

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПЕРСОНІФІКОВАНОЇ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ФОЛАТНОГО ЦИКЛУ ЗА ДОПОМОГОЮ КОМПЛЕКСУ З МЕТАФОЛІНОМ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ

ВСТУП

Частота і тяжкість акушерських ускладнень, перинатальної патології зростає з року в рік у всіх країнах світу [3, 10]. Вроджені вади розвитку (ВВР) за етіологічними чинниками є патологією мультифакторної природи [11]. Їх виникнення супроводжується взаємодією численних ланцюгів складних патогенетичних механізмів, взаємопов'язаних між собою [12, 13]. Виникненню ВВР можуть сприяти внутрішні негативні чинники гомеостазу біологічних батьків, у тому числі генетична схильність та мінливість, що визначають преморбідний фон, на якому відбувається запліднення [7, 8].

Перебіг вагітності в організмі жінки, розвиток ембріона, а згодом плода забезпечує сукупність факторів, в тому числі гармонійно збалансовані обмінні біохімічні процеси фолатного циклу і трикарбонічних кислот. Порухення у фолатному циклі небезпечні для клітин ембріона, що швидко діляться, і можуть стати причиною ВВР [9]. Їхньому розвитку сприяє генетично зумовлена знижена активність ферментів фолатного циклу (метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), метіонінсинтази (MTR), метіонінсинтази-редуктази (MTRR)), дефіцит вітамінів та вітаміноподібних сполук групи В [14, 16]. Порухення обміну сірковмісних амінокислот з непротеїногенною сульфгідрильною амінокислотою гомоцистеїном провокує зниження рівня метіоніну плазми крові, накопичення токсичного гомоцистеїну та виникнення гіпергомоцистеїнемії, гіпометилування ДНК, пригнічення ДНК-метилтрансферази, розвитку ендотеліальної дисфункції, ендотеліозу, порушення розподілу хромосом, що супроводжуються високим ризиком формування ВВР [2, 6].

Отже, поліморфізм генів ферментів фолатного циклу є одним із факторів ризику виникнення патології розвитку плода, а вивчення цих питань може сприяти предикції ВВР [1]. Доведено, що основна відновлена форма фолієвої кислоти (ФК) – тетрагідрофолієва кислота – виконує функції коферменту в різних ферментативних реакціях, в тому числі в синтезі амінокислоти метіоніну (ФК є доно-

ром метильної групи в процесі синтезу метіоніну з гомоцистеїну), компонентів молекул дезоксирибонуклеїнової та рибонуклеїнової кислот [16].

Водорозчинний вітамін В₉ (ФК) складається із залишків глутамінової, параамінобензойної кислот та птероїдину. В обмін речовин включається лише активний метаболіт ФК – 5-метилтетрагідрофолат [14, 16]. Саме тетрагідрофолат забезпечує нормальний перебіг процесів росту, проліферації, кровотворення і ембріогенезу. Знижена активність ферменту, що перетворює ФК (5,10-метилентетрагідрофолат) на активний фолат, підвищує ризик ВВР у періоді ембріогенезу, сприяє розвитку багатьох вроджених дефектів, набутих захворювань серцево-судинної системи, злоякісних пухлин тощо.

За даними літератури, в людей, які є носіями поліморфних алелів генів (MTHFR 1298A→C, MTHFR 677C→T, MTR 2756A→G, MTRR 66A→G), знижена активність специфічних ферментів та порушена функція фолатного циклу (циклу ФК, обміну гомоцистеїну і метіоніну) [1, 10, 16, 17]. Науковцями доведено, що в людей, які є носіями поліморфних алелів генів MTHFR 677C→T, підвищений ризик ВВР, серцево-судинних захворювань, раку молочних залоз; у носіїв поліморфних алелів генів MTHFR 1298A→C – ризик тромбозів, ембріональних пухлин, прееклампсії тощо. Варіант гена MTHFR характеризується тим, що в ньому нуклеотид цитозин у позиції 677, що належить до 4-го екзону, замінений на тимідин, що приводить до заміни амінокислотного залишку аланіну на залишок валіну в сайті скріплення фолату і позначається як мутація [1, 14]. В осіб, гомозиготних за даною мутацією, відмічаються термолабільність і зниження активності ферменту більш ніж на 35% від середнього значення. Через такі зміни порушується розподіл фолатів в еритроцитах, зростає рівень гомоцистеїну в крові [2, 6], що підвищує ризик ВВР у плода, прееклампсії, передчасного відшарування плаценти, затримки росту плода, його антенатальної загибелі, раннього викидня [11–13]. У людей, які є носіями поліморфних алелів генів MTR 2756A→G (В₁₂-залежна ме-

І.В. РУДЕНКО
д. мед. н., професор, Медичний
університет Перської затоки,
Аль Джурф, Аджман, Об'єднані
Арабські Емірати

В.П. МІЩЕНКО
д. мед. н., професор кафедри
акушерства та гінекології
№ 1 Одеського національного
медичного університету, м. Одеса

Контакти:
Міщенко Валентина Павлівна
Одеський національний
медуніверситет, кафедра
акушерства та гінекології № 1
65082, Одеса, пер. Валіховський, 2
Тел.: +38 (067) 749 67 51
email: mischenko_vasil@i.ua

