

# Повний посібник з фолатів, фолієвої кислоти та L-метилфолату

## Фолат, фолієва кислота та L-метилфолат

Фолат – це нутрієнт, який має критичне значення для вашого здоров'я. Незалежно від того, вагітні ви, чи тільки плануєте вагітність, хочете підтримувати високий рівень метилювання, чи просто прагнете бути здоровою людиною – вам потрібна фолієва кислота у достатній кількості для найважливіших біохімічних процесів.

Також відомий як вітамін B9, фолат міститься в багатьох вітамінних комплексах і харчових домішках. Але фолат – це не просто форма фолієвої кислоти. З цієї статті ви дізнаєтеся, чому важливо розуміти різницю між типами фолатів і який вплив кожен з них чинить на ваше здоров'я.

## Яка різниця між фолієвою кислотою, фолатом і L-метилфолатом

Існує багато різних форм вітаміну B9. І іноді складно розібратися, як вони діють і чому якісь із них для вас кращі, ніж інші. Ось короткий опис різних типів фолатів:

**Синтетична фолієва кислота:** цей штучно створений вітамін дуже повільно засвоюється. Він конкурує з природними фолатами у зв'язуванні з ферментом DHFR. Фолієва кислота додається до обробленої їжі задля збагачення. Вона також часто зустрічається в основних мультивітамінних комплексах.

**Натуральні дієтичні фолати:** натуральні фолієві кислоти містяться в багатьох харчових продуктах. В овочах містяться птероїл-поліглутамати. Після перетравлення вони перетворюються на похідні моноглутамату, єдину природну форму фолієвої кислоти, яка міститься в крові і може поглинатися клітинами. Фермент FPGS перетворює похідні моноглутамату в поліглутамат шляхом додавання глутамату, який затримує фолати всередині клітин, щоб вони були доступні для біохімічних реакцій, таких як синтез або метилювання ДНК.

**Фолінова кислота:** це активна форма фолатів. Використовується для лікування дефіциту фолатів, що викликає анемію. Її також можна вживати у формі харчового доповнення, але на відміну від фолієвої кислоти, він не блокує фермент DHFR.

**L-метилфолат:** це метильована активна форма фолату. Це кінцевий продукт реакції фолатів, який підтримує метилювання та вироблення S-аденозилметіонінів (SAME). Ви також можете додавати безпосередньо L-5-MTHF.

## Синтетична фолієва кислота

Фолієва кислота є синтетичною формою вітаміну B9. Зазвичай міститься в полівітамінах, особливо у пренатальних вітамінах, комплексах вітамінів

групи В і харчових доповнень. Її також додають до збагачених продуктів, таких як сухі сніданки, борошно та хліб.

У США споживання синтетичної фолієвої кислоти може перевищувати 1 мг на день, якщо дієта містить багато очищених зернових продуктів. Проте високі рівні неметаболізованої фолієвої кислоти були виявлені при споживанні всього 200 мкг. Збагачення харчових продуктів почалося через те, що почастишали випадки дефектів нервової трубки (ДНТ) в новонароджених. Оскільки дефіцит фолієвої кислоти може сприяти ДНТ, зернові продукти почали збагачувати, щоб збільшити споживання фолатів серед населення.

Жінкам дітородного віку також слід збільшити вживання фолієвої кислоти відповідно до загальноприйнятих медичних порад через її високу швидкість всмоктування. Однак всмоктування – це не те саме, що біодоступність. Споживання фолієвої кислоти може негативно вплинути на функцію ферментів при реакції фолієвої кислоти, а також може зменшити всмоктування вітаміну В12 у тонкому кишківнику. Синтетичну фолієву кислоту у збагачених продуктах не слід плутати з природним фолатом, який міститься в натуральних продуктах – в броколі, в брюссельській капусті, шпинаті і спаржі.

