

# ФОЛАТ

## ЗАЩО Е ТОЛКОВА ВАЖЕН ЗА БРЕМЕННАТА ЖЕНА?



г-р Констанца  
Тошева,  
г-р Цветина  
Даскалова

МЦ „Пентаграм“ 2012,  
гр. София

Терминът „фолат“ се използва обикновено като общо наименование за групата химически свързани съединения, базирани на структурата на фолиевата киселина. Фолатът се смята за един от 13<sup>те</sup> ни необходими витамини. Той не може да бъде синтезиран *de-novo* в тялото и трябва да бъде получен от храната или чрез хранителни добавки. Той е природно съществуващ хранителен елемент, който се среща в храна като зеленолистни растения: броколи, грах, лапад, магданоз, спанак, меки сирена, овесени ядки, пшеничен зародиш, жълтък от яйца, черен гроб и цитрусови плодове. Фолиевата киселина е синтетична хранителна добавка, която присъства в изкуствено обогатени храни и витамини. Известна е още като витамин В9, съдържа птеридинов пръстен, свързан с пара-аминобензоена киселина, и един или повече глутаминови остатъка. Тя е биологично неактивна, но биологична роля имат дехидрофолиевата киселина и тетрахидрофолиевата киселина. Фолиевата киселина частично се синтезира от чревната микрофлора, но необходимите количества при човека са изцяло зависими от диетата. L-метилфолат, преобладаващият микроелементен вид на фолата, циркулира в плазмата и участва в биологичните процеси.

Още от началото на 20<sup>ти</sup> век учениците смятат, че липсата на фолиева киселина е причина за анемия. Това

е вярно само отчасти – вече знаем, че тя може да предотврати анемията, от която страдат жените по време на бременност. Бременните жени са били насърчавани да приемат бирена мая, която е богата на витамини от групата В. През 1941 г. фолиева киселина е изолирана от листата на спанак: веществото е наречено фолиева заради латинската дума *folium*, която означава лист, тъй като е открита първоначално в тъмнозелените листни зеленчуци. Чистата форма е изолирана през 1943 г., а през 1945 г. започва синтезирането ѝ. Фолиевата киселина е синтетична форма на витамина, която е по-устойчива на топлина и може да се добавя в различни храни и хранителни добавки.

Основната коферментна форма на фолиевата киселина е тетрахидрофолиевата киселина, чиято функция е пренасянето на едновъглеродни радикали като метил, метилен, формил, необходими за синтеза на серин, глицин, холин и пуринови нуклеотиди. Фолиевата киселина е есенциална за синтеза на РНК и ДНК, което определя ролята ѝ за растежа и репродукцията на всички клетки в организма, особено на еритроцитите. Участва в продукцията на невротрансмитери като серотонин и допамин, необходима е за развитието на главния и гръбначния мозък, и за скелета на фетуса. При дефицит както на фолат, така и на витамин В12 се възпрепятства метилирането,

пуриновата биосинтеза, което води до мегалобластна анемия. Ниските нива на фолиева киселина повишават риска от атеросклероза и сърдечни заболявания и това се свързва с протективните свойства на фолиевата киселина, витамин В6 и В12, като понижава нивото на хомоцистеина.

## Метаболизъм на фолиевата киселина

За да стане метаболитно активна, фолиевата киселина първо трябва да се превърне в дехидрофолат, а после в тетрахидрофолат. Чрез ензимно редуциране, процес който се катализира от ензима дехидрофолатредуктаза, а след това тетрахидрофолат, чрез ензима метилентетрахидрофолатредуктаза (MTHFR), може да се преобразува в биологично активния L-метилфолат, за да участва в клетъчния метаболизъм. Това ключово превръщане е необходимо, за да предостави L-метилфолата за реакцията по пренос на метилови групи, необходим за синтеза и сглобяването на ДНК и РНК, за метилиране на ДНК и за регулиране на метаболизма на хомоцистеина. MTHFR е критичен ензим за почти всички биологични процеси, които включват метаболизма на фолата и метионина.

