

РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я БАТЬКІВ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ВСТУП

Репродуктивне здоров'я (РЗ) батьків залежить від спадкової інформації, чинників навколишнього середовища, які впливають на статеві клітини та організм узагалі. РЗ батьків визначає процеси запліднення, імплантації, ембріогенез і фетогенез. Від цього залежить як настання, так і подальший перебіг вагітності, пологів і життя дитини [35]. Збереження РЗ можна розглядати як захист пари від чинників, які мають «репродуктивну токсичність», а саме призводять до морфологічних і функціональних змін у статевих клітинах, органах і системах ембріона [48]. Під дією цих чинників відбуваються порушення у фізіологічному поділі та загибель клітин репродуктивної системи батьків, плода, дитини (безпліддя, анеуплодія, соматичний мозаїцизм, порушення внутрішньоутробного розвитку, невиношування, завмерлі вагітності та ускладнений перебіг вагітності) [1–4]. На внутрішньоутробний розвиток плода впливають багато чинників, які мають різні наслідки для поділу клітин [36, 37]. Повідомлялося, що поліморфізми одиничних нуклеотидів (single nucleotide polymorphism, SNP) деяких генів, як-от NOTCH1, GATA4, NKX2-5, TBX5, також значною мірою пов'язані з ризиком вроджених вад розвитку [49, 50].

Ризик невиношування вагітності істотно вищий у парах, де чоловік і жінка мають збалансовані хромосомні перебудови або поліморфізм гетерохроматинових ділянок [5].

Людський організм здатен до формування та накопичення генетичного вантажу за рахунок генних, хромосомних і геномних мутацій, які відповідно формують групи генних і хромосомних хвороб. Мутації збільшуються з часом і можуть зберігатися при наслідуванні [6]. Тому вік батьківства також розглядають як складову РЗ. Вік корелює зі ступенем спонтанного мутагенезу та чутливістю до мутагенів. У геномі людини під дією екзо- і ендогенних генотоксикантів щодоби виникає від 10^4 до 10^6 пошкоджень ДНК, або в кожній клітині організму відбувається від 5 до 10 тис. депуринізацій*, а окислювальних генотоксичних впливів – не менше як 10 тис.; за деякими даними, може бути від 12–30 тис. до 55–100 тис. депуринізацій на день [6]. Високий рівень первинних ушкоджень ДНК може залишатись або нівелюватися, відбувається самостійне відновлення пошкоджень,

приміром, через механізми репарації. Також існують інші механізми генетичного захисту, наприклад гематотестикулярний і гематофолікулярні бар'єри, різна чутливість до мутагенів зародкових клітин на різних стадіях дозрівання та етапах гаметогенезу. Яйцеклітина в деяких випадках здатна до внутрішньої репарації (відновлення) власної пошкодженої ДНК, а також може виправляти пошкоджену ДНК сперматозоїда на стадії зиготи [6].

Рівні мутацій, які виникають спонтанно, вищі в сперматозоїдах, аніж в ооцитах (відсутня їхня репарація, вища ймовірність помилок реплікації, оскільки сперматозоїд має 300, а ооцит – набагато менше – до 24 поділів, а тому сперматозоїди постійно оновлюються, ефективніше вибраковуються в мейозі та менш схильні до наслідків короточасного впливу мутагена). Яйцеклітини закладаються до народження, тому мають більшу здатність акумулювати генотоксичні чинники протягом усього періоду існування [7].

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

Коли починати готуватися до майбутньої вагітності? Прегравідарна підготовка – це комплекс діагностичних, профілактичних і лікувальних заходів щодо підготовки організму до повноцінного зачаття, виношування й народження здорової дитини, зазвичай за 3 місяці до планованої вагітності або за 12 місяців (проблеми в попередній(их) вагітності(ях), гінекологічна або екстрагенітальна патологія). Але чи достатньо цього часу? Генотоксичні речовини, подеколи нам не відомі, діють у різні періоди життя з різною інтенсивністю як за силою, так і за часом, тому програму збереження РЗ слід розпочинати з моменту зачаття майбутніх батьків («коло сімейного здоров'я»). Збереження РЗ має набагато більше соціальне та фізіологічне значення для людства і не обмежене трьома або дванадцятьма місяцями в часі.