### **Що не так з фолієвою кислотою**

Щоб стати активною, фолієва кислота (як і всі фолати) має перетворитися на тетрагідрофолат (ТНФ) за допомогою дигідрофолатредуктази (DHFR). Активність ферменту DHFR у людей є природно повільною. А за наявності фолієвої кислоти він може сповільнитися в 56 разів. Мало того, що фолієва кислота є поганим субстратом, вона ще й пригнічує фермент DHFR, який відновлює природний харчовий фолат. Це може служити перешкодою для фінальної стадії створення 5-метилтетрагідрофолату (5-MTHF). І ваша дієта впливає на те, як ваше тіло реагує на фолієву кислоту.

- Якщо ви споживаєте багато фолієвої кислоти зі збагачених продуктів, її вживання у вигляді харчових доповнень може збільшити її кількість до точки зв'язування DHFR, витісняючи будь-яку невелику кількість природного дієтичного фолату. Це уповільнює дію фолатів.
- Якщо ви мало споживаєте обробленої та збагаченої їжі, а їсте більше продуктів, багатих на фолієву кислоту, то більше 7,8-дигідрофолату зможе зв'язуватися з ферментом DHFR. Це природним чином збільшить кількість 5-метилтетрагідрофолату (5-MTHF) або активного фолату, доступного у вашому тілі.

Оскільки фолієва кислота може блокувати засвоєння природного харчового фолату та перешкоджати здатності перетворювати фолат на 5-

МТНФ, люди з поліморфізмом DHFR мають підвищений ризик дефіциту фолату. Деякі дослідження пов'язують цей вид поліморфізму з погіршенням пам'яті в людей, які вживали мультивітаміни. Фермент DHFR також необхідний для створення нейромедіаторів, таких як дофамін, серотонін і норадреналін. Споживання фолієвої кислоти, яка додатково уповільнює функцію ферменту DHFR, може мати негативний вплив на нервову систему та загальну неврологічну функцію.

### **Біоптерин і DHFR**

На додаток до своєї ролі в реакціях фолатів, DHFR також виконує функцію і в реакції біоптерину. Вона необхідна, щоб переробити окислений дигідробіоптерин (BH<sub>2</sub>) назад до тетрагідробіоптерину (BH<sub>4</sub>). BH<sub>4</sub> є важливою поживною речовиною для виробництва нейромедіаторів, нейрохімії мозку та здорової серцево-судинної функції. Біоптерин у відновленій формі BH<sub>4</sub> є критичним кофактором для функціонування таких важливих ферментів, як:

- Фенілаланін гідроксилаза (ПАГ) і тирозин гідроксилаза (ТГ), які необхідні для синтезу дофаміну, норадреналіну та адреналіну.
- Триптофангідроксилаза (ТРН), необхідна для синтезу серотоніну та мелатоніну.
- Синтаза оксиду азоту 3 (eNOS), необхідна для синтезу оксиду азоту та контролю артеріального тиску.

На всі ці функції може вплинути споживання синтетичної фолієвої кислоти, особливо якщо у вас є поліморфізм DHFR.

### **Натуральний фолат**

«Натуральний фолат» означає природну форму фолату, яка міститься в таких продуктах, як зелені листові овочі та яйця. Багато сполук перелічено під терміном «фолат», що містяться в необроблених, натуральних харчових продуктах. До них належать:

- Птероїлполіглутамати
- Похідні моноглутамату
- Поліглутамати

Поліглутамати зрештою перетворюються або на активну фолієву кислоту, або на 5-МТНФ. Харчовий фолат можна знайти в необроблених продуктах, таких як:

- Листова зелень
- Яйця
- Пророщені бобові
- Цвітна капуста

- Салат ромен
- Цитрусові фрукти
- Брюссельська капуста

Природні фолати також присутні в заморожених фруктах і овочах. Відновлені фолати включають дигідрофолат (DHF), тетрагідрофолат (THF) і активну форму 5-метилтетрагідрофолат (5-MTHF). Усі вони містяться в харчових продуктах, більшість із яких є сумішшю відновлених птероїлполіглутаматів фолієвої кислоти (5-метил-ТГФ і 10-форміл-ТГФ). Щоб стати придатними, вони повинні бути гідролізовані в похідні такими ферментами, як гамма-глутамілгідролаза (GGH) у тонкій кишці. Далі вони поглинаються при низькому рН – близько 5,5.