### Генетичен полиморфизъм и метаболизъм на фолиевата киселина

Генетичният полиморфизъм е често срещан в човешката геномна информация. Често води до производство на протеини с променена биологична активност. Такива полиморфизми са открити в гените, кодиращи протеини и участващи в метаболизма на фолиевата киселина. Метаболитните процеси, които изискват метилни групи, са регулирани от ензима MTHFR. В САЩ около 60% от населението са хетерозиготни по отношение на генетичния полиморфизъм на този ензим, а 25% от някои популации са хомозиготни за тези генетични вариации. В различна степен тези полиморфизми нарушават превръщането на фолиевата киселина в нейната активна форма L-метилфолат. Съобразно високата разпространеност на генетичните полиморфизми на MTHFR в общото население и грижата относно намалената ензимна активност (по-малко наличен L-метилфолат биологично), новите изследвания са фокусирани върху допълването с метилфолат вместо с фолиева киселина като средство за предотвратяване на фолиево-свързана патология.

По време на бременност нуждите от фолиева киселина се увеличават двойно. Дефицитът на фолиева киселина в организма предизвиква нарушение в клетъчното делене, най-изявено в бързо регенериращите се тъкани.

#### Дефекти на невралната тръба

Фолиевата киселина спомага за правилното изграждане на невралната тръба на плода. Нарушенията във формирането ѝ водят до тежки аномалии на мозъка и гръбначния стълб.

В първите месеци от развитието на плода се развива невралната тръба. Това е сноп от нервни клетки, от които впоследствие се развиват главният и гръбначният мозък. Наличието на фолиева киселина подпомага образуването на клетъчните обвивки на тази тръба, които ще оформят твърдата обвивка на гръбначния мозък. Ако тези обвивки не бъдат образувани, се развива едно тежко усложнение: спина бифида. При жени с предшестваща бременност с този дефект, с фамилна анамнеза и висок риск от раждане на дете с дефект на невралната тръба диетичното допълване трябва да става с 0.5 mg фолиева киселина дневно, като се започне поне три месеца преди зачеване, продължава през цялата бременност и по време на кърмене. А при останалите жени в репродуктивна възраст 0.4 mg са достатъчни.

Диетичното допълване с фолиева киселина около времето на зачеване отдавна е известно, че намалява риска от дефекти на невралната тръба при децата. Допълнителни мерки за увеличаване приема на фолиева киселина включва прием на мултивитаминови и обогатяване на храни на базата на зърнени продукти, брашно и паста. Обогатяването на зърнени храни с фолиева киселина е задължително в САЩ от 1998 г. Фолиевата киселина заема важно място в периода преди зачатие, в първите седмици на бременността, през цялата бременност, както и дълготраен ефект върху здравето на детето. В първите седмици от бременността липсата на фолиева киселина ограничава деленето на клетките и формирането на тъканите, повишава риска от аненцефалия, спина бифида, сърдечни дефекти, увреждане на ДНК, аутизъм, преждевременно раждане или раждане на

дете с ниска телесна маса, отключване на диабет при майката (поради повишени нива на хомоцистеин). През втори и трети триместър фолиевата киселина е необходима в периодите на бърз растеж на детето и най-вече в последните месеци на бременността. След раждането се предава чрез кърмата.

### Фолиева киселина и анемия

Дефицитът на фолиева киселина заедно с дефицит на витамин В12 води до нарушение в образуването на червените кръвни клетки в костния мозък и до мегалобластна анемия.

Недостигът на фолиева киселина води до мегалобластна анемия при майката и свързаните с нея симптоми: умора, отпадналост, сърцебиене, недостиг на въздух, трудна концентрация, косопад. Това показва важноста да се гарантира, че бременните жени получават адекватна фолиева киселина. Добавянето на L-метилфолат (метирирана фолиева киселина) е най-добрият вариант за избягване на дефицит на фолиева киселина в кръвта. Приемът на L-метилфолат заобикаля процеса на преобразуване на фолиева киселина, медиран от MTHFR, и по този начин осигурява адекватни количества в организма.

### Фолиева киселина и предотвратяване на преждевременно раждане

Преждевременното раждане представлява основна причина за неона-

тална смъртност и заболяемост. Раждането преди 37<sup>-ма</sup> седмица на бременността се дефинира като преждевременно. Разходите на обществото по отглеждане на негоносените деца надвишават милиарди. Етиологичните фактори, които го причиняват са разнообразни. Най-честите причини за предтерминно раждане са преждевременна активация на феталната хипоталамо-хипофизарна-адренална ос; интраутеринна инфекция, преждевременно отлепяне на плацентата, патологични контракции на матката. Засега лечението е фокусирано основно върху токолизата и подготовка на организма на незрелия плод за живот извън утробата. За съжаление, това не намалява съществено честотата на преждевременните раждания, нито подобрява неонаталните резултати.

Фолиевата киселина е един от елементите, които се изследват за предотвратяване на преждевременни раждания както в нискорискови, така и във високорискови популации. Началните изследвания се фокусираха върху допълнителен прием на мултивитаминови и показана значително намаляване на усложненията по време на бременност, раждане на деца с ниско тегло, анемия на майката. При голямо проспективно проучване (FASTER) в САЩ в периода 1999-2002 г., с голям брой бременни, се сравнява мултивитаминовата добавка и добавянето на желязо и фолиева киселина отделно. Резултатите насочват, че допълването с фолиева киселина може да предпази от преждевременно раждане, да намали риска от аборт, структурни аномалии или мъртво раждане. Най-новите данни показват, че продължителността на допълване с фолиева киселина е толкова важна, колкото и

дозата. Рискът от преждевременни раждания е обратнопропорционален на продължителността на приемане на фолиева киселина и най-нисък при жени, които са я използвали повече от една година преди забременяването!

### **Какъв е механизмът, по който фолиевата киселина намалява преждевременните раждания?**

Въпреки години на изследвания много малко се знае за молекулните механизми, отговорни за началото на раждането. Много от случаите на преждевременно раждане са свързани с необичаен възпалителен отговор, който може да бъде предизвикан от вътрематочна инфекция или кървене. Известна е важността на фолиевата киселина за нормалната функция на имунната система. Хора с дефицит на фолиева киселина проявяват нарушена функция както на клетъчен, така и на хуморален имунитет. Фагоцитната и бактерицидна способност на левкоцитите също е намалена при хора с дефицит на фолат и повишава тяхната податливост към инфекции (като безсимптомна бактериурия). При такива жени хранителното допълване с фолиева киселина е показано; подобрява функцията на имунната система и намалява циркуиращите биологични маркери на възпаление.

Дефицитът на фолати може да се причини от:

- Недостатъчен прием на храна, богата на витамин В9.
- Мутации на гени, свързани с метаболизма на фолиевата киселина (MTHFR).
- Малабсорбция поради увреда на стомашно-чревния тракт (болест на Крон, непоносимост към глутен).

- Прием на някои медикаменти като антиепилептични, психотични (Фенитоин, Сулфасалазин, Триметоприм).
- Консумация на алкохол.

Затова при гозирание на витамината при бременни жени трябва да се има предвид приемът на медикаменти-антагонисти на фолиевата киселина.

Като обобщение, нуждите от фолиева киселина се повишават по време на бременността. Нейното преконцепционно добавяне и приемът ѝ по време на бременността предпазват от структурни аномалии, вродени дефекти на невралната тръба и сърдечни дефекти; предпазва бременната от анемия, а последните данни сочат, че предотвратява преждевременни раждания и други усложнения на бременността. Жените с известни мутации на гена MTHFR могат да предпочетат директен прием на L-метилфолат. Препоръчителен дневен прием на фолиева киселина според СЗО е 400 микрограма, месец преди забременяване и поне 3 месеца в начална бременност. При жени със захарен диабет, епилепсия и предходни бременности с дефект на невралната тръба дозата трябва да бъде увеличена. Не бива да се превишава препоръчителният дневен прием (макс. 1000 микрограма!), тъй като неусвоеният витамин В9 се отлага в черния дроб и създава риск за здравето. От особено значение е да знаем какво приемаме с лекарствата, да четем внимателно състава на таблетките, за да приемаме правилната форма на съставките, подходящи за нашите потребности и да постигнем очакваните оптимални резултати. ■