

Возможные биохимические механизмы, вовлеченные в благотворные и побочные эффекты фолатов

Шалджян А.Л., Вартанян Г.С.*, Саарян А.В., Агаджанов М.И.

Ереванский Государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, Армения, г. Ереван

В некоторых странах существует практика обогащения муки и мучных изделий фолиевой кислотой с целью снижения риска развития дефектов нервной трубки и анемии.

Целью данного обзора является обсуждение целесообразности принудительного использования этих добавок.

Установлено, что фолиевая кислота предотвращает развитие дефектов нервной трубки, в частности, spina bifida и anencephaly, а также препятствует развитию макроцитарной (мегалобластической) анемии. Способность фолиевой кислоты снижать уровень гомоцистеина лежит в основе ее протекторного воздействия на сердечно-сосудистую патологию. Однако высокий фолатный статус может подавлять ответ на антифолаты. Более того, сочетание высокой концентрации фолата с дефицитом витамина B₁₂ зачастую ассоциируется с повышением риска нарушения когнитивной функции и анемии. Согласно имеющейся информации, фолат оказывает двойственное влияние на канцерогенез, с одной стороны, препятствуя инициации, с другой – способствуя росту неопластических клеток и их метастазированию. Представляет ли фолиевая кислота фактор риска для развития некоторых патологий или оказывает благотворное действие, еще предстоит выяснить.

Ключевые слова: фолат, обогащение фолиевой кислотой, гомоцистеин, дефекты нервной трубки (NTD).

Possible biochemical mechanisms involved in beneficial and adverse effects of folates

Shaljian A.L., Vardanyan G.S.*, Saharyan A.V., Aghajanyan M.I.

Yerevan State Medical University; 2 Koryun Street, Yerevan-0025, Armenia

Fortification of flour and bakery products with folic acid (FA) to reduce the number of neural tube defects as well, as anemia, is practiced in some countries. The purpose of our review is to discuss is folic acid supplement reasonably everyone?

It is well established, that folic acid has numerous significant beneficial effects. Folic acid prevents neural tube defects like spina bifida and anencephaly, it prevents development of macrocytic anemia. The ability of folic acid to decrease homocysteine level is associated with its protective influence on cardiovascular disease. Moreover, combination of high folate level with vitamin B12 deficiency may be associated with an increased risk of cognitive impairment and anemia. According to available information, folate has a dual effect on cancer, protecting against cancer initiation, but facilitating progression and growth of neoplastic cells and promote methastasis. However, relationship between folate supplementation and cancer, is, perhaps, one of the most controversial subjects in the field.

Whether increased circulating folic acid is a risk factor for certain pathologies, or it might have a beneficial effect is not clear at present. Scientific community does not have a true consensus view on whether mandatory fortification is true approach.

Keywords: folate, fortification with folic acid, homocysteine, neural tube defects (NTD).

*Автор для переписки/Correspondence author – gaya_ysmu@mail.ru

DOI: 10.14341/OMET20163

Sola dosis facit venenum.

Все есть яд, и все есть лекарство. Важна лишь доза.

Парацельс.

Фолиевая кислота (витамин B₉) состоит из 2-амино-4-гидроксиптеридина (птерин), связанного с пара-аминобензойной кислотой и остатком одной (в случае фолимоноглутамата) или более (в случае фолиполиглутамата) молекул глутамата. Различные коферментные формы витамина вовлечены в метаболизм одноуглеродных остатков.

Источники

Фолиевую кислоту из натуральных продуктов принято называть фолатом. Хорошим источником фолата считаются чечевица (358 мкг/чашка), репа (170 мкг/чашка), спаржа (268 мкг/чашка), брокколи (168 мкг/чашка), свекла (136 мкг/чашка), тыква (36 мкг/чашка), фасоль (230–294 мкг/чашка), арахис (351 мкг/чашка), а также говяжья печень (72 мкг/унция), яичный желток (22 мкг), молоко (12 мкг/чашка) и т.д. Фолиевая кислота синтезируется также кишечными бактериями и транспортируется специальным переносчиком.

Всасывание

В процесс всасывания фолатов вовлечены два механизма — насыщаемый и ненасыщаемый. Насыщаемый механизм специфичен, локализован в верхних частях тонкого кишечника, особенно активно он работает после гидролиза фолиполиглютамов до фолимоноглютамов глутаматкарбоксипептидазой [37]. Насыщаемый переносчик обладает высоким сродством к восстановленным фолатам, в частности, к их метилированной форме — 5 метил-ТНФ и транспортирует их в кровоток. Данный механизм способен переносить до 200 мкг фолатов.

При избытке витамина В₉ кишечный и почечный переносчики фолатов в значительной мере теряют свою активность, что объясняется уменьшением количества фолатных рецепторов [3]. Подобная обратная регуляция, по всей вероятности, происходит на уровне транскрипции: уровень мРНК фолатного переносчика, а также активность промотора снижаются.

Ненасыщаемый механизм неспецифичен, он активно функционирует в подвздошной кишке. С его участием всасываются как восстановленные, так и невосстановленные фолаты. По сравнению с насыщаемым механизмом, возможности которого ограничены, ненасыщаемый механизм обладает способностью переносить фолаты почти в неограниченном количестве, и именно он «повинен» в избыточном поступлении фолатов в организм.

Транспорт

Одна треть фолатов циркулирует в крови в свободной форме, остальная часть неспецифически связана с альбумином, и лишь незначительное количество переносится специальным фолатсвязывающим белком, который, по всей вероятности, является производным фолатных рецепторов.

Значительное количество фолатов ежедневно выделяется с калом и мочой, 100 мкг участвует в энтерогепатической циркуляции.

Коферментные формы

У эукариотов метаболизм фолатов протекает как в цитоплазме клетки, так и в митохондриях. Производные фолатов — субстраты трансфераз, переносящих одноуглеродные фрагменты, донорами которых являются глицин, серин, гистидин и формиат.

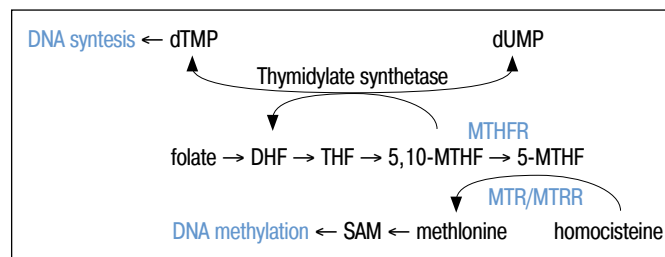


Рис. 1. Коферментные формы фолиевой кислоты.

DHF — дигидрофолиевая кислота (ДФК); THF — тетрагидрофолиевая кислота (ТГФК); 5,10-MTHF — N⁵N¹⁰-метилентетрагидрофолат (5,10-метилент-ТГФК); 5-MTHF — N⁵-метилтетрагидрофолат (5-метил-ТГФК); MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза; MTR/MTRR — метилтрансфераза.

Стабильность

Восстановленные формы витамина — DHF и THF химически нестабильны в отличие от замещенных, отличающихся большей устойчивостью.

Натуральные фолаты представляют собой смесь фолиполиглютамов, более половины которых теряют свою биологическую активность во время сбора урожая, хранения и приготовления пищи. Однако синтетическая фолиевая кислота, являющаяся фолимоноглютамом (именно ею насыщают пищу), не окисляется, стабильна в течение месяцев и даже лет и устойчива к термической обработке. Ее последующее преобразование в 5-метил-ТНФ происходит в клетках кишечника.

Фолаты наделены высокой чувствительностью в отношении воздействий различных факторов, таких как температура, ультрафиолетовое облучение, давление, значение pH. Основная часть исследований в отмеченной связи посвящена изучению температурного фактора. Считается установленным, что в результате тепловой обработки значительная часть фолатов полностью разрушается. К потере фолатов приводит также промышленная обработка, в частности, процессы подготовки к замораживанию и стерилизации при консервировании.

Показано, что отдельные формы фолата проявляют различную стабильность в отношении экзогенных факторов, причем, стабильность фолатов понижается в следующем порядке: фолиевая кислота > 5-НСО-Н₄фолат > 5-СН₃-Н₄фолат > Н₄фолат.

Дегградации фолатов способствует влияние кислорода. В отмеченной связи представляет интерес идентификация путей окислительной и неокислительной деструкции различных форм фолата с учетом индивидуальной роли реактивных разновидностей кислорода, а также взаимодействия с другими компонентами продуктов питания, в частности, антиоксидантами и углеводами. Особого интереса, на наш взгляд, заслуживает роль процессов гликирования в процессах дегградации фолатов, в частности, установлено активирующее влияние фруктозы на процессы дегградации, при этом показано, что глюкоза не оказывает подобного влияния. Установлено, что аскорбиновая кислота, с одной стороны, в значительной степени замедляет термическую дегградацию фолатов, с другой — препятствует гликированию.

Безусловно, существуют большие различия между натуральной и синтетической формами фолата. Синтетическая форма, применяемая для обогащения пищевых продуктов, более стабильна, при этом функциональное поведение ее весьма непредсказуемо, что, согласно имеющейся информации, в определенной степени связано с инициацией процессов свободнорадикального окисления и ответственно за нарушение генетической стабильности организма.

Роль

Коферментные формы тетрагидрофолата участвуют как в синтезе нуклеиновых кислот, так и в их метилировании, тем самым предотвращая изменения в мо-

лекуле ДНК. Особенно возрастает их потребность во время усиленного роста и деления клеток, как, например, в детском возрасте и во время беременности. Таким образом, дефицит фолатов лимитирует синтез ДНК, что особенно чувствительно для быстроделющихся клеток, в первую очередь, гематopoэтических и опухолевых [28]. Нарушение эритропоэза приводит к мегалобластической анемии.

Метаболизм фолата тесно связан с метаболизмом витамина В₁₂, являющегося единственным акцептором метильной группы от 5-метил-ТНФ, при этом образуется метилкобаламин (метил-В₁₂), который участвует в регенерации метионина из гомоцистеина. Активная форма метионина — S-аденозилметионин (SAM), является универсальным донором одноуглеродных групп в более чем ста реакциях, включая метилирование ДНК, РНК и белков, биосинтез многих ключевых метаболитов, таких как полиамины, норадреналин, креатин, фосфатидилхолин. Образование метионина катализируется гомоцистеинметилтрансферазой или метионинсинтазой. Дефект данного фермента или дефицит витамина В₁₂ (что случается гораздо чаще) могут привести к феномену так называемой «метильной ловушки», в результате чего почти весь тетрагидрофолат пребывает в метилированной форме.

При недостатке витамина В₁₂ снижается также активность других ферментов, использующих коферментные формы фолата. Клеточный ответ на подобные изменения может быть разносторонним, и конечные эффекты предугадать достаточно сложно. Особенно примечателен тот факт, что недостаток фолиевой кислоты маскируется недостатком витамина В₁₂, дефицит которого характеризуется необратимыми неврологическими нарушениями [26].

Дефицит

Недостаток фолата в пище вызывает не только мегалобластическую анемию и гомоцистеинемию, но и сердечно-сосудистые заболевания, слабость, снижение когнитивных функций [20, 41]. У беременных женщин дефицит фолата часто приводит к дефектам развития нервной трубки плода, незаращению губы, поэтому во многих развитых странах практикуется тактика обязательного насыщения муки, зерновых и других продуктов фолиевой кислотой [50]. Поскольку развитие нервной трубки плода происходит в течение первого месяца беременности матери, очень важно, чтобы женщина получала достаточное количество фолата еще до зачатия.

Фолатные рецепторы

Через клеточную мембрану могут транспортироваться только фолимоноглутамат и его восстановленные производные, связывающиеся со специальными фолатными рецепторами. Затем моноглутаматные формы превращаются в полиглутаматы. Фолатные рецепторы — богатые цистеином, заякоренные с помощью глюкозил-фосфатидилхолина мембранные гликопротеины, имеющие важное значение для переноса в клетку как фолатов, так и антифолатов [47].

У человека семейство этих белков включает фолатные рецепторы 1 — α (adult), 2 — β (fetal) и 3 — γ [11]. Они кодируются генами *FOLR1*, *FOLR2* и *FOLR3* соответственно, обладают разной аффинностью к фолатам и разным уровнем экспрессии в нормальных и опухолевых клетках. Тем не менее, до сих пор не существует единого мнения о конкретных механизмах переноса фолатов через мембрану.

Рецептор α [27] имеет стабилизирующуюся 8 дисульфидными связями глобулярную структуру, содержит глубоко открытый карман для связывания фолатов, состоящий из одинаковых для всех типов рецепторов аминокислотных остатков [11]. Птеридинового кольца фолиевой кислоты погружено в рецептор, в то время как остаток глутамата как бы «торчит» при входе в карман, что позволяет ему связываться с лекарствами без повреждения самого рецептора. Уровень экспрессии фолатных рецепторов, особенно α , очень низок во многих нормальных тканях, однако в опухолевых клетках скорость экспрессии возрастает, так как быстроделющиеся клетки нуждаются в большем количестве фолата [6].

Поскольку ген *FOLR1* содержит 2 промотора, скорость транскрипции увеличивается, а в результате альтернативного сплайсинга экзонов образуются несколько разных транскриптов. Эти транскрипты отличаются друг от друга длиной нетранслируемых участков на 5' и 3' конце, но все они кодируют идентичную аминокислотную последовательность [27]. α -Рецептор подвергается гиперэкспрессии во многих опухолевых клетках, включая яичники, молочную железу, почки, легкие, кишечник и мозг. Следовательно, антитела к данному рецептору могут быть использованы как для лечения, так и диагностики новообразований в перечисленных тканях.

β -Рецептор [43] наделен высоким сродством к фолату и некоторым его восстановленным формам и переносит, в основном, 5-метил-ТНФ в клетки. Его аминокислотная последовательность на 68% совпадает с α - и на 79% с γ -рецепторами. Ранее считалось, что белок гена *FOLR2* локализован исключительно в плаценте, но впоследствии он был обнаружен также в селезенке, костном мозге и тимусе. Экспрессия данного гена происходит в активированных макрофагах во время аутоиммунных заболеваний, например, при ревматоидном артрите и некоторых формах рака. Более того, показана определенная роль указанного рецептора в транспорте в макрофаги синовиальной жидкости метотрексата — препарата, используемого в лечении больных ревматоидным артритом. Так же, как и в предыдущем случае, обнаружено множество транскриптов данного гена, которые кодируют один и тот же белок [44].

Ген γ -рецептора [45] включает 2 полиморфных варианта: короткий и длинный, кодирующих полипептиды разной длины. Поскольку оба белка секретируются в гематopoэтические ткани, они могут служить потенциальными маркерами злокачественных новообразований этих тканей. Более длинный белок гомологичен α - и β -рецепторам соответственно на 71% и на 79%.

Статистические данные

Согласно результатам разных исследований, дополнительное применение фолата снижает частоту случаев развития дефектов нервной трубки на 25–50%, а также уменьшает риск развития определенных форм рака и некоторых других заболеваний. Тем не менее, способность фолата предотвращать канцерогенез неоднозначна, и вопрос о целесообразности обогащения продуктов питания синтетическими формами фолиевой кислоты продолжает оставаться дискуссионным [25, 29].

Некоторые эпидемиологические и клинические исследования выявили обратную связь между высоким статусом фолата и риском развития рака кишечника, легких, поджелудочной железы, желудка, яичников, молочной железы, колоректальной аденомы [4, 18, 30, 34].

Однако, согласно данным других исследований, проведенных во Франции, не было обнаружено какой-либо закономерности между пищевым обогащением витаминами группы В (B_9 , B_6 , B_{12}) и/или ω -3 жирными кислотами и риском развития рака [2].

Сравнительный анализ, проведенный в США, показал, что прием фолиевой кислоты в дозе 900 мкг/сутки на 30% снижал риск заболевания колоректальным раком. В то же время, по результатам совокупного анализа клиник США, Канады, Великобритании и Дании, было установлено, что прием фолиевой кислоты в больших дозах в течение 3,5 лет не влияет на рецидив аденомы простаты [16].

Данные других авторов [13, 48] свидетельствуют о том, что добавки фолиевой кислоты, с одной стороны, значительно увеличивают риск возникновения неколоректального рака, аденомы и пролиферацию опухолевых клеток простаты, с другой – не влияют на риск развития колоректального рака.

Результаты исследований Русуна К.Д. и соавт. продемонстрировали защитную роль фолата в отношении рака простаты, однако прием его синтетического аналога – фолиевой кислоты способствовал повышению риска развития этого заболевания [42]. Вышеизложенное позволяет заключить, что фолиевая кислота играет двойственную роль в онкогенезе простаты.

Существует множество доказательств снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний при использовании продуктов, обогащенных фолиевой кислотой, в отдельных случаях с добавками витаминов B_{12} и B_6 [23]. Экспериментальные данные некоторых авторов из США и Канады показали, что употребление в течение 5 лет обогащенной фолиевой кислотой пищи значительно снижает риск развития инсульта у лиц в возрасте 55 лет и выше, страдающих сердечно-сосудистыми патологиями или сахарным диабетом [31].

Сравнительный анализ двух серий исследований, проведенных в Норвегии, продемонстрировал, что у людей с ишемической болезнью сердца одно-временное употребление в течение 39 месяцев добавок фолиевой кислоты (800 мкг/день) и витамина B_{12} (400 мкг/день) повышало частоту случаев заболевания раком на 21%, а смертности – на 38% [15].

Большинство исследований демонстрируют корреляцию между низкой концентрацией фолиевой кис-

лоты и высоким уровнем гомоцистеина с умственной неполноценностью, высоким риском развития деменции и болезни Альцгеймера [12, 22].

Молекулярно-биохимические механизмы влияния фолатов

Действие фолатов в отношении канцерогенеза может быть противоположным, с одной стороны, они препятствуют инициации опухолеобразования, с другой – способствуют прогрессии и росту опухолей [19, 21, 32]. В связи с отмеченным представляется весьма актуальным дифференцировать влияние фолата на опухолевые и пренеопластические участки, которое, предположительно, может оказаться диаметрально противоположным.

Парадоксально, что в определенных случаях слишком высокие дозы фолата индуцируют эффекты, характерные для гиповитаминоза B_9 . Перечень возможных механизмов, способствующих канцерогенезу в условиях дефицита фолата, включает: гипометилирование ДНК, подавление активности естественных киллеров, хромосомные aberrации, активацию метаболизма опухолевых вирусов [35, 49].

Помимо активирующего влияния на процессы клеточной пролиферации, фолат способствует также метастазированию опухолей путем воздействия на процессы адгезии и миграции опухолевых клеток [14].

Способность клетки к движению и миграции во многом зависит от процессов реорганизации цитоскелета – комплексной системы, состоящей из актиновых филаментов, микротрубочек и промежуточных филаментов. Ведущая роль в этих процессах отводится актину, благодаря его уникальным динамическим свойствам, связанным с взаимопревращениями двух форм этого белка: глобулярной (G) и фибриллярной (F).

Продемонстрирована четкая взаимосвязь между метаболизмом фолата и конформацией актина. В частности, показано, что при разрушении актинового цитоскелета имеет место обратимое повышение количества фолатных рецепторов на клеточной поверхности с соответствующим увеличением доставки 5-метил-ТНФ в клетки. Ремоделирование актиновых филаментов регулируется разнообразными актинсвязывающими белками. Основным регулятором процесса считается фактор, ответственный за деполимеризацию актина – кофилин, небольшой белок (19 kDa), участвующий во взаимопревращениях между F- и G-актинами [8, 40].

Исследования на клетках миокарда мышей, нокаутированных по фолатному рецептору, продемонстрировали значительные изменения в структуре актинового цитоскелета, в том числе, на уровне регуляции синтеза кофилина [8]. Эти данные получили свое дальнейшее подтверждение в серии протеомных исследований на крысах, дефицитных по фолиевой кислоте [10]. Важная роль фолата в развитии метастазов была продемонстрирована в исследованиях на культуре клеток, где в условиях дефицита фолата подавлялись процессы миграции и инвазии, связанные с изменениями цитоскелета с вовлечением кофилинзависимых механизмов [39].

Роль фолата в развитии метастазов, возможно, связана с метилированием GTP-аз семейства Rho, процесса, необходимого для связывания с мембраной и активации динамики преобразований цитоскелета. Подтверждением этого механизма может служить значительное снижение метилирования Ras, сопровождающееся инактивацией MAPK/Akt в опухолевых клетках под влиянием антифолатов — лекарственных препаратов, подавляющих процессы роста и деления клеток [52]. Более того, была выдвинута гипотеза, согласно которой фолат контролирует процессы метилирования белков цитоскелета [9], что может служить дополнительным механизмом регуляции процессов клеточной миграции. Весьма интересны также данные о том, что некоторые ферменты, участвующие в метаболизме фолатов, связывают виментиновые филаменты, играющие важную роль в процессах реорганизации цитоскелета [17].

Исследования полиморфизма генов, кодирующих фолатзависимые белки, в частности, *DHFR* [5, 7, 27], выявили весьма интересные закономерности в отношении взаимодействия фолиевой кислоты со множеством генов, продукты экспрессии которых ответственны за ее биохимические превращения. Показано, что в определенных ситуациях, в частности, под влиянием определенных диетических факторов, указанные процессы могут способствовать развитию патологии.

Среди генов, вовлеченных в метаболизм фолата, особого внимания заслуживает ген *ALDH1L1* 10-фор-

милтетрагидрофолат дегидрогеназы, который, согласно имеющимся данным, не экспрессируется во многих опухолевых клетках благодаря метилированию его промотора [38]. Вместе с тем, ре-экспрессия этого гена индуцирует специфический каскад процессов апоптоза в опухолевых клетках при участии JNKs и p53 в качестве основных мишеней.

Один из основных ферментов, участвующих в метаболизме одноуглеродных остатков, GNMT (глицин-N-метилтрансфераза), контролирует уровень активированных метильных групп в клетке. Показано ингибирующее влияние GNMT на канцерогенез [24]. В полном соответствии с этими данными находится факт высокой склонности к развитию гепатоцеллюлярной карциномы у мышей, нокаутированных по гену *GNMT*, при этом продемонстрировано одновременное гиперметилирование супрессоров опухолей RASSF1A (ингибитор онкопротеина Ras) и SOCS2 (ингибитор JAK/STAT пути при участии Янус-киназы).

Таким образом, вышеизложенное свидетельствует о том, что прежде чем приступить к обогащению продуктов питания фолатом, необходимы дальнейшие исследования для выявления тонких механизмов воздействия, благотворных и нежелательных, вследствие поступления в организм высоких концентраций этого соединения. Только после этого предстоит разработать верную стратегию в отношении соответствующих мероприятий.

Л и т е р а т у р а

- Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of Folic Acid and B Vitamins on Risk of Cardiovascular Events and Total Mortality Among Women at High Risk for Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2008;299(17):2027. doi: 10.1001/jama.299.17.2027.
- Andreeva VA, Touvier M, Kesse-Guyot E, et al. B Vitamin and/or omega-3 Fatty Acid Supplementation and Cancer: Ancillary Findings From the Supplementation With Folate, Vitamins B6 and B12, and/or Omega-3 Fatty Acids (SU.FOL.OM3) Randomized Trial. *Arch. Intern. Med.* 2012;172(7):540-547.
- Ashokkumar B, Mohamed ZM, Vaziri ND, Said HM Effect of folate oversupplementation on folate uptake by human intestinal and renal epithelial cells. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;86:159-166.
- Bailey LB, Gregory JF. Folate. Present Knowledge in Nutrition. *International Life Sciences Institute*. 2006;1:278-301.
- Banerjee D, Mayer-Kuckuk P, Capiaux G, et al. Novel aspects of resistance to drugs targeted to dihydrofolate reductase and thymidylate synthase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2002;1587(2-3):164-173. doi: 10.1016/S0925-4439(02)00079-0.
- Barry AS, FarrokhiDehdashti, Mutch DG, et al. Evaluation of 111In-DTPA- folate as a receptor- targeted diagnostic agent for ovarian cancer: initial clinical results. *J. Nucl. Med.* 2003;44:700-707.
- Barua S, Kuizon S, Junaid MA. Folic acid supplementation in pregnancy and implications in health and disease. *J Biomed Sci*. 2014;21(1). doi: 10.1186/s12929-014-0077-z.
- Bernstein BW, Bamberg JR. ADF/Cofilin: a functional node in cell biology. *Trends Cell Biol*. 2010;20(4):187-195. doi: 10.1016/j.tcb.2010.01.001.
- Bjorklund NK, Gordon R. A hypothesis linking low folate intake to neural tube defects due to failure of post-translation methylations of the cytoskeleton. *The International Journal of Developmental Biology*. 2006;50(2-3):135-141. doi: 10.1387/ijdb.052102nb.
- Chanson A, Sayd T, Rock E, et al. Proteomic analysis reveals changes in the liver protein pattern of rats exposed to dietary folate deficiency. *The Journal of nutrition*. 2005;135:2524-2529.
- Chen C, Ke J, Zhou XE, et al. Structural basis for molecular recognition of folic acid by folate receptors. *Nature*. 2013;500(7463):486-489. doi: 10.1038/nature12327.
- Clarke R. B-vitamins and prevention of dementia. *Proc Nutr Soc*. 2008;67(01):75-81. doi: 10.1017/S0029665108006046.
- Cole BF, Baron JA, Sandler RS, et al. Folic Acid for the Prevention of Colorectal Adenomas. *JAMA*. 2007;297(21):2351. doi: 10.1001/jama.297.21.2351.
- Crott J, Liu Z, Keyes M, et al. Moderate folate depletion modulates the expression of selected genes involved in cell cycle, intracellular signaling and folate uptake in human colonic epithelial cell lines. *J Nutr Biochem*. 2008;19(5):328-335. doi: 10.1016/j.jnutbio.2007.05.003.
- Ebbing M. Cancer Incidence and Mortality After Treatment With Folic Acid and Vitamin B12. *JAMA*. 2009;302(19):2119. doi: 10.1001/jama.2009.1622.
- Figueiredo JC, Mott LA, Giovannucci E, et al. Folic acid and prevention of colorectal adenomas: A combined analysis of randomized clinical trials. *Int J Cancer*. 2011;129(1):192-203. doi: 10.1002/ijc.25872.
- Gao Y. A novel type of regulation of the vimentin intermediate filament cytoskeleton by a Golgi protein. *Eur J Cell Biol*. 2002;81(7):391-401. doi: 10.1078/0171-9335-00260.
- Gibson TM, Weinstein SJ, Pfeiffer RM, et al. Pre- and postfortification intake of folate and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort study in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(4):1053-1062. doi: 10.3945/ajcn.110.02659.
- Goldman ID, Chattopadhyay S, Zhao R, Moran R. The antifolates: evolution, new agents in the clinic, and how targeting delivery via specific membrane transporters is driving the development of a next generation of folate analogs. *Curr. Opin. Investig. Drugs*. 2010;11:1409-1423.
- Blom HJ, Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J Inherit Metab Dis*. 2010;34(1):75-81. doi: 10.1007/s10545-010-9177-4.
- Herrmann W, Obied R. The mandatory fortification of staple foods with folic acid: a current controversy in Germany. *Deutsches Arzteblatt international*. 2011;108:249-254.
- Hooshmand B, Solomon A, Kåreholt I, et al. Associations between serum homocysteine, holotranscobalamin, folate and cognition in the elderly: a longitudinal study. *J Intern Med*. 2012;271(2):204-212. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02484.x.
- Huang T, Chen Y, Yang B, et al. Meta-analysis of B vitamin supplementation on plasma homocysteine, cardiovascular and all-cause mortality. *Clin Nutr*. 2012;31(4):448-454. doi: 10.1016/j.clnu.2011.01.003.
- Huang YC, Lee CM, Chen M, et al. Haplotypes, Loss of Heterozygosity, and Expression Levels of Glycine N-Methyltransferase in Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(5):1412-1420. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-06-1551.

25. Hubner RA, Houlston RS. Folate and colorectal cancer prevention. *Br J Cancer*. 2008;100(2):233-239. doi: 10.1038/sj.bjc.6604823.
26. Johnson MA. If high folic acid aggravates vitamin B12 deficiency what should be done about it? *Nutr. Rev.* 2007;65(10):451-458.
27. Kelemen LE. The role of folate receptor alpha in cancer development, progression and treatment: cause, consequence or innocent bystander? *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2006;119:243-250.
28. Kim YI. Folate: a magic bullet or a double edged sword for colorectal cancer prevention? *Gut*. 2006;55(10):1387-1389. doi: 10.1136/gut.2006.095463.
29. Leamon CP, Reddy JA, Vlahov IR, et al. Preclinical Antitumor Activity of a Novel Folate-Targeted Dual Drug Conjugate. *Mol Pharm*. 2007;4(5):659-667. doi: 10.1021/mp070049c.
30. Lee JE, Willett WC, Fuchs CS, et al. Folate intake and risk of colorectal cancer and adenoma: modification by time. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(4):817-825. doi: 10.3945/ajcn.110.007781.
31. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2006;354(15):1567-1577. doi: 10.1056/NEJMoa060900.
32. Lucock M, Yates Z. Folic acid fortification: a double-edged sword. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(6):555-564. doi: 10.1097/MCO.0b013e32833192bc.
33. Ly A, Lee H, Chen J, et al. Effect of Maternal and Postweaning Folic Acid Supplementation on Mammary Tumor Risk in the Offspring. *Cancer Res*. 2010;71(3):988-997. doi: 10.1158/0008-5472.can-10-2379.
34. Mason JB. Unraveling the complex relationship between folate and cancer risk. *Biofactors*. 2011;37(4):253-260. doi: 10.1002/biof.174.
35. Mason JB. Folate status: effects on carcinogenesis. In: Bailey LB, editor. *Folate in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker, Inc. 1995;361-378.
36. McKay JA, Williams EA, Mathers JC. Gender-specific modulation of tumorigenesis by folic acid supply in the Apc mouse during early neonatal life. *Br J Nutr*. 2007;99(03). doi: 10.1017/s0007114507819131.
37. Ohrvik VE, Witthoft CM. Human Folate Bioavailability. *Nutrients*. 2011;3(12):475-490. doi: 10.3390/nu3040475.
38. Oleinik NV, Krupenko NI, Krupenko SA. Cooperation between JNK1 and JNK2 in activation of p53 apoptotic pathway. *Oncogene*. 2007;26(51):7222-7230. doi: 10.1038/sj.onc.1210526.
39. Oleinik NV, Krupenko NI, Krupenko SA. ALDH1L1 inhibits cell motility via dephosphorylation of cofilin by PP1 and PP2A. *Oncogene*. 2010;29(47):6233-6244. doi: 10.1038/ncr.2010.356.
40. Oser M, Condeelis J. The cofilin activity cycle in lamellipodia and invadopodia. *J Cell Biochem*. 2009;108(6):1252-1262. doi: 10.1002/jcb.22372.
41. Refsum H, Nurk E, Smith AD. The Hordaland Homocysteine Study: a community-based of homocysteine, its determinants, and association with disease. *J. Nutr*. 2006;136:1731S-1740S.
42. Rycyna KJ, Bacich DJ, O'Keefe DS. Opposing Roles of Folate in Prostate Cancer. *Urology*. 2013;82(6):1197-1203. doi: 10.1016/j.urology.2013.07.012.
43. Shen F, Ross JF, Wang X, Ratnam M. Identification of a novel folate receptor, a truncated receptor, and receptor type .beta. in hematopoietic cells: cDNA cloning, expression, immunoreactivity, and tissue specificity. *Biochemistry*. 1994;33(5):1209-1215. doi: 10.1021/bi00171a021.
44. Shen F, Wang H, Zheng X, Ratnam M. Expression levels of functional folate receptors α and β are related to the number of N-glycosylated sites. *Biochem J*. 1997;327(3):759-764. doi: 10.1042/bj3270759.
45. Shen F, Wu M, Ross JF, et al. Folate Receptor Type .gamma. Is Primarily a Secretory Protein Due to Lack of an Efficient Signal for Glycosylphosphatidylinositol Modification: Protein Characterization and Cell Type Specificity. *Biochemistry*. 1995;34(16):5660-5665. doi: 10.1021/bi00016a042.
46. Sweeney MR, McPartlin J, Scott J. Folic acid fortification and public health: Report on threshold doses above which unmetabolised folic acid appear in serum. *BMC Public Health*. 2007;7(1). doi: 10.1186/1471-2458-7-41.
47. Tomassetti A, Bottero F, Mazzi M, et al. Molecular requirements for attachment of the glycosylphosphatidylinositol anchor to the human alpha folate receptor. *J Cell Biochem*. 1999;72(1):111-118. doi: 10.1002/(sici)1097-4644(19990101)72:1<111::aid-jcb12>3.0.co;2-1.
48. Tomaszewski JJ, Cummings JL, Parwani AV, et al. Increased cancer cell proliferation in prostate cancer patients with high levels of serum folate. *The Prostate*. 2011;n/a-n/a. doi: 10.1002/pros.21346.
49. Troen AM, Mitchell B, Sorensen B, et al. Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women. *J. Nutr*. 2006; 136: 189-94.
50. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, et al. Reduction in Neural-Tube Defects after Folic Acid Fortification in Canada. *N Engl J Med*. 2007;357(2):135-142. doi: 10.1056/NEJMoa067103.
51. Whitehead AS, Gallagher P, Mills JL, et al. A generic defect in 5,10-methyltetrahydrofolate reductase in neural tube defects. *J. Med*. 1995; 88: 763-766.
52. Winter-Vann AM, Kamen BA, Bergo MO, et al. Targeting Ras signaling through inhibition of carboxyl methylation: An unexpected property of methotrexate. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(11):6529-6534. doi: 10.1073/pnas.1135239100.

Информация об авторах [Authors Info]

Вартанян Гаянэ Саркисовна, д.б.н., проф. [Gayane S. Vardanyan, MD, ScD, prof.] Адрес: Армения, г. Ереван, ул. Мамиконянц 47/1 (Address: 47/1 Mamikonyanc str., Yerevan0051 Armenia)
Email: gaya_ysmu@mail.ru

Шалджян Алла Левоновна, к.б.н., доцент [Alla L. Shaljian, MD, PhD]. **Саарян Анаит Владимировна**, к.б.н., доцент [Anahit V.Saharyan, MD, PhD]. **Агаджанов Михаил Иосифович**, д.б.н., проф. [Mikhail I. Aghajanov, MD, ScD, prof.]

Цитировать:

Шалджян А.Л., Вартанян Г.С.*, Саарян А.В., Агаджанов М.И.. Возможные биохимические механизмы, вовлеченные в благотворные и побочные эффекты фолатов. // Ожирение и метаболизм. —2016. — Т.13. — № . 3 — С.9-14.
doi: 10.14341/OMET201639-14

To cite this article:

Shaljian AL, Vardanyan GS, Saharyan AV, Aghajanov MI Possible biochemical mechanisms involved in beneficial and adverse effects of folates. *Obesity and metabolism*. 2016;13(3):9-14. doi: 10.14341/OMET201639-14