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2020.52.67-72>

тіонінсинтаза), MTRR 66A→G ферментів, спостерігається високий ризик накопичення токсичної амінокислоти гомоцистеїну, ВВР, хвороби Дауна, невиношування вагітності, прееклампсії тощо. Вітамін B₁₂ (ціанокобаламін) бере участь у процесі еритропоезу, фолатному циклі, у синтезі метильованих сполук і стимулює утворення метіоніну та холіну. Дефіцит ціанокобаламіну знижує синтез нуклеїнових кислот, призводить до розвитку анемії за мегалобластичним типом, жирової інфільтрації печінки, ембріопатій тощо [1, 5, 14].

Наявність поліморфних алелів генів (MTHFR 1298A→C, MTHFR 677C→T, MTR 2756A→G, MTRR 66A→G) ферментів фолатного циклу патогенетично обґрунтовує доцільність персоналізованої прекоцепційної медикаментозної фолатної нутрієнтної підтримки майбутніх біологічних батьків. З метою запобігання виникненню ВВР у дітей, гестаційних ускладнень, соматичної патології та інших порушень доцільно здійснювати таку підтримку з використанням комплексу, що безпосередньо містить активний фолат метафолін – 5-метилтетрагідрофолат (5-MTHF) виробництва компанії Merck.

Обстеження новонароджених дітей на наявність вказаних алелів генів ферментів фолатного циклу рекомендовано з позицій предиктивної медицини. Це дає можливість завчасно виявляти спадкову схильність до захворювань мультифакторної природи та пояснює доцільність персоналізованого підходу до корекції фолатного циклу з метою запобігання виникненню захворювань.

Мета дослідження полягала у патогенетичному обґрунтуванні персоналізованої корекції порушень фолатного циклу в організмі біологічних батьків для профілактики вроджених вад розвитку їхніх дітей шляхом застосування фолатів, що містять метафолін (5-MTHF, виробництва компанії Merck) – препарат Фемібіон Наталкер.

Препарат Фемібіон Наталкер представлено у двох модифікаціях – таблетки для I триместру (Фемібіон Наталкер I) та II–III триместрів і періоду лактації (Фемібіон Наталкер II). До складу обох форм препарату входять: фолати в сумарній дозі 400 мкг (ФК 200 мкг та кальцій-L-метилфолат 208 мкг); вітамін С (кальцій L-аскорбат 110 мг); вітамін РР (нікотинамід) 15 мг; вітамін Е 13 мг; пантотенова кислота 6 мг; вітамін В₆ 1,9 мг; вітамін В₂ 1,6 мг; вітамін В₁ 1,2 мг; біотин 60 мкг; вітамін В₁₂ 3,5 мкг; йод 150 мкг. Фемібіон Наталкер II додатково містить у своєму складі ДГК 200 мг.

Метафолін (кальцій-L-метилфолат) – це біологічно активна форма фолатів, що легко засвоюється жіночим організмом навіть за наявності зниженої активності ферментів фолатного циклу.

Комплекс вітамінів групи В у складі препарату дозволяє забезпечити весь каскад перетворень неактивної частини ФК на активну.

Під час вагітності та годування груддю також збільшується потреба в йоді. Щоб компенсувати його втрати, Фемібіон Наталкер I та II містять майже повну добову дозу йоду (150 мкг) у вигляді йодистого калію.

Довголанцюжкові поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) є вкрай важливими для нормального перебігу вагітності, повноцінного розвитку плода і новонароджено-

го, тому до складу Фемібіон Наталкер II їх додатково внесено у вигляді окремої капсули 200 мг докозагексаєнової кислоти (ДГК). Вона забезпечує життєдіяльність та функціонування нервових клітин, бере участь у синаптичній передачі сигналу та впливає на світлочутливість сітківки [18]. ДГК в дозі 200–300 мг/добу в прегравідарному періоді та під час вагітності може знижувати частоту акушерських і перинатальних ускладнень і позитивно впливати на розвиток головного мозку, імунної системи та органу зору плода [18, 19]. ДГК міститься в жировій тканині жінки та за необхідності мобілізується під час вагітності й передається плоду через плаценту, накопичуючись у тканинах головного мозку, причому особливо активно в III триместрі [14]. Слід зазначити, що між ω-3-ПНЖК, активними фолатами та вітамінами групи В існує фармакодинамічний синергізм, тому їх сумісне застосування може мати вираженіший ефект зниження рівня гомоцистеїну та позитивно впливати на процеси росту і диференціювання клітин плаценти й плода [18, 20]. Стабільність ДГК забезпечується вітаміном Е, що також входить до складу препарату.

