

# ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НАТУРАЛЬНЫХ ФОРМ ФОЛАТОВ

Саидамир Аброрович САИДОВ<sup>1</sup>, Эльмира Сергеевна БАГДАСАРОВА<sup>1</sup>, Музаффар Суннатович ИСАДЖАНОВ<sup>1</sup>, Шоир Умарович СОЛИЕВ<sup>1</sup>, & Саидазам САИДОВ<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Кафедра фармакологии и клинической фармации, Ташкентский фармацевтический институт, Узбекистан

<sup>2</sup>Факультет промышленной фармации, Ташкентский фармацевтический институт, Узбекистан

**Для цитирования:** Саидамир Аброрович Саидов, Эльмира Сергеевна Багдасарова, Музаффар Суннатович Исаджанов, Шоир Умарович Солиев, & Саидазам Саидов. Перспективы фармакологических исследований натуральных форм фолатов. Journal of Biomedicine and Practice, 2018, vol. 1, issue 1, pp. 42–46

Статья поступила в редакцию 31 марта 2018 г.

Рекомендована в печать 15 апреля 2018 г.

**Контактная информация:** Саидамир Аброрович Саидов, Ташкентский фармацевтический институт, улица Айбек 45, Ташкент, Республика Узбекистан, 100015, тел: +998903738050, факс: +998712564504, E-mail: ssaidamir@yandex.ru

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2018-2-7>

## АННОТАЦИЯ

Фолаты (витамин В9) – группа органических соединений - водорастворимый витамин группы В. Включает в себя фолиевую кислоту и ее производные (диглутаматы, триглутаматы, полиглутаматы). Фолиевая кислота – одна из (синтетических) форм фолатов (витамина В9), полученная путем его окисления. Она входит в состав многих мультивитаминных лекарственных препаратов, ею широко обогащаются продукты питания, зерновые продукты и др. Однако, последние исследования показывают, что в качестве ресурса витамина В9 эффективнее использовать натуральный фолат, к примеру, в виде фолат-содержащих продуктов питания, которые чаще всего находится в виде 5-метилтетрагидрофолата (L-5-methyltetrahydrofolate). Для профилактики заболеваний, связанных с дефицитом фолатов, можно принимать лекарственный препарат с активным компонентом 5-метилтетрагидрофолата, связанную с молекулой кальция (Ca-L5-methyltetrahydrofolate), в качестве источника данного витамина. В Узбекистане, существуют огромные перспективы для изучения витаминов группы В: многие растения и их плоды являются их комплексными источниками.

**Ключевые слова:** витамин В9, фолиевая кислота, 5-метилтетрагидрофолат, мегалобластная анемия, дефекты нервной трубки.

## Prospects of pharmacological research of natural folate forms

Saidamir Abrorovich SAIDOV<sup>1</sup>, Elmira Sergeevna BAGDASAROVA<sup>1</sup>, Muzaffar Sunnatovich ISAJANOV<sup>1</sup>, Shoir Umarovich SOLIYEV<sup>1</sup>, & Saidazam SAIDOV<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Tashkent Pharmaceutical Institute, Republic of Uzbekistan

<sup>2</sup>Faculty of Industrial Pharmacy, Tashkent Pharmaceutical Institute, Republic of Uzbekistan

**Corresponding author:** Saidamir Abrorovich Saidov, Tashkent Pharmaceutical Institute, 45 Aybek street, Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100015, tel: +998903738050, fax: +998712564504, E-mail: ssaidamir@yandex.ru

## ANNOTATION

Folates (vitamin B9) - a group of organic compounds - a water-soluble vitamin of group B. It includes folic acid and its derivatives (diglutamates, triglutamates, polyglutamates). Folic acid is one of the (synthetic) forms of folate (vitamin B9), obtained by its oxidation. It is a part of many multivitamin medicines, it enriches food products, grain products, etc. However, recent studies show that it is more effective to use natural folate as a resource of vitamin B9, for example, in the form of folate-containing foods, which are more often total is in the form of 5-methyltetrahydrofolate (L-5-methyltetrahydrofolate). To prevent diseases associated with folate deficiency, it is possible to take the drug with the active component of 5-methyltetrahydrofolate, bound to the calcium molecule (Ca-L5-methyltetrahydrofolate), as the source of this vitamin. In Uzbekistan, there are great prospects for

studying B vitamins: many plants and their fruits are their complex sources.