### **L-метилфолат, L-5-Метилтетрагідрофолат (L-5-MTHF)**

5-MTHF є активною формою фолієвої кислоти. Це кінцевий продукт реакції фолієвої кислоти, необхідний для реакції метилювання при виробництві кінцевого продукту SAM або SAdMe (S-аденозилметіонінів). SAM необхідний для таких функцій метилтрансферази, як:

- DNMT – бере участь у метилюванні ДНК і ввімкненні/вимкненні генів.
- HNMT – бере участь у розпаді внутрішньоклітинного гістаміну, чутливості до навколишнього середовища, сезонної чутливості, здоров'я шкіри тощо..."
- COMT – бере участь у детоксикації катехоламінів, які беруть участь у реакції на стрес, таких як дофамін, норадреналін та адреналін, а також естроген. Дефіцит 5-MTHF і повільний фермент COMT можуть призвести до симптомів надлишку естрогену та посилення реакції на стрес.
- PNMT – бере участь у перетворенні норадреналіну в адреналін і здоровій роботі надниркових залоз.
- ASMT – бере участь у виробленні мелатоніну та функції здорового циклу сну.
- PEMT – бере участь у виробництві фосфоліпідів, здоровому складі жовчі, здоров'ї кишечника та структурі клітинних мембран
- GAMT – бере участь у виробництві креатину, який відіграє важливу роль у відновленні м'язів після фізичних вправ і виробництві енергії.