Препарат Фемібіон Наталкер I рекомендовано приймати по 1 таблетці на добу впродовж прегравідарного періоду (мінімум за 6 тижнів до запланованої вагітності) та I триместру вагітності. Водорозчинні компоненти комплексу Фемібіон Наталкер II розділені на таблетку і желатинову капсулу, які забезпечують правильне всмоктування нутрієнтів у шлунку і кишечнику. Фемібіон Наталкер II рекомендовано приймати по 1 таблетці та 1 капсулі на добу, починаючи з 13-го тижня вагітності та впродовж усього періоду лактації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 75 шлюбних пар (біологічних батьків, 75 жінок і 75 їхніх чоловіків) репродуктивного віку – мешканців міста Одеси, в плодів і дітей яких в анамнезі були ВВР (гідроцефалія, spina bifida, вади серця, щілина губи і піднебіння, атрезія ануса, аненцефалія, полідактилія тощо). Обстеження біологічних матерів і батьків передбачало, серед іншого, визначення алелів генів ферментів фолатного циклу (MTHFR 1298A→C, MTHFR 677C→T, MTR 2756A→G, MTRR 66A→G) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) за 6 місяців до запланованої вагітності. Обстежено 75 новонароджених дітей, батьки яких застосовували запропоновану прекоцепційну підготовку. Всім пацієнтам було проведено загальноклінічне обстеження.

Комплекс підготовки до вагітності біологічних матерів та батьків, які є носіями поліморфних алелів генів ферментів фолатного циклу, передбачав вживання продуктів із високим вмістом природних фолатів та вітамінного комплексу Фемібіон Наталкер I. З 13 тижня вагітності призначали Фемібіон Наталкер II. Фемібіон Наталкер I та II приймали відповідно по 1 таблетці/доба або 1 таблетка + 1 капсула/доба.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась методом дисперсійного та кореляційного аналізу. Результати дослідження представлені як середньостатистичні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстеження біологічних батьків, у плодів/новонароджених від попередніх вагітностей яких були ВВР, показало наявність високої частоти екстрагенітальної патології, захворювань статевих органів. Середній вік жінок становив 24 ± 2 роки, чоловіків – 27 ± 4 роки. В обстежених жінок і чоловіків були виявлені різноманітні соматичні захворювання, що характеризують індивідуальні особливості кожного організму. На особливу увагу заслуговують висока частота серцево-судинних захворювань (61 жінка (81,3%), 65 чоловіків (86,7%)) та хвороб шлунково-кишкового тракту (67 жінка (89,3%) і 68 чоловіків (90,2%)) у носіїв поліморфних алелів генів ферментів фолатного циклу. Висока частота соматичної патології, захворювань генітального тракту є несприятливим преморбідним фоном, на якому відбуваються запліднення і розвиток вагітності, що також пояснює доцільність персоналізованої планової комплексної прекоцепційної підготовки та ведення вагітної.

Частота поліморфних алелів генів ферментів фолатного циклу, визначених методом ПЛР в сироватці крові жінок та їхніх чоловіків, які були біологічними батьками плодів/дітей з ВВР у попередніх вагітностях, та у сніжці їхніх новонароджених дітей представлена в таблиці 1.

Досліджений методом ПЛР середньостатистичний показник поліморфізму зазначених генів ферментів фолатного циклу, виявлений у 68,7% жінок, які мали плоди/дітей із ВВР у попередніх вагітностях. Із них у 13,1% були гомозиготні алелі, у 86,9% – гетерозиготні. Цей показник також виявлений у 77,7% чоловіків, які були біологічними батьками плодів/дітей з ВВР. Із них у 19,6% були гомозиготні алелі, у 80,4% – гетерозиготні.

Визначення методом ПЛР частоти вказаних алелів генів ферментів фолатного циклу в сніжці 75 новонароджених, мати та батько яких мали в попередніх вагітностях плоди/дітей з ВВР та проходили запропоновану персоналізовану прекоцепційну підготовку до вагітності після визначення алелів генів ферментів фолатного циклу в їхній крові, показало, що частота поліморфізму в новонародже-

Таблиця 1. Частота окремих алелів генів ферментів фолатного циклу в обстежених пар та їхніх дітей

Ген	Алелі					
	Усього		Гомозиготні		Гетерозиготні	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Жінки, які мали плоди/дітей із ВВР, n = 75						
MTHFR 1298A→C	51	68,0	8	15,7	43	84,3
MTHFR 677C→T	59	78,7	7	11,9	52	88,1
MTR 2756A→G	47	62,7	5	10,6	42	89,4
MTRR 66A→G	49	65,3	7	14,3	42	85,7
Чоловіки, які були біологічними батьками плодів/дітей із ВВР, n = 75						
MTHFR 1298A→C	61	81,3	13	21,3	48	78,7
MTHFR 677C→T	67	89,3	14	20,9	53	79,1
MTR 2756A→G	51	68,0	9	17,6	42	82,4
MTRR 66A→G	54	72,0	10	18,5	44	81,5
Новонароджені, матері яких мали в попередніх вагітностях плоди/дітей із ВВР, n = 75						
MTHFR 1298A→C	41	54,7	6	14,6	35	85,4
MTHFR 677C→T	49	65,3	5	10,2	44	89,8
MTR 2756A→G	45	60,0	6	13,3	39	86,7
MTRR 66A→G	47	62,7	6	12,8	41	87,2

Таблиця 2. Порівняльний аналіз частоти поліморфних алелів генів ферментів фолатного циклу між групами обстежених