Фолієва кислота

У майбутньому ми зможемо заблокувати на рівні генів генотоксичне ураження геному. Поки що тривають наукові дослідження та напрацювання досвіду. Наразі ми вже маємо деякі методи, на які покладаються надії, наприклад застосування антимутагенів (фолієвої кислоти (ФК), вітаміну А в мінімальних нетера-

* Втрата пуринових залишків унаслідок розриву N-глікозидного зв'язку між пурином і дезоксирибозою в ДНК клітин людини (прим. ред.).



О.М. ЮЗЬКО

д. мед. н., професор,
президент Української асоціації
репродуктивної медицини,
завідувач кафедри акушерства
та гінекології Буковинського
державного медичного
університету, головний лікар
КЗОЗ «Медичний центр лікування
безпліддя», м. Чернівці
ORCID: 0000-0003-1940-6695

Контакти:

Юзько Олександр Михайлович
58022, Чернівці, В. Трепка, 1А
Email: uarm.kiev@gmail.com

тогенних дозах, антиоксидантів та ін.). Адекватне надходження ФК має доведений ефект у профілактиці вроджених вад розвитку й забезпеченні нормального перебігу вагітності. ФК необхідна для регулювання експресії генів, синтезу та метилювання ДНК, синтезу транспортної РНК, низки незамінних амінокислот, синтезу еритроцитів, метаболізму гомоцистеїну [8, 9]. Застосування ФК до зачаття і в I триместрі вагітності дозволяє запобігти більшій частині (близько 90%) дефектів нервової трубки (ДНТ), 40% вроджених вад серця, за даними рандомізованого подвійного сліпого дослідження [10]. Концентрація фолатів у плазмі крові та еритроцитах, необхідна для ефективної профілактики ДНТ у плода, досягається застосуванням ФК близько 12 тижнів до передбачуваного зачаття [8, 9].

Мінімальна добова доза ФК для жінок репродуктивного віку становить 400 мкг, а для вагітних – від 400 до 800–1000 мкг залежно від ситуації [8–10]. ФК має вирішальне значення на ранніх термінах вагітності, коли потреба в ній зростає у 5–10 разів [39], адже вона бере участь в одновуглецевому циклі синтезу нуклеїнових кислот та амінокислот, поділі клітин, розвитку тканин і метилюванні ДНК [40, 41]. Оскільки дані різних досліджень указують на потенційні несприятливі наслідки споживання ФК вище від певного рівня, рекомендована доза споживання ФК під час вагітності становить від 600 до 1000 мкг на добу [35, 42].

При гіпергомоцистеїнемії, мутаціях ферментів генів фолатного циклу або анамнезі народження дітей із ДНТ та іншими вадами розвитку на етапі періконцепційної профілактики й під час вагітності застосовують інші дози ФК, збільшені до 4000 мкг (4 мг/добу) [11].

Ретельніше вивчення фолатного циклу і препаратів, які застосовують для його корекції, дозволило Центрам із контролю та профілактики захворювань США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention, CDC) розробити у 2020 р. відповідні рекомендації щодо обстеження, корекції та дій лікаря [12].

Існують різні варіанти поліморфізмів генів метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR). Найбільш вивчені на сьогодні MTHFR 677 C>T, MTHFR 1298 A>C, MTR 2756 A>G, MTRR 66 A>G. MTHFR часто оцінюють в епідеміологічних дослідженнях через прямий зв'язок між її активністю та рівнями ФК, а також через вплив на гіпергомоцистеїнемію [43].

Якщо брати ізольовані гомозиготні мутації тільки MTHFR 677 TT, то страхи іноді дещо перебільшені, оскільки доведено, що при споживанні однакової кількості ФК особи з генотипом MTHFR 677 TT мають середню кількість фолатів у крові, яка лише трохи (приблизно на 16%) менша, ніж у людей із нормальним генотипом MTHFR 677 CC [13]. Відомо, що при гетерозиготному поліморфізмі MTHFR 677 C/T зниження функціональної активності ферменту відбувається до 65% від середнього рівня, а при гомозиготному поліморфізмі MTHFR 677 T/T – до 35%, тому якщо в парі й буде поєднання поліморфізмів, повної блокади роботи ферментів не відбувається, але спостерігається зниження рівня фолатів і підвищення концентрації гомоцистеїну в крові.

Також немає достатніх доказів, що лише варіант MTHFR A1298C істотно впливає на те, як організм переробляє фолати. Відомо, що при гомозиготному поліморфізмі MTHFR

1298 C/C, на відміну від MTHFR 677 T/T, зниження функціональної активності ферменту відбувається до 60% від середнього значення.