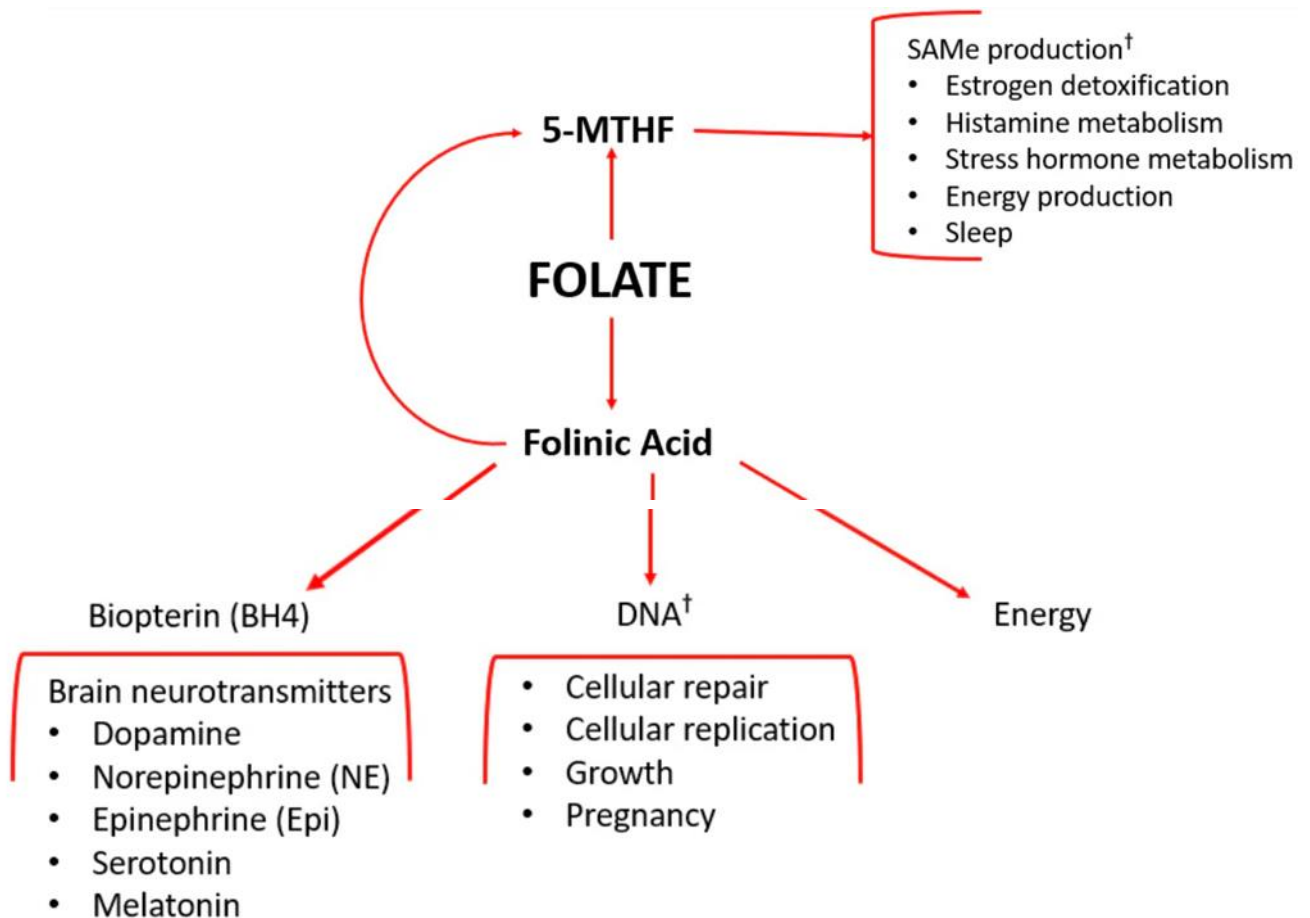
### **Фолінова кислота**

Фолінова кислота відіграє головну роль у процесі синтезу ДНК і РНК, але її також можна вважати формою зберігання фолієвої кислоти. Вона зазвичай міститься в печінці. Фолінова кислота може бути перетворена на:

- Нуклеотиди (тимідин) для синтезу ДНК, необхідні для росту і відновлення клітин.
- Пурини для синтезу енергії (АТФ і ГТФ).
- 5-MTHF для участі в циклі метилювання.

Люди, чутливі до харчових доповнень 5-MTHF, можуть виявити, що доповнення з фоліновою кислотою переносяться легше. Фолінову кислоту можна використовувати для підтримки різних реакцій залежно від того, що потрібно вашому організму на певний момент часу.

### Дія фолатів



Хоча немає необхідності розуміти дію фолатів, щоб вживати їх, та багато хто знаходить цікавим цей механізм.

Фолієва кислота надходить із їжею у формі птероїлполіглутамату, який має бути гідролізований ферментом гамма-глутамілгідролази (GGH) у тонкому кишківнику до похідних моноглутамату. Ці похідні поглинаються при низькому рН – близько 5,5. Нижчий рН у тонкій кишці є основною причиною, того, що всмоктування фолатів може знизитися при вживанні нейтралізаторів шлункового соку. Тому їх не рекомендують вживати тривалий термін.

Похідні моноглутаматних фолатів є єдиними природними формами фолієвої кислоти, які містяться у вашій крові. Коли ці похідні фолієвої кислоти поглинаються та транспортуються вашими ферментами-транспортерами із тонкої кишки в кров і клітини, вони перетворюються на 7,8-дигідрофолат (7,8-DHF). 7,8-DHF конкурує з синтетичною фолієвою кислотою за точки зв'язування на ферменті дигідрофолатредуктази (DHFR), і йому необхідно зв'язатися з цим ферментом, щоб відновитися до тетрагідрофолату (THF) і стати придатним для засвоєння.

Після утворення THF залишки глутамату приєднуються до цього внутрішньоклітинного THF під дією ферментів фолілполіглутаматсинтази (FPGS), які перетворюють похідні моноглутаматної кислоти фолату в поліглутамат. Це, по суті, затримує фолати всередині ваших клітин, щоб використовувати їх для метилювання та синтезу ДНК. Цей процес поліглутамації додає кілька еквівалентів глутамінової кислоти до бічного ланцюга кофакторів і аналогів фолатів, що допомагає регулювати їх гомеостаз трьома шляхами:

- Запобігає витоку фолієвих кофакторів із ваших клітин.
- Збільшує зв'язування кофакторів фолієвої кислоти з деякими ферментами взаємоперетворення та біосинтезу фолієвої кислоти.
- Дозволяє накопичувати у мітохондріях фолати, необхідні для синтезу гліцину.

THF далі перетворюється на 10-форміл THF через MTHFD1, де він може рухатися вперед одним із двох шляхів:

- Для утворення 5,10-метеніл THF, а потім 5,10-метилен THF, щоб зрештою стати 5-метилтетрагідрофолатом (5-MTHF) або фоліновою кислотою.
- Для перетворення ферментом біфункціональної 5-аміноімідазол-4-карбоксамід рибонуклеотидформілтрансферази/ІМР циклогідролази (АТІС) на пурин – аденозин або гуанозин.

Гуанозин необхідний для синтезу гуанозинтрифосфату (GTP), який є субстратом для реакції біоптерину та синтезу біоптерину ВН4. Аденозин необхідний для виробництва аденозинтрифосфату (АТФ), який необхідний для вироблення клітинної енергії та здорової функції мітохондрій. Фолінова кислота є формою фолату, яка переважно бере участь у синтезі та відновленні ДНК.

Фолінова кислота також необхідна для поділу клітин, що робить її важливою формою фолатів під час вагітності, росту та загоєння. 5-MTHF є кінцевим продуктом фолієвих реакцій. Потім він передає метильну групу кобаламіну

через метіонінсинтазу (MTR), фермент для реакції SAM, де він продовжує цикл метилювання з утворенням S-аденозилметіоніну (SAMe). SAMe відповідає за багато важливих біохімічних реакцій у вашому організмі.

### **«Брудний» MTHFR**

Якщо у вас є «брудний» ген MTHFR, вам слід уважно розглянути, яку форму фолату використовувати як харчове доповнення. Синтетична фолієва кислота не є біодоступною формою фолату для цього поліморфізму. Також важливо переконатися, що споживання рибофлавіну (вітаміну B2) є відповідним потребам. Рибофлавін у своїй коферментованій формі є флавінаденіндинуклеотидом (FAD). FAD необхідний як кофактор для належного функціонування ферменту MTHFR, особливо з поліморфізмом MTHFR C677T. При реакції SAM виробляє кофактор SAMe, необхідний ферментам метилтрансферази для виконання таких функцій:

- Естрогенна детоксикація;
- Кліренс гістаміну (процес уникнення надмірної гістамінергічної активності нейронів);
- Здорове вироблення жовчі;
- Підтримка здоров'я кишківника;
- Вироблення енергії;
- Керування стресом;
- Сон
- та багато іншого

Дія фолатів і чистий ген MTHFR є вирішальними для цих процесів.

### **Кишковий мікробіом і фолат**

Фолати надходять в організм не тільки з їжею або харчовими доповненнями. Вони у великих кількостях виробляються мікробіотою товстої кишки. Головним чином – у формі моноглутамільованого фолату, яка легко засвоюється. Далі вона транспортується в клітину для активації в метилфолат. До кишкових бактерій, які сприяють виробленню фолатів, належать:

- *Lactobacillus plantarum*
- *Lactobacillus rhamnosus*
- *Lactobacillus acidophilus*
- *Lactobacillus lactis*
- *Streptococcus thermophilus*

Багато з цих видів є бактеріями, що виробляють також і гістамін. Перевірте свою реакцію на гістамін, перш ніж приймати пробіотики, які можуть включати деякі з цих видів. Бактерії, що виробляють фолати, потребують ще й таких поживних речовин для росту і розмноження:

- Харчові волокна (тобто, клітковина);
- Харчові поліфеноли;
- Піридоксин (вітамін В6);
- Біотин (В7).

Харчові волокна та поліфеноли містяться головним чином у фруктах і овочах, а також у неочищених зернах, таких як чорний рис. Найбільша кількість міститься в шкірці та лушпинні рослинної їжі. На жаль, це та частина фруктів і овочів, яку часто викидають під час обробки і рідко вживають у їжу.

Більшість поліфенолів мають погану кишкову абсорбцію та біодоступність при пероральному застосуванні. Це дозволяє їм взаємодіяти з бактеріями товстої кишки, щоб мікробіота товстого кишківника могла метаболізувати поліфеноли в антимікробні сполуки. Потім ці сполуки пригнічують ріст патогенних бактерій і підтримують ріст корисних бактерій. Фенольні метаболіти, що утворюються в результаті цього метаболізму, часто пригнічують ріст однієї групи бактерій, стимулюючи ріст іншої. Це важливий приклад того, як продукти можуть регулювати кишкові бактерії та підтримувати вироблення та засвоєння таких поживних речовин, як фолат.

### **Фолати і вагітність**

В9 є водорозчинним вітаміном, який бере участь у метаболізмі та синтезі ДНК, РНК і білків. Жінкам дітородного віку слід особливо уважно ставитися до цих процесів, і ретельніше стежити за тим, щоб організм отримував достатньо фолатів. Синтез ДНК і реплікація клітин під час ранньої вагітності та розвитку плода залежать від достатньої кількості біодоступних фолатів. Більшість жінок не знають про свою вагітність протягом кількох перших тижнів, але ці дні життєво важливі для побудови ДНК і розвитку плода. Дефіцит фолієвої кислоти на ранніх стадіях розвитку ембріона може мати негативні наслідки – наприклад, підвищений ризик дефектів нервової трубки у плода. Навіть якщо ви не дітородного віку або не плануєте народжувати, фолієва кислота все одно важлива для вас. Вона необхідна для нормального функціонування ДНК і захисту вашого мозку.

### **Симптоми дефіциту фолієвої кислоти**

Основними функціями фолієвої кислоти є:

- Транспортування одновуглецевих ланок для синтезу пурину та тимідину, задіяних у створенні ДНК та РНК;
- Перетворення гомоцистеїну на метіонін і, зрештою, виробництво S-аденозилметіоніну (SAME).

Ознаки та симптоми, пов'язані з дефіцитом фолієвої кислоти, залежать від того, наскільки добре ці функції виконуються у вашому організмі. Розщелина хребта у немовлят (*spina bifida*) є одним із найвідоміших захворювань,

пов'язаних з дефіцитом фолієвої кислоти. Це дефект нервової трубки, при якому спинний мозок і хребет не формуються належним чином внаслідок поганого синтезу ДНК і поділу клітин під час вагітності.

У 1998 році Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США вимагало додавати фолієву кислоту до оброблених зернових продуктів, таких як сухі сніданки, макарони, рис і хліб, щоб зменшити ризик розвитку цих вроджених дефектів у немовлят.

Що управління не врахувало, так це те, що фолієва кислота і фолати – це не одне й те саме. Природний 5-метилфолат добре засвоюється, навіть якщо рН шлунково-кишкового тракту змінено, і він достатньо біодоступний навіть у разі метаболічних дефектів. Біодоступний 5-метилфолат також обходить вплив таких препаратів, як метотрексат і антибіотиків, таких як триметоприм, на інгібування таких ферментів, як дигідрофолатредуктаза (DHFR).

Окрім *spina bifida*, деякі інші типові ознаки та симптоми дефіциту фолатів включають:

- Дратівливість і поганий настрій;
- Проблеми зі сном;
- Проблеми з пам'яттю;
- Проблеми з алергією або гістаміном;
- Бліда шкіра;
- Втома;
- Анемія;
- Болі язика і виразки в роті;
- Виразки в куточках рота.