**Keywords:** vitamin B9, folic acid, 5-methyltetrahydrofolate, megaloblastic anemia, neural tube defects.

**Табиий фолат шакллари ни фармакологик тадқиқ қилиш истиқболлари**  
**Саидамир Аброрович САИДОВ<sup>1</sup>, Эльмира Сергеевна БАГДАСАРОВА<sup>1</sup>, Музаффар**  
**Суннатович ИСАДЖАНОВ<sup>1</sup>, Шоир Умарович СОЛИЕВ<sup>1</sup>, & Саидазам САИДОВ<sup>2</sup>.**

<sup>1</sup>Фармакология ва клиник фармация кафедраси, Тошкент фармацевтика институти, Ўзбекистон Республикаси

<sup>2</sup>Саноат фармацияси факултети, Тошкент фармацевтика институти, Ўзбекистон Республикаси

**Мурожаат:** Саидамир Аброрович Саидов, Тошкент фармацевтика институти, Ойбек кўчаси 45 уй, Тошкент, Ўзбекистон Республикаси, 100015, тел: +998903738050, факс: +998712564504, E-mail: ssaidamir@yandex.ru

## АННОТАЦИЯ

Фолатлар (B9 витамини) - органик бирикмалар гуруҳи - сувда эрувчан витамин В гуруҳи. Фолий кислота ва унинг хосилаларини (диглутаматлар, триглутаматлар, полиглутаматлар) ўз ичига олади. Фолий кислота оксидланиш йўли билан олинган фолат (B9 витамини) нинг (синтетик) шакллари дан биридир. У жуда кўп миқдордаги мултивитаминли дори ларнинг бир қисмидир, у озиқ-овқат махсулотлари, дон махсулотлари ва бошқаларни бойитади. Шу билан бирга, яқинда ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, табиий фолатни B9 витамини, масалан, 5-метилтетрагидрофолат (L-5-methyltetrahydrofolate) шаклида топилган фолат ўз ичига олган озиқ-овқатлар шаклида, фойдаланиш учун фойдали бўлади. Фолат етишмовчилиги билан боғлиқ касалликларнинг олдини олиш учун препаратни витамин манбаи сифатида кальций молекуласига (Ca-L5-methyltetrahydrofolate) боғланган 5-метилтетрагидрофолат фаол моддаси билан олиш мумкин. Ўзбекистонда В витаминини ўрганиш учун катта истиқбол мавжуд: кўплаб ўсимликлар ва уларнинг мевалари - уларнинг мураккаб манбаларидир.

**Калит сўзлар:** B9 витамини, фолий кислотаси, 5-метилтетрагидрофолат, мегалобластик анемия, нерв найи нуқсонлари.

## Введение

Фолаты (витамин B9) – группа органических соединений - водорастворимый витамин группы В. Включает в себя фолиевую кислоту и ее производные (диглутаматы, триглутаматы, полиглутаматы). В природе встречаются в таких продуктах, как листовые овощи, бобовые растения, яичные желтки, печень и некоторые цитрусовые [1]. Этот витамин чрезвычайно важен для нормального роста и клеточного деления [2]. Дефицит фолата и витамина B12 признан наиболее распространенной причиной макроцитарной анемии [3]. Кроме того, нехватка фолата в организме имеет и другие отрицательные последствия: например, отсутствие фолата в организме матери связано с отслойкой плаценты, преэклампсией, спонтанным абортom, мертворождением, преждевременными родами, низкой массой при рождении ребенка [4] и такие серьезные врожденные пороки развития головного и спинного мозгов, как дефекты нервной трубки плода [5].

## Диагностика

На фоне растущего осознания серьезных последствий дефицита фолата для здоровья - растет потребность в точных методах диагностики для широкомасштабной оценки содержания фолиевой кислоты. Методы лабораторного измерения фолатного статуса были впервые разработаны в 1950-х годах [6] и по-прежнему служат основой для современных методов оценки. Не смотря на то что фолаты накапливаются в основном в печени, содержание фолата может быть определено в составе мочи, сыворотки, плазмы или форменных элементов, при использовании ряда различных методов, включая микробиологический, радиоизотопный метод конкурентного связывания и ферментативный или хемилюминесцентный анализ [7]. Считается, что присутствие фолата в сыворотке - указывает на его недавний прием (введение в организм) [8], и однократное измерение не позволяет оценить общий фолатный статус организма. Однако, низкие значения фолата в сыворотке, повторяющиеся в течении месяца, указывают на низкий уровень фолата или истощение фолата в организме [9]. Однако, напротив, концентрация фолата в красных кровяных клетках изменяется относительно медленно, так как эритроциты (стоит заметить их среднюю продолжительность жизни - 120 дней) накапливают фолаты только в процессе эритропоэза [10]. Таким образом, концентрация фолата в эритроцитах является полезным показателем долгосрочного фолатного статуса [11].

Фолиевая кислота и 5-метилтетрагидрофолат

Синтетическая фолиевая кислота (далее - ФК) – форма фолата (витамина В9), полученная путем его окисления. Она входит в состав многих мультивитаминных лекарственных препаратов [12], ею широко обогащаются переработанные продукты питания (в том числе мука), полусырые зерновые продукты, завтраки быстрого приготовления и др. До недавних научных открытий предполагалось, что ФК усваивается эффективнее, чем другие (натуральные) фолаты [13]. Сейчас мы имеем иное представление:

ФК преобразовывается в L-5-methyltetrahydrofolate не в пределах пищеварительного тракта, а в клетках других тканей (чаще всего печени) при катализе dihydrofolatereductase; следовательно, прием ФК приводит к появлению (увеличению) в крови неметаболизированной ФК, что является причиной возникновения ряда проблем со здоровьем (в том числе к повышению риска заболеть раком), однако не все точные последствия такого рода состояния были изучены [14].

В качестве ресурса активного компонента витамина В9 (L-5-methyl-tetrahydrofolate) эффективнее использовать натуральный фолат в виде фолат-содержащих продуктов питания. Данное умозаключение можно подтвердить нижеуказанными знаниями:

Большая часть натуральных фолатов преобразовываются в L-5-methyltetrahydrofolate еще не поступив в кровь (в слизистой кишечника) [15];

Организм получает совокупность различных групп витаминов в их естественном виде (наиболее эффективное действие, витамины группы В, оказывают на организм при совокупном поступлении) [16];

Большая часть фолат-содержащих продуктов – источники макро-, микроэлементов и других питательных веществ [17].

В качестве ресурса метаболита витамина В9 -5-метилтетрагидрофолата (5-МТГФ или 5-МТНФ) эффективнее использовать натуральный фолат, к примеру, в виде фолат-содержащих продуктов питания. Для дозированного приема субстанции при профилактики заболеваний, связанных с дефицитом фолатов, можно принимать лекарственный препарат с активным компонентом 5-МТГФ, связанный с кальцием, в качестве источника метаболита данного вещества.

#### Дефицит

Фолиевая кислота рекомендована для приема в количестве 400 мкг/сут [18, 19]. Федеральное правительство США обязало обогащать этим витамином продукты питания, основами которых являются зерна (хлеб, хлопья для завтрака, макаронные изделия и т.д.) [20]. Другими источниками, богатыми фолиевой кислотой, являются листовые овощи (лат. folium - лист), дрожжи и печень [21]. Существует положительная корреляция между заболеваемостью дефектами нервной трубки (например, расщелиной позвоночника, анэнцефалией) у новорожденных и нехваткой фолатов в организме матери. По оценкам, более 75% таких врожденных дефектов могут быть предотвращены своевременным приемом фолатов (чаще всего в форме ФК). Для женщин, которые намерены забеременеть, суточная доза должна составлять не менее 600 мкг/день. Причем, данная доза, должна регулярно поступать в организм женщины в процессе планирования беременности (рекомендовано за 6 месяцев до зачатия) и на протяжении I-го триместра непосредственной беременности [22].

Также, недостаток фолата имеет другие недавно изученные биологические эффекты, в том числе аномально высокий уровень урацила в ДНК [27]. Последнее, как указано выше, является следствием предела биосинтеза тиминового нуклеотидов. Это явление приводит к хромосомному пробою, что в значительной степени приводит к дефекту нервной трубки во время эмбриогенеза [28]. Появление таких врожденных пороков развития, как расщепление позвоночника и анэнцефалия, патогенно связано с дефицитом фолатов [29]. Их профилактика, как показывает мировой опыт, достигается за счет назначения фолиевой кислоты (либо других форм фолатов) на протяжении всего периода беременности в дозе не менее 400 мкг в день [31].

#### Источники в виде продуктов питания

Витамин обилен в листовых овощах, например, в шпинате. Он содержится в салате, капусте, помидоре, соломённых ягодах. Фолатами особо богаты печень, мясо и яичный желток [23]. Минимальная рекомендуемая доза составляет 150-200 мкг в день; терапевтическая доза составляет до 2 мг в день [24].

Особое значение имеет достаточный запас фолиевой кислоты на ранних стадиях беременности: на второй неделе (начало развития головного мозга) [25] даже кратковременный дефицит этого витамина может привести к появлению врожденных пороков развития, нарушение физического и умственного развития новорожденного [26].

#### Закключение

Использование фолатов более эффективно при использовании натурального соединения, а не окисленного (фолиевая кислота).

Для профилактики заболеваний, связанных с дефицитом фолатов, возможно применение лекарственной формы соединения 5-метилтетрагидрофолата с кальцием в качестве источника фолата.

В Узбекистане, существуют огромные перспективы для изучения витаминов группы В: многие растения и их плоды являются их комплексными источниками.

Есть огромные возможности для исследования соединений растений для подготовки новых фармацевтических продуктов. Следует отметить, что это только в теории, и есть перспективы для проведения практических исследований.

Список литературы:

1. Gregory III, J. F., Bhandari, S. D., Bailey, L. B., Toth, J. P., Baumgartner, T. G., & Cerda, J. J. (1992). Relative bioavailability of deuterium-labeled monoglutamyl tetrahydrofolates and folic acid in human subjects. *The American journal of clinical nutrition*, 55(6), 1147-1153.
2. Lucock, M., & Yates, Z. (2009). Folic acid fortification: a double-edged sword. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 12(6), 555-564.
3. Aiso, K., & Tamura, T. (1998). Trienzyme treatment for food folate analysis: Optimal pH and incubation time for  $\alpha$ -amylase and protease treatments. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 44(3), 361-370.
4. Zetterberg, H. (2004). Methylene tetrahydrofolate reductase and transcobalamin genetic polymorphisms in human spontaneous abortion: biological and clinical implications. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2(1), 7.
5. Konings, E. J. (1999). A validated liquid chromatographic method for determining folates in vegetables, milk powder, liver, and flour. *Journal of AOAC International*, 82(1), 119-127.
6. Anwar, F., Latif, S., Ashraf, M., & Gilani, A. H. (2007). *Moringa oleifera*: a food plant with multiple medicinal uses. *Phytotherapy research*, 21(1), 17-25.
7. Chandler, C. J., Wang, T. T., & Halsted, C. H. (1986). Pteroylpolyglutamate hydrolase from human jejunal brush borders. Purification and characterization. *Journal of Biological Chemistry*, 261(2), 928-933.
8. Clifford, A. J., Heid, M. K., Müller, H. G., & Bills, N. D. (1990). Tissue distribution and prediction of total body folate of rats. *The Journal of nutrition*, 120(12), 1633-1639.
9. Endoh, K., Fenech, M., & Umegaki, K. (2013). Green tea is a poor contributor to tissue folate in a Folate Depletion-Repletion Rat Model. *Food and Nutrition Sciences*, 4(02), 136.
10. Clifford, A. J., Wilson, D. S., & Bills, N. D. (1989). Repletion of Folate-Depleted Rats with an Amino Acid—Based Diet Supplemented with Folic Acid. *The Journal of nutrition*, 119(12), 1956-1961.
11. Coppin, J. P., Xu, Y., Chen, H., Pan, M. H., Ho, C. T., Juliani, R., ... & Wu, Q. (2013). Determination of flavonoids by LC/MS and anti-inflammatory activity in *Moringa oleifera*. *Journal of Functional Foods*, 5(4), 1892-1899.
12. De Brouwer, V., Storozhenko, S., Stove, C. P., Van Daele, J., Van Der Straeten, D., & Lambert, W. E. (2010). Ultra-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry (UPLC–MS/MS) for the sensitive determination of folates in rice. *Journal of Chromatography B*, 878(3-4), 509-513.
13. Babu, S., & Lakshmaiah, N. (1987). Availability of food folate by liver folate repletion in rats. *Nutrition reports international (USA)*.
14. Singh, R. G., Negi, P. S., & Radha, C. (2013). Phenolic composition, antioxidant and antimicrobial activities of free and bound phenolic extracts of *Moringa oleifera* seed flour. *Journal of functional foods*, 5(4), 1883-1891.
15. Grossowicz, N., Waxman, S., & Schreiber, C. (1981). Cryoprotected *Lactobacillus casei*: an approach to standardization of microbiological assay of folic acid in serum. *Clinical chemistry*, 27(5), 745-747.
16. Martínez-Chantar, M. L., Vázquez-Chantada, M., Ariz, U., Martínez, N., Varela, M., Luka, Z., ... & Yang, H. (2008). Loss of the glycine N-methyltransferase gene leads to steatosis and hepatocellular carcinoma in mice. *Hepatology*, 47(4), 1191-1199.
17. Hannon-Fletcher, M. P., Armstrong, N. C., Scott, J. M., Pentieva, K., Bradbury, I., Ward, M., ... & McNulty, H. (2004). Determining bioavailability of food folates in a controlled intervention study. *The American journal of clinical nutrition*, 80(4), 911-918.
18. Jastrebova, J., Witthöft, C., Grahn, A., Svensson, U., & Jägerstad, M. (2003). HPLC determination of folates in raw and processed beetroots. *Food Chemistry*, 80(4), 579-588.
19. Kushwaha, S., Chawla, P., & Kochhar, A. (2014). Effect of supplementation of drumstick (*Moringa oleifera*) and amaranth (*Amaranthus tricolor*) leaves powder on antioxidant profile and oxidative status among postmenopausal women. *Journal of food science and technology*, 51(11), 3464-3469.

20. Livak, K. J., & Schmittgen, T. D. (2001). Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the  $2^{-\Delta\Delta CT}$  method. *methods*, 25(4), 402-408.
21. Saini, R. K., Shetty, N. P., Prakash, M., & Giridhar, P. (2014). Effect of dehydration methods on retention of carotenoids, tocopherols, ascorbic acid and antioxidant activity in *Moringa oleifera* leaves and preparation of a RTE product. *Journal of food science and technology*, 51(9), 2176-2182.
22. Maharaj, P. P., Prasad, S., Devi, R., & Gopalan, R. (2015). Folate content and retention in commonly consumed vegetables in the South Pacific. *Food chemistry*, 182, 327-332.
23. Saini, R. K., Shetty, N. P., Giridhar, P., & Ravishankar, G. A. (2012). Rapid in vitro regeneration method for *Moringa oleifera* and performance evaluation of field grown nutritionally enriched tissue cultured plants. *3 Biotech*, 2(3), 187-192.
24. Abad, A. R., & Gregory III, J. F. (1987). Determination of folate bioavailability with a rat bioassay. *The Journal of nutrition*, 117(5), 866-873.
25. Scotti, M., Stella, L., Shearer, E. J., & Stover, P. J. (2013). Modeling cellular compartmentation in one-carbon metabolism. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 5(3), 343-365.
26. Ortiz-Escobar, T. B., Valverde-González, M. E., & Paredes-López, O. (2010). Determination of the folate content in cladodes of nopal (*Opuntia ficus indica*) by microbiological assay utilizing *Lactobacillus casei* (ATCC 7469) and enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(10), 6472-6475.
27. Takusagawa, F., Ogawa, H., & Fujioka, M. (1999). Glycine N-methyltransferase, a tetrameric enzyme. In *S-Adenosylmethionine-dependent Methyltransferases: Structures and Functions* (pp. 93-122).
28. Teucher, Olivares, & Cori. (2004). Enhancers of iron absorption: ascorbic acid and other organic acids. *International journal for vitamin and nutrition research*, 74(6), 403-419.
29. Wagner, C., Briggs, W. T., & Cook, R. J. (1985). Inhibition of glycine N-methyltransferase activity by folate derivatives: implications for regulation of methyl group metabolism. *Biochemical and biophysical research communications*, 127(3), 746-752.
30. Saidov, S. A. (2006). Metabolic syndrome in modeling on rabbits. *Likars'ka Sprava Vrachebnoe Delo*, 3, 58.
31. Williams, J., Mai, C. T., Mulinare, J., Isenburg, J., Flood, T. J., Ethen, M., ... & Kirby, R. S. (2015). Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic Acid fortification-United States, 1995-2011. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 64(1), 1-5.