Поліморфізм генів (MTHFR 1298A→C, MTHFR 677C→T, MTR 2756A→G, MTRR 66A→G) ферментів фолатного циклу	Матері (n = 75)		Батьки (n = 75)		Діти (n = 75)	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Усього	52	68,7	58	77,7	46	60,7
Гомозиготні алелі	10	13,1	15	19,6	10	12,7
Гетерозиготні алелі	65	86,9	60	80,4	65	87,3

Таблиця 3. Частота поліморфізму окремих алелів генів ферментів фолатного циклу в обстежених

Алелі генів	Матері (n = 75)		Батьки (n = 75)		Діти (n = 75)	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Ген MTHFR 1298A→C						
Гомозиготні	13	21,3	8	15,7	6	14,6
Гетерозиготні	48	78,7	43	84,3	35	85,4
Ген MTHFR 677C→T						
Гомозиготні	7	11,9	14	20,9	5	10,2
Гетерозиготні	35	88,1	53	79,1	44	89,8
Ген MTR 2756A→G						
Гомозиготні	5	10,6	9	17,6	6	13,3
Гетерозиготні	42	89,4	42	82,4	39	86,7
Ген MTRR 66A→G						
Гомозиготні	7	14,3	10	18,5	6	12,8
Гетерозиготні	42	85,7	44	81,5	41	87,2

них становила 60,7%. Із них у 12,7% були гомозиготні алелі, у 87,3% – гетерозиготні.

Методом ПЛР також проведено порівняльний аналіз частоти зустрічальності поліморфних (гомо- і гетерозиготних) алелів генів ферментів фолатного циклу між групами обстежених (матері, батьки, діти). Результати дослідження представлено у таблиці 2.

Клінічний перебіг вагітності серед 75 жінок, які разом з біологічними батьками дітей пройшли прекоцепційну підготовку до вагітності, в 11 (14,7%) з них відбувався на фоні анемії I ступеня у III триместрі, у 16 (21,3%) – на фоні загрози раннього, пізнього викидня. Своєчасні пологи відбулися у 100% обстежених. Діти народилися без вад розвитку. 60,7% новонароджених

МЕНЕДЖМЕНТ КЛІМАКТЕРІЮ

виявилися носіями поліморфних алелів генів ферментів фолатного циклу, при цьому частота гомозиготних алелів (12,7%) була нижчою, ніж у батька і матері, а гомозиготних (87,3%) – вищою.

Наведені дані підтверджують доцільність визначення вказаних показників в організмі чоловіків – майбутніх біологічних батьків.

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати проведеного клініко-лабораторного дослідження підкреслюють практичне значення визначення алелів генів (MTHFR 1298A→C, MTHFR 677C→T, MTR 2756A→G, MTRR 66A→G) ферментів фолатного циклу в організмі майбутніх біологічних матерів і батьків на етапі прекоцепційної підготовки до вагітності з метою запобігання виникненню ВВР у їхніх дітей, гестаційних ускладнень, соматичної патології тощо.

Різниця між показниками частоти поліморфізму генів ферментів фолатного циклу в організмі біологічних батьків і їхньої дитини може вказувати на ефективність проведеної прекоцепційної підготовки до вагітності шляхом застосування для нутрієнтної підтримки фолатів, що містять метафолін (5-MTHF, Merck) [4, 15].

Отже, сьогодні патогенетично обґрунтованим є призначення аліментарної підтримки майбутнім біологічним батькам до запліднення і вагітним жінкам, які є носіями поліморфних алелів генів ферментів фолатного циклу. Нині препаратом вибору, що містить активний фолат метафолін (5-MTHF, Merck), є Фемібіон Наталкер I та II.

Клінічні приклади

Приклад 1. У таблиці 4 подано характеристику алелів генів ферментів фолатного циклу в організмі матері, батька та двох їхніх дітей, один з яких народився з ВВР (гідроцефалія, spina bifida).

Таблиця 4. Характеристика алелів генів ферментів фолатного циклу батьків та двох дітей, один з яких має ВВР

Ген	Поліморфізм	Батьки		Діти	
		Батько	Мати	1	2
MTHFR	1298A→C	A/A	A/C	A/C	A/C
MTR	2756A→G	A/A	A/G	A/A	A/A
MTHFR	677C→T	T/T	C/T	C/T	C/T
MTRR	66A→G	A/G	G/G	G/G	A/G

Згідно з результатами обстеження, батько є носієм двох поліморфних алелів генів (один – гомо-, один – гетерозиготний), а мати – чотирьох (один – гомо-, три – гетерозиготні). Вміст ФК у крові матері становив 3,1 нг/мл. Перша вагітність перебігала на фоні анемії I ступеня, передчасного часткового відшарування нормально розташованої плаценти в пологах. Дитина народилася шляхом кесаревого розтину масою тіла 4500 г з ВВР (гідроцефалія, spina bifida). У дитини виявлено чотири поліморфних алелі генів (два – гомо-, два – гетерозиготних). Друга вагітність – планована, за 4 міс. до вагітності батьки приймали Фемібіон Наталкер I, вагітна до 12 тижня гестації приймала Фемібіон Наталкер I, а з 13 тижня – Фемібіон Наталкер II. У термін пологів народилася дитина масою 3500 г. Дитина, носій трьох гетерозиготних алелів генів ферментів фолатного циклу, практично здорова.

Приклад 2. У таблиці 5 наведено характеристику алелів генів ферментів фолатного циклу в організмі матері та батька, в плода яких діагностовано гідроцефалію.

Таблиця 5. Характеристика алелів генів ферментів фолатного циклу в організмі матері і батька плода з гідроцефалією

Ген	Поліморфізм	Батьки	
		Батько	Мати
MTHFR	1298A→C	A/C	C/C
MTR	2756A→G	G/G	A/A
MTHFR	677C→T	C/T	C/T
MTRR	66A→G	A/A	G/G

У першій одноплідній вагітності виявлено плід із гідроцефалією. Батько плода – носій трьох поліморфних алелів генів (один – гомо-, два – гетерозиготні); мати – двох гомозиготних.

Проблемні питання

Залишаються дискусійними кілька питань, в тому числі наступні: який механізм дозозалежного впливу метафоліну на формування активності специфічних ферментів у новонароджених, батьки яких є носіями поліморфних алелів генів (MTHFR 1298A→C, MTHFR 677C→T, MTR 2756A→G, MTRR 66A→G) ферментів фолатного циклу? Наскільки ефективною є прекоцепційна підготовка до вагітності та профілактика з використанням активних фолатів (метафоліну) під час вагітності для зниження частоти соматичних захворювань у дітей? Ці та інші питання потребують вивчення.

ВИСНОВКИ

1. Прекоцепційна підготовка до запланованої вагітності показана 100% майбутнім біологічним батькам (жінка/чоловік) за 4 місяці до запліднення.
2. Прекоцепційна підготовка до вагітності має передбачати визначення алелів генів (MTHFR 1298A→C, MTHFR 677C→T, MTR 2756A→G, MTRR 66A→G) ферментів фолатного циклу в біологічному матеріалі майбутніх біологічних батьків (жінка/чоловік).
3. Алгоритм прекоцепційної підготовки до вагітності має бути персоналізованим, патогенетично обґрунтованим за результатами визначення спадкової схильності до порушень у фолатному циклі. Пацієнти, які є носіями поліморфних алелів генів ферментів фолатного циклу, потребують застосування елементарної харчової, нутрієнтної підтримки фолатами з метою запобігання виникненню вроджених вад розвитку в їхніх дітей. Сьогодні препаратом вибору є Фемібіон Наталкер I та II.
4. Лабораторна оцінка алелів генів (MTHFR 1298A→C, MTHFR 677C→T, MTR 2756A→G, MTRR 66A→G) ферментів фолатного циклу в біологічному матеріалі новонароджених дітей може надати інформацію, яка допоможе своєчасно запобігти виникненню захворювань мультифакторної природи. Для досягнення цієї мети доцільно застосовувати фолатовмісні комплекси.

Подаруйте дитині більше,
ніж просто красиві очі.

Ви можете вплинути на це набагато більше, ніж думаєте!³

femibion[®]
Наталкер I та II



Оригінальний фолатний комплекс з Німеччини для тих,
хто планує вагітність, вагітних та годуючих жінок²

1. IMS Health дані баз OTCMS і MIDAS в категорії препаратів для вагітних у 20-ти європейських країнах за період MAT 12/2015.

2. Інструкція для застосування Femibion® Natalcare II. ДІК – дозовагаєксасенова кислота, 200 мг входить до складу виключно Femibion® Наталкер II (дивіться інструкцію для застосування). Koletzko B et al. Consensus Statement Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. British Journal of Nutrition (2007, p1-5).

Виробник: Мерк КГА & Со. Верк Штайнау, Австрія (Merck KGAA & Co. Werk Steinhilber, Austria для компанії "Мерк Зельбстмедикаціон ГмбХ", Німеччина/ "Merck Selbstmedikation GmbH", Germany)

Не є лікарським засобом. Інформація призначена виключно для професійних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням будь-якого засобу ознайомтесь з висновком державної санітарно-епідеміологічної експертизи.

Femibion Natalcare I. 30 таблеток вкритих оболонкою. 1 блистер у картонній упаковці. Femibion Natalcare II. По 6 таблеток вкритих оболонкою і по 6 капсул у блистер; по 5 блистерів у картонній упаковці. Висновки державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 3/8-A-1197-62126E від 05.04.2016. № 3/8-A-1197-62127 від 05.04.2016. Не є лікарським засобом. Інгредиенты таблеток: Наповнювач: Мікрокристалічна целюлоза; Кальцій L-аскорбінова кислота (Вітамін С); D, L-альфа-токоферолу ацетат (Вітамін Е) (Мальтодекстрин, Модифікований крохмаль); Наповнювач: Гідроксипропілцелюлоза; Нікотинамід; Гіалазуронат; Гідроксипропілцелюлоза; Гідроксипропілметилцелюлоза; Кальцій- D-пантотенат; D-Біотин (Мальтодекстрин); Барвник: Титану діоксид; Ціанокобаламін (Вітамін B12) (Мальтодекстрин); Агенти, що протидіє злипання: Магнієві солі жирних кислот; Пирдоксину гідрохлорид (Вітамін B6); Рибофлавін (Вітамін B2); Тіамін (Вітамін B1); Зв'язуювач: Гліцерин; Кальцій-L-Метилфолат МЕТАФОЛІН® (Metafolin®); Фолієва кислота; Калій Йодид; Барвник: Заліза оксид; Склад капсули: ДІК (дозовагаєксасенова к-та) Вітамін Е (α-ТЕ).

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Баранов, В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / В. С. Баранов. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с. Vaganov, V.S. Genetic passport – the basis of individual and predictive medicine. St. Petersburg. Publishing House N-L (2009): 528 p.
- Кулючина, Е.Р. Взаимосвязь показателей гомоцистеина и генетических полиморфизмов, обуславливающих нарушения обмена фолатов, у здорового населения / Е.Р. Кулючина, И.П. Татарченко, О.А. Левашова и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – № 2. – С. 82–87. Kulitsina, E.R., Tatarchenko, I.P., Levashova, O.A., et al. "The relationship of homocysteine and genetic polymorphisms causing folate metabolism disorders in a healthy population." *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* 2 (2017): 82–87.
- Ковалев, В.В. Молекулярно-генетические факторы неразвивающейся беременности с неустановленной этиологией / В.В. Ковалев, Н.Н. Потапов // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 35–39. Kovalev, V.V., Potapov, N.N. "Molecular genetic factors of an undeveloped pregnancy with an unknown etiology." *Ural Medical Journal* 2 (2016): 35–9.
- Радзинский, В.Е. Коррекция рациона беременным: доказательные данные (информационный бюллетень) / В.Е. Радзинский, Т.С. Рыбинкина, Ю.А. Бриль и др. – М.: Status Praesens, 2018. – 28 с. Radzinskiy, V.E., Ryabinkina, T.S., Bril, Y.A., et al. Pregnancy ration correction: evidence data (newsletter). Moscow. Status Praesens (2018): 28 p.
- Лисковский, С.В. Клинико-лабораторная оценка гестационных периодов у женщин с дефицитом цианкобаламина: автореф. дис. ... к. мед. н.: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / С.В. Лисковский. – Одеса, 2013. – 20 с. Liskovskiy, S.V. Clinical and laboratory evaluation of gestational periods in women with cyanocobalamin deficiency. Thesis abstract for PhD degree, speciality 14.01.01 "Obstetrics and Gynecology". Odessa (2013): 20 p.
- Медведев, Д.В. Молекулярные механизмы токсического действия гомоцистеина / Д.В. Медведев, В.И. Звягина // Кардиологический вестник. – 2017. – № 1. – С. 52–57.

- Medvedev, D.V., Zvyagina, V.I. "Molecular mechanisms of the toxic effect of homocysteine." *Kardiologicheskij Vestnik* 1 (2017): 52–7.
- Мищенко, В.П. Платенарная недостаточность в условиях современной экологической ситуации (диагностика, профилактика та лікування): автореф. дис. ... д. мед. н.: спец. 14.01.01 «Акушерство і гінекологія» / В.П. Мищенко. – Одеса, 1998. – 32 с. Mishchenko, V.P. Placental insufficiency in the current ecological situation (diagnosis, prevention and treatment). Thesis abstract for MD degree, speciality 14.01.01 "Obstetrics and Gynecology". Odessa (1998): 32 p.
- Одеса / Л.С. Логутова, Т.С. Будыкина, А.П. Мельников и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – № 2. – С. 74–77. Logutova, L.S., Budykina, T.S., Melnikov, A.P., et al. "Optimization of pregravid preparation in patients with a history of obstetric loss." *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2 (2017): 74–7.
- Мищенко, В.П. Особенности прегравидарной подготовки женщин разных национальностей / В.П. Мищенко, И.В. Руденко, М.Б. Запорожченко та ін. // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2017. – № 1 (19). – С. 105–110. Mishchenko, V.P., Rudenko, I.V., Zaporozhchenko, M.B., et al. "Peculiarities of pregravid preparation of women of different nationalities." *Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology* 1.19 (2017): 105–10.
- Керкешко, Г.О. Роль активного витамина B12 (холотранскобаламина) в формировании анемии беременных / Г.О. Керкешко, В.В. Дорофейков, Н.А. Патрухина и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – № 5. – С. 96–105. Kerkeshko, G.O., Dorofeykov, V.V., Patrukhina, N.A., et al. "The role of active vitamin B12 (holotranscobalamin) in the formation of anemia in pregnant women." *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 5 (2015): 96–105.
- Руденко, И.В. Анализ медицинской документации родителей, у которых дети родились с врожденными вадами развития / И.В. Руденко // Одесский медицинский журнал. – 2009. – Т. 112, № 2. – С. 59–62. Rudenko, I.V. "Analysis of medical records of parents whom children were born with birth defects." *Odessa Medical Journal* 112.2 (2009): 59–62.
- Руденко, И.В. Природные ваді розвитку опорно-рукової системи у новонароджених / І. В. Руденко // ПАІ. – 2009. – Т. 71, № 2. – С. 26–28.

- Rudenko, I.V. "Congenital malformations of the musculoskeletal system in newborns." *PAG* 71.2 (2009): 26–8.
13. Руденко, І.В. Прогнозування та профілактика природжених вад розвитку в дітей у сучасних екологічних умовах: автореф. дис. ... д. мед. н.: спец. 14.01.01 «Акушерство і гінекологія» / І.В. Руденко. – Одеса, 2010. – 43 с. Rudenko, I.V. Prediction and prevention of birth defects in children in modern environmental conditions. Thesis abstract for MD degree, speciality 14.01.01 "Obstetrics and Gynecology". Odessa (2010): 43 p.
14. Engel, S.M., Olshan, A.R., Siega-Riz, A.M. "Polymorphisms in folate metabolizing genes and risk for spontaneous preterm and small-for-gestational age birth." *Am J Obstet Gynecol* 195.5 (2006): 1231.
15. Metayer, C., Milne, E., Dockerty, I.D., et al. "Maternal supplementation with folic acid and other vitamins and risk of leukemia in offspring." *Epidemiology* 25 (2014): 811–22.
16. Clement, A., Clement, P., Menezo, Y., et al. "MTHFR in a large infertile cohort of more than 2500 patients: incidence, effect of treatment and impact on other systems." *Abstracts of 27th World Congress on Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) In Partnership with RBMO. Paris (2019)*.
17. Clement, P., Menezo, Y., Alvarez, S., et al. "Treatment for MTHFR (methyltetrahydrofolate reductase) C677T mutations carries with 5-methyltetrahydrofolate (5-MTHFR) improves their art outcomes." *Abstracts of 27th World Congress on Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) In Partnership with RBMO. Paris (2019)*.
18. Заїченко, А.В. Фолаты и омега-3-ПНЖК в акушерстве: больше чем профилактика дефектов нервной трубки / А.В. Заїченко // Здоров'я України. Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія. – 2018. – № 1. – С. 1–4. Zaichenko, A.V. "Folates and omega-3-PUFAs in obstetrics: more than the prevention of neural tube defects." *Health of Ukraine. Gynecology, Obstetrics, Reproductology* 1 (2018): 1–4.
19. Курмачева, Н.А. Беременность и полиморфизмы генов фолатного цикла: какую дозу и форму фолатов выбрать? / Н.А. Курмачева и др. // Доктор.ру. Гинекология. Эндокринология. – 2015. – № 14 (115). – С. 49–54. Kurmacheva, N.A. "Pregnancy and polymorphisms of the folate cycle genes: what dose and form of folate to choose?" *Doctor.ru. Gynecology, Endocrinology* 14.115 (2015): 49–54.
20. Czeizel, A.E., Dudas, I., Vereczkey, A., et al. "Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects." *Heart Defects* 5.11 (2013): 4760–75. [1]

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПЕРСОНІФІКОВАНОЇ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ФОЛАТНОГО ЦИКЛУ ЗА ДОПОМОГОЮ КОМПЛЕКСУ С МЕТАФОЛІНОМ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ

І.В. Руденко, д. мед. н., професор, Медичний університет Перської затоки, Аль Джурф, Аджман, Об'єднані Арабські Емірати
В.П. Мищенко, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології №1 ОНМедУ, м. Одеса

Вроджені вади розвитку – це патологія з мультифакторною етіологією. Серед їх численних ендо- та екзогенних чинників важливе значення має спадкова схильність, зокрема зниження активності ферментів фолатного циклу MTHFR, MTR, MTRR на генетичному рівні, а також дефіцит вітамінів та вітаміноподібних сполук групи В.

Мета дослідження полягала у патогенетичному обґрунтуванні персоналізованої корекції порушень фолатного циклу в організмі біологічних батьків, які готуються до вагітності, для профілактики вроджених вад розвитку в їхніх дітей шляхом застосування фолатів, що містять метафолін (5-MTHF).

Матеріали та методи. Обстежено 75 жінок і 75 чоловіків (біологічних батьків), які мали дітей/плоди з вродженими вадами розвитку у попередніх вагітностях, і 75 новонароджених дітей цих пар. Усі вони застосували запропоновану прегравідарну підготовку. Визначено алелі генів ферментів фолатного циклу (MTHFR, MTR, MTRR) методом полімеразної ланцюгової реакції у крові, слині обстежених.

Результати. Серед обстежених (батько, мати, дитина) найвища частота зустрічальності поліморфізму генів ферментів фолатного циклу була в чоловіків. Показник становив 77,7% порівняно з результатом 68,7% у матерів і 60,7% у їхніх дітей. Частота гомозиготних алелів була найвищою у чоловіків – 19,6%, нижчою у матерів – 13,1%, і найнижчою в дітей – 12,7%. Результат гетерозиготних алелів знижувався від показника обстежених дітей (87,3%) до показників матерів (86,7%) і батьків (80,4%).

Висновки. Отримані результати підкреслюють практичне значення визначення алелів генів ферментів фолатного циклу (MTHFR, MTR, MTRR) на етапі прегравідарної підготовки до вагітності в біологічних батьків та потім у їхніх новонароджених дітей з позицій профілактичної медицини. Наявність зниженої активності відповідних ферментів патогенетично пояснює доцільність застосування фолатних комплексів, що містять активний фолат метафолін (5-MTHF), з метою запобігання вроджених вад розвитку.

Ключові слова: патогенетичне обґрунтування, персоналізована профілактика, гени ферментів фолатного циклу, метафолін, 5-MTHF, вроджені вади розвитку.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЛЕКСА С МЕТАФОЛИНОМ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

И.В. Руденко, д. мед. н., профессор, Медицинский университет Персидского залива, Аль Джурф, Аджман, Объединенные Арабские Эмираты
В.П. Мищенко, д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ОНМедУ, г. Одесса

Врожденные пороки развития – это патология с мультифакторной этиологией. Среди их многочисленных эндо-, экзогенных факторов важное значение имеет наследственная предрасположенность, в частности снижение активности ферментов фолатного цикла MTHFR, MTR, MTRR на генетическом уровне, а также дефицит витаминов и витаминоподобных соединений группы В.

Цель исследования заключалась в патогенетическом обосновании персонализированной коррекции нарушений фолатного цикла в организме биологических родителей, готовящихся к беременности, для профилактики врожденных пороков развития у их детей путем применения фолатов, содержащих метафолин (5-MTHF).

Материалы и методы. Обследовано 75 женщин и 75 мужчин (биологических родителей), которые имели детей/плоды с врожденными пороками развития в предыдущих беременностях, и 75 новорожденных детей этих пар. Все они применяли предложенную прегравидарную подготовку. Определены аллели генов ферментов фолатного цикла (MTHFR, MTR, MTRR) методом полимеразной цепной реакции в крови, слюне обследуемых.

Результаты. Среди обследуемых (отец, мать, ребенок) наивысшая частота встречаемости полиморфизма генов ферментов фолатного цикла была у мужчин. Показатель составил 77,7% по сравнению с результатом 68,7% у матерей и 60,7% у их детей. Частота гомозиготных аллелей была самой высокой у отцов – 19,6%, ниже – у матерей (13,1%), самой низкой – у детей (12,7%). Результат гетерозиготных аллелей снижался от показателя обследованных детей (87,3%) до показателя матерей (86,7%) и отцов (80,4%).

Выводы. Полученные результаты подчеркивают практическое значение определения аллелей генов ферментов фолатного цикла (MTHFR, MTR, MTRR) на этапе прегравидарной подготовки к беременности у биологических родителей и затем у их новорожденных детей с позиций профилактической медицины. Наличие пониженной активности соответствующих ферментов патогенетически объясняет целесообразность применения фолатных комплексов, содержащих активный фолат метафолин (5-MTHF), с целью предотвращения врожденных пороков развития.

Ключевые слова: патогенетическое обоснование, персонализированная профилактика, гены ферментов фолатного цикла, метафолин, 5-MTHF, врожденные пороки развития.

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF PERSONIFIED CORRECTION OF FOLATE CYCLE DISORDERS USING A COMPLEX WITH METAPHOLINE FOR THE CONGENITAL MALFORMATIONS PREVENTION

I.V. Rudenko, MD, professor, Gulf Medical University, Al Jurf, Ajman, United Arab Emirates
V.P. Mishchenko, MD, professor, Department of Obstetrics and Gynecology №1, Odessa National Medical University, Odessa

Congenital malformations are pathology with a multifactorial etiology. Among their many endogenous, exogenous factors and hereditary predisposition are important. In particular a decrease in follicular enzymes (MTHFR, MTR, MTRR) activity at the genetic level, as well as a deficiency of vitamins and vitamin-like compounds of group B.

Objective: to provide a pathogenetic justification for personified correction of disorders in the folate cycle in biological parents preparing for pregnancy to prevent congenital malformations in their children by using folates containing metafolin (5-MTHF).

Materials and methods. The study involved 75 women and 75 men (biological parents) who had children/fetuses with congenital malformations in previous pregnancies, and 75 newborn children of these couples. All of them used the proposed preconceptional preparation. Alleles of folate cycle enzyme genes (MTHFR, MTR, MTRR) were determined by polymerase chain reaction in blood and saliva.

Results. A high frequency of polymorphism of the folate cycle enzyme genes was observed in men among subjects (father, mother, child). The indicator was 77.7% compared with 68.7% in mothers and 60.7% in their children. The frequency of homozygous alleles was highest in parents (men) – 19.6%, lower in mothers – 13.1% and in children – 12.7%. Result of heterozygous alleles decreased from children indicator (87.3%) to their mothers (86.7%) and parents (80.4%).

Conclusions. Obtained results emphasize the practical importance for determining the alleles of the folate cycle enzyme genes (MTHFR, MTR, MTRR) at the stage of preconception preparation for pregnancy in biological parents and then in their newborn children from the standpoint of preventive medicine. Reduced activity of the corresponding enzymes pathogenetically explains the feasibility of using folate complexes containing active folate metafolin (5-MTHF) in order to prevent congenital malformations.

Keywords: pathogenetic substantiation, patient specific correction, folate cycle, metafolin, 5-MTHF, congenital malformations.