Типові лабораторні результати, пов'язані з дефіцитом фолієвої кислоти:

- Високий рівень гомоцистеїну;
- Низький рівень фолієвої кислоти в еритроцитах;
- Анемія (слід виключити імовірність дефіциту вітаміну B12);
- Дисбаланс співвідношення тіаміну та урацилу в результатах аналізу органічних кислот;
- Високі рівні FIGLU в деяких тестах на органічні кислоти (хоча є причини для помилково негативних і позитивних результатів).

Типові фактори, які збільшують потребу в фолатах:

- Вагітність;
- Грудне вигодовування;
- Регулярне вживання алкоголю;
- Поганий стан кишківника та неналежне засвоєння поживних речовин;

- Обмежувальні дієти, такі як дієта м'ясоїдства;
- Вживання нейтралізаторів шлункового соку;
- Знижена кислотність шлунка у людей похилого віку;
- Куріння;
- Проблеми з нирками та нирковий діаліз.

### **Дефіцит фолатів і взяття зразків ДНК**

Дефіцит може вплинути на якість зразка ДНК. Більшість ДНК із зразка слини походить від білих кров'яних тілець (лейкоцитів), а для виробництва лейкоцитів вам потрібен фолат. Якщо у вас низький рівень лейкоцитів через дефіцит фолатів, ваш зразок слини може не пройти контроль якості, оскільки може бути недостатньо ДНК для аналізу.

### **4 способи підтримати рівень фолатів**

1. Пройдіть генетичний тест, щоб дізнатися більше про свої гени MTHFR та інших фолієво-важливих генів.
2. Перегляньте свій раціон. Виключіть оброблені харчові продукти, збагачені синтетичною фолієвою кислотою. Їжте багато свіжих натуральних продуктів з високим вмістом природних фолатів (яйця, зелені листові овочі, тощо).
3. Не вживайте штучні форми B12 і фолатів. Прочитайте етикетки на ваших харчових доповненнях і переконайтеся, що вони не містять фолієвої кислоти або ціанокобаламіну – неактивної форми вітаміну B12. Він може мати негативний вплив на вироблення фолатів та загальне метилювання. Замість цього виберіть біодоступні форми фолатів і B12, такі як L-5-MTHF або фолінова кислота, а також метилкобаламін, аденозилкобаламін або гідроксокобаламін.
4. Їжте фрукти й овочі зі шкіркою. Поліфеноли в рослинній їжі підтримують у кишківнику бактерії, що виробляють фолат. В основному вони містяться в шкірці й лушпинні овочів і зерен. Переварювання їжі також зменшує вміст поліфенолів, тому уникайте кип'ятіння, смаження та розігрівання в мікрохвильовій печі, коли це можливо. Приготування на пару – найкращий спосіб зберегти поживні речовини в продуктах.

### **Наостанок**

Коли доктор Бен Лінч досліджував MTHFR багато років тому, він знав, що він на шляху до чогось великого. Було очевидно, що під час вагітності фолат несе надзвичайно важливу місію для розвитку ембріону, але на тому етапі не було достатньо інформації про гени, залучені у перетворення фолату, і про те, як різні його форми впливають на ці біохімічні реакції.

Сьогодні практикуючі лікарі краще поінформовані, і ви маєте доступ до більшої інформації про свій генетичний план, що дозволяє зробити кращий вибір для власного здоров'я та здоров'я ваших майбутніх поколінь. Незалежно

від того, чи думаєте ви про народження дитини, чи зовсім не плануєте, фолат є важливою поживною речовиною для здоров'я людини. Фолієва кислота не відповідає унікальним біохімічним вимогам організму щодо синтезу ДНК і метилювання, але біодоступні форми фолату, такі як 5-MTHF і фолінова кислота, сприяють цим важливим реакціям.