Поєднання різних поліморфізмів найважливіше, але не призводить до повної блокади фолатного циклу. Навіть якщо в парі є одна або дві копії варіанту MTHFR C677T, організм може безпечно й ефективно обробляти різні види фолатів, включаючи будь-яку ФК [13].

У рекомендаціях CDC (2020 р.) при розгляді генів MTHFR подано таку інформацію. З огляду на поширеність різних варіантів гена MTHFR у популяції (наприклад, у США осіб, які мають одну або дві копії варіанту MTHFR C677T, більше, ніж людей, у яких його немає [16]), запропоновано слово «мутація» замінити на «генний варіант». Варіант MTHFR C677T частіше наявний у деяких рас та етнічних груп порівняно з іншими. В іспаномовних осіб вища ймовірність варіанту MTHFR C677T порівняно з неіспаномовними білими та неіспаномовними темношкірими. Варіанти генів поширені й не завжди вказують на патологічний стан. Слово «мутація» зазвичай позначає зміну гена, яка трапляється набагато рідше [16].

Генетичний варіант – це сучасний нейтральний термін, який використовують замість більш звичної назви «мутація». Генетичні варіанти – ділянки ДНК, які відрізняють геном конкретної особи від усередненого генома людини. Далеко не всі генетичні варіанти є патогенними та клінічно значущими; більшість варіантів не призводять до захворювання і відповідають за відмінність одних людей від інших або ж ніколи не виявляють себе. Варіанти генів – це те, що робить нас унікальними. Вони формують відмінності, як-от колір очей і волосся, група крові тощо.

Білок MTHFR впливає на те, як організм переробляє фолати, а це зі свого боку впливає на кількість фолатів у крові. Дослідження показали, що в людей з будь-яким із генотипів MTHFR, які споживають 400 мкг ФК щодня, зростає (майже вдвічі) рівень ФК в крові та в еритроцитах до такого, що є достатньо високим для запобігання ДНТ у дитини, яка розвивається внутрішньоутробно. Це означає, що достатнє регулярне споживання ФК важливіше за генотип MTHFR [12, 14, 17]. На користь важливості достатнього регулярного споживання різних форм ФК свідчать дослідження, які продемонстрували, що варіант MTHFR C677T пов'язаний із невеликим зростанням ймовірності негативних наслідків для здоров'я і вроджених вад [19–22, 44, 45].

Тобто треба розрізняти наслідки дефіциту ФК та генних варіантів MTHFR 677 CT і TT: дефіцит має більш негативні наслідки, ніж генні варіанти, зокрема MTHFR 677 TT [23–26].

Разом із тим дослідження показали, що ДНТ частіше наявні в людей із генотипами MTHFR 677 CT і TT, але ці дослідження здебільшого були проведені в країнах, де не застосовується збагачення ФК продуктів харчування, і учасники дослідження не отримували її з додаткових джерел [27–31].

Доведено, що споживання 400 мкг ФК щодня майже вдвічі збільшує кількість фолатів у крові та в еритроцитах незалежно від генотипів MTHFR 677 CT або TT [12]. Цієї кількості фолатів у крові достатньо, щоб знизити ймовірність народження дитини з ДНТ, незалежно від генотипу MTHFR C677T (CC, CT або TT). У популяціях із високим рівнем генотипу

MTHFR TT або CT щоденне введення 400 мкг ФК до та під час вагітності на ранніх термінах може знизити ризик ДНТ на 85% [32, 33]. Після трьох місяців споживання ФК у добовій дозі 400 мкг концентрація фолатів у крові зростала більш ніж на 250% у жінок із генотипом TT MTHFR [12, 33].

Тому CDC закликає щодня споживати 400 мкг ФК всіх жінок репродуктивного віку, які можуть завагітніти (навіть якщо вони не планують вагітність), включаючи тих, хто має генетичні варіанти MTHFR C677T, а також тих, у кого вже була вагітність, при якій спостерігався ДНТ [12, 31, 38].

Хоча споживання щодня 400 мкг ФК здатне запобігти більшості вад розвитку, все ж таки можуть виникати ДНТ. Експерти CDC пов'язують ці випадки з іншими причинами, які не асоційовані з уживанням ФК (наприклад, хромосомні аномалії або захворювання, як-от діабет). Деякі причини ДНТ невідомі, тому CDC прагне більше дізнатися про них.

Існує також думка, що при генетичних варіантах MTHFR C677T необхідно приймати тільки інші види фолатів, наприклад 5-метилтетрагідрофолат (5-MTHF), але наразі встановлено, що це необов'язково й можна призначати як ФК, так і 5-MTHF [12, 14]. ФК – єдиний вид фолатів із доведеною доказовістю для запобігання ДНТ.

Жінкам, які планують вагітність і раніше народжували дітей із вадами розвитку, CDC рекомендує щодня вживати 4000 мкг ФК, починаючи за 1 місяць до настання вагітності й упродовж перших 3 місяців вагітності. Можливо, призначення ФК у високих дозах, особливо за наявності MTHFR 677 T/T, здатне викликати накопичення в крові неметаболізованого ФК. Цей ефект залежить від дози й частоти: якщо дозу розподілити на кілька прийомів, ефект знижується [15].

На сьогодні доведено, що навіть якщо в людини є одна або дві копії варіанту MTHFR C677T, організм може безпечно та ефективно обробляти різні види фолатів, включаючи ФК, і рекомендації призначати тільки метилфолат таким особам є не зовсім об'єктивними [12].

У дослідженні Venn et al. [34] показано, що застосування L-метилфолату (метафоліну 600 мкг, ФК 400 мкг) не дає істотних переваг щодо рівня фолатів у плазмі крові та еритроцитах порівняно зі стандартним призначенням ФК [34]. Однак експериментальне дослідження продемонструвало, що добавки фолатів у клітинній лінії з низькою активністю MTHFR не суттєво збільшують концентрацію 5-MTHF (біологічно активного фолату), порівняно з клітинами нормальної активності MTHFR [46]. Отже, для подолання метаболічних дефектів, зумовлених генетичним поліморфізмом гена, що кодує фермент MTHFR, може знадобитися додаткове надходження 5-MTHF [46]. Попередні дослідження засвідчили відмінний профіль безпеки для кальцієвої солі L-5-метилтетрагідрофолієвої кислоти (L-5-MTHF-Ca). Тому в майбутніх дослідженнях буде цікаво оцінити L-5-MTHF-Ca як безпечної альтернативи 5-MTHF, що є джерелом ФК, зокрема для вагітних, які мають варіант MTHFR 677T [47].

Міо-інозитол

Міо-інозитол (MI) – важливий передавач різних регуляторних сигналів в органах для синтезу більш ніж 50 інозитолфосфатних білків. Це має вагоме значення для репродуктивної системи як жінки, так і чоловіка. MI здатен

впливати на фолікулостимулювальний гормон (ФСГ) і лютеїнізувальний гормон, регулювати роботу статевих клітин у жінок і чоловіків. MI забезпечує повноцінний розвиток яйцеклітин, овуляцію або адекватну відповідь на стимуляцію у програмах екстракорпорального запліднення. В органах людини понад 95% інозитолів перебувають у формі MI, яка є депо інозитолу.

MI також поліпшує мітохондріальну функцію сперми, тим самим покращує рухливість сперматозоїдів у пацієнтів зі зміненими параметрами. MI здатний усунути інсулінорезистентність при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ), коли підвищується активність епімераза, зменшується кількість MI та зростає рівень D-хіро-інозитолу (DXI). Знижений вміст MI може погіршувати якість ооцитів у пацієнок зі СПКЯ. Дефіцит MI в яєчниках може підтримувати порушення чутливості рецепторів до ФСГ та сприяти підвищеному ризику синдрому гіперстимуляції яєчників. Відомо, що MI є більш безпечним, оскільки підвищення дози DXI спричиняє «інтоксикацію яєчників», що негативно впливає на якість ооцитів та призводить до їхньої нечутливості [18].

Визначення концентрації MI та DXI у фолікулярній рідині пацієнок із СПКЯ порівняно зі здоровими жінками показало, що у фолікулярній рідині здорових жінок зі спонтанними менструальними циклами міститься висока концентрація MI та низька DXI, а при СПКЯ – навпаки, висока концентрація DXI і низька MI («парадокс DXI»). Високий рівень DXI на тлі значного зниження MI при СПКЯ за рахунок посиленої епімеризації MI в DXI призводить до різкого зменшення запасів MI та розвитку його дефіциту. При СПКЯ яєчники дуже чутливі до високих доз DXI, тому що вони й так мають достатню кількість DXI.

Зважаючи на ці дані, фармацевтична компанