для дітей першого року життя – 40-60 мкг, для вагітних жінок - 600 мкг, а під час годування дитини груддю – 500 мкг.

Для оцінки забезпеченості організму жінок ФК найбільш доцільним є визначення її концентрації в сироватці крові, оскільки це дає можливість виявити найбільш ранні прояви дефіциту вітаміну. Плазма крові відображає поточне надходження вітаміну, а його рівень в еритроцитах пов'язаний з надходженням фолацину в попередні місяці [8]. В сироватці крові здорових жінок вміст фолієвої кислоти знаходиться на рівні 5,38 нг/мл і вище. Вміст вітаміну нижче 5,38 нг/мл є показником його недостатності. Дефіцит ФК спостерігається також при концентрації її в еритроцитах не вище 100 нг/мл. Добове виділення фолатів в нормі складає не більше 1 % від загального запасу ФК в організмі. Про дефіцит вітаміну в організмі можна судити також по результатам гістидинової проби за умови внутрішньом'язового введення вітаміну В<sub>12</sub>, що виключає його недостатність [12].

Для диференційної діагностики недостатності ФК і вітаміну В<sub>12</sub> в організмі жінок орієнтуються на рівень метилмалонової кислоти в сечі, оскільки лише при дефіциті цианокобаламіну спостерігається її підвищене виведення із організму [4,12,13]. Виведення ФК з сечею коливається в широких межах і, як правило, не відображає стан її тканинних запасів. Тому частіше застосовують спосіб "визначення затриманої дози" шляхом внутрішньовенного введення ФК та визначення швидкості її виведення з сечею за певний час.

Таким чином, аналіз наукової літератури дозволяє нам зробити наступні висновки:



1. Фолієва кислота є життєво необхідним біотиком для нормального функціонування організму, незамінним вітаміном для клітин під час періоду їх швидкого поділу, дозрівання та диференціювання.
2. Недостатність фолієвої кислоти в організмі людини є одним із найпоширеніших вітамінних дефіцитів у багатьох країнах світу, пов'язаних з недостатнім надходженням її в організм, порушеним метаболізмом та підвищеними втратами чи потребами.
3. ФК здатна попередити виникнення вроджених вад розвитку у дітей, в першу чергу дефектів нервової трубки, народжених не тільки від жінок з групи ризику, а й загальної популяції.
4. Досвід багатьох країн світу засвідчує, що з метою профілактики фолієвого дефіциту серед населення доцільно вживати харчові продукти, багаті вітаміном В<sub>9</sub> або дієтичні добавки з фолієвою кислотою.
5. Існуючі на сьогодні норми фізіологічних потреб у ФК для різних груп населення України відрізняються від потреб організму та є вдвічі меншими за ті, що рекомендують фахівці ВООЗ і потребують перегляду.

#### Література

1. Бойко Г.Б. Актуальність проблеми фолатної недостатності при прегравідарній підготовці та в період вагітності / Г.Б.Бойко // Укр. мед. часопис. – 2012. - № 5 (91). – С. 61-64.
2. Ванханен В.В. Превентивное питание беременных женщин с нарушенной репродуктивной функцией в анамнезе в санаторно-курортных учреждениях. – Бердянськ, 1995. – 70с.
3. Громова О.А. Что могут физиологические дозы витаминов и минералов при беременности? / О.А. Громова, Е.М. Гупало // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2008. – Том 8. – N 4. - С. 77-83.

4. Ермошина С. Фолиевая кислота, витамины группы В и полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике тромботических осложнений у женщин, принимающих оральные контрацептивы / С. Ермошина // Врач. - 2008. – N.5. - С. 55-60.
5. Лукина Н.А. Возможная терапия нарушений ритма менструаций у девочек-подростков препаратом содержащим фолиевую кислоту / Н.А. Лукина, М.В. Пономарева, В.И. Черняева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2009. - № 6. – С. 44-47.
6. Мартинчик А.Н., Маев И.В., Янушевич О.О. Общая нутрициология. – М., 2005. – 392с.
7. Особенности питания беременных и женщин в период лактации (руководство для врачей) / Коровина Н.А., Подзолкова Н.М., Захарова И.Н. [и др.]. – М.: Медпрактика – М. - 2008. – 64с.
8. Применение фолиевой кислоты, гомоцистеин и фолатный статус у женщин, страдающих эпилепсией / Э.М. Джобава, Л.А. Хейдар, Е.А. Бояр [и др.] // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2009. - № 3. – С. 4-6.
9. Рациональная витаминoproфилактика и витаминотерапия / Под ред. Донченко Г.В. – К.: Здоров'я, 2008. – 407с.
10. Сумятина Л.В. Изучение эффективности и оценка усвояемости фолиевой кислоты при различных режимах применения витаминно-минерального комплекса "Алфавит мамино здоровье" во время беременности / Л.В. Сумятина, М. Ю.Скворцова, Н. М. Подзолкова // Акушерство и гинекология: научно-практический журнал. - 2008. - N 4. - С. 45-48.
11. Тутельян В.А. О нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации / В.А. Тутельян // Вопросы питания. - 2009. – Т.78. - № 1. С. 4-15.
12. Факторы дисфункции эндотелия: гомоцистеин и оксид азота у беременных с гестозом на фоне сахарного диабета I типа. Современные

- подходы к терапии. Роль фолиевой кислоты / Э.М. Джобава, Т.А. Иванова, Л.А. Хейдар [и др.] // Проблемы репродукции. – 2009. - № 3.- С. 103-108.
13. Ших Е.В. Применение витаминно-минеральных комплексов лицами старшего возраста / Е.В. Ших // Врач. – 2009. - № 4. – С. 25-29.
  14. A comparison of folic acid pharmacokinetics in obese and nonobese women of childbearing age / S.J. Stern, I. Matok, B. Kapur, G. Koren // The drug monit. – 2011. - Vol. 33, № 3. - P.336-340.
  15. Antenatal micronutrient supplementation reduces metabolic syndrome in 6- to 8-year-old children in rural Nepal / C.P. Stewart, P. Christian, K.J. Schulze [et al.] // The Journal of nutrition. - 2009. Vol. 139, № 8. – P. 1575–1581.
  16. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas / R.F. Logan, M.J. Grainge, V.C. Shepherd [et al.] // Gastroenterology. – 2008. –Vol.134, № 1. – P. 29-38.
  17. Association among polymorphisms at MYH9, environmental factors and nonsyndromic orofacial clefts in western China / Z.L. Jia, Y. Li, C.H. Chen [et al.] // DNA and cell biology. – 2010. – Vol. 29, № 1. – P. 25–32.
  18. Bailey S.W. The extremely slow and variable activity of dihydrofolate reductase in human liver and its implications for high folic acid intake / S.W. Bailey, J.E Ayling // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2009. – Vol. 106, № 36. – P. 15424–15429.
  19. Bazzano L.A. Folic acid supplementation and cardiovascular disease: the state of the art / L.A. Bazzano // The American journal of the medical sciences. - 2009. – Vol. 338, № 1. – P. 48–49.
  20. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals / R. Clarke, J. Halsey, S. Lewington [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2010. – Vol. 170, № 18, P. 1622-1631.

21. Impaired swimming behaviour and morphology of sperm from barn swallows *Hirundo rustica* in Chernobyl / A.P. Moller, T.A. Mousseau, C. Lynn, S. [et al.] // *Mutat Res.* – 2008. – Vol. 650, № 2. – P. 210–216.
22. Ischemic stroke and hyperhomocysteinemia: truth or myth? / A. Terwecoren, E. Steen, D. Benoit [et al.] // *Acta neurologica Belgica.* - 2009. – Vol. 109, № 3. – P. 181–188.
23. Goh Y.I. Folic acid in pregnancy and fetal outcomes / Y.I. Goh, G. Koren // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2008. – Vol. 28, № 1. –P. 3–13.
24. [Kaiser L. Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome / L. Kaiser, L.H. Allen // J. Am. Diet. Assoc. – 2008. – Vol. 108. – P. 553.](#)
25. Lack of association between folate-receptor autoantibodies and neural-tube defects / A.M. Molloy, E.V. Quadros, J.M. Sequeira [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 152.
26. Malterre T. Digestive and nutritional considerations in celiac disease: could supplementation help? / T. Malterre // *Alternative Medicine Review.* – 2009. – Vol. 14, № 3. – P. 247–257.
27. Mills J.L. Invited commentary: Preventing neural tube defects and more via food fortification? / J.L. Mills, T.C. Carter // *Am. J. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 169. – P. 18.
28. Neural tube defects and maternal folate intake among pregnancies conceived after folic acid fortification in the United States / B.S. Mosley, M.A. Cleves, A.M. Siega-Riz [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 169. – P. 9.
29. Oakley G.P. The scientific basis for eliminating folic acid-preventable spina bifida: a modern miracle from epidemiology / G.P. Oakley // *Ann. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 19, № 4. – P. 226–230.
30. Periconceptional maternal folic acid use of 400 µg per day is related to increased methylation of the IGF2 gene in the very young child / R.P. Steegers-Theunissen, S.A. Obermann-Borst, D. Kremer [et al.] // *PloS. one.* – 2009. – Vol. 4, № 11. – P. 7845.

31. Prevalence and predictors of periconceptual folic acid uptake—prospective cohort study in an Irish urban obstetric population / M. McGuire, B. Cleary, L. Sahm, D.J. Murphy // Human reproduction (Oxford, England). – 2010. – Vol. 25, № 2. – P. 535–543.
32. Supplementation with engineered *Lactococcus lactis* improves the folate status in deficient rats / J.G. Leblanc, W. Sybesma, M. Starrenburg [et al.] // Nutrition. – 2009. – Vol. 26, № 7–8. – P. 835–841.
33. The association of folate, zinc and antioxidant intake with sperm aneuploidy in healthy non-smoking men / S.S. [Young, B. Eskenazi, F.M. Marchetti \[et al.\]](#) // Human reproduction (Oxford, England). – 2008. – Vol. 23, № 5. – P. 1–9.
34. Ulrich C.M. Folate supplementation: Too much of a good thing? / C.M. [Ulrich, J.D. Potter](#) // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. – 2009. – Vol. 15, № 2. – P. 189–193.
35. [Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol. 150. – P. 626.](#)
36. Folic acid, vitamin B6 and vitamin B12 in combination and age-related macular degeneration in a randomized trial of women / W.G. Christen, R.J. Glynn, E.Y. Chew [et al.] // Intern. Med. – 2009. – Vol. 169, № 4. P. 335–341.
37. [Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force./ T. Wolff, C.T. Witkop, T. Miller, S.B. Syed // Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol. 150. – P. 632.](#)
38. Variations in folate pathway genes are associated with unexplained female infertility / S. Altmäe, A. Stavreus-Evers, J. Ruiz [et al.] // Fertility and sterility. - 2010. – Vol. 94, № 1. – P. 130–137.

39. Wilton D.C. A survey of folic acid use in primigravid women / D.C. Wilton, M.J. Foureur // Women and birth : journal of the Australian college of Midwives. - 2010. – Vol. 23. № 2. – P. 67–73.
40. Wertelecki W. Malformations in a Chernobyl-impacted region / W. Wertelecki // Pediatrics. – published online March 22, 2010. - <http://www.pediatrics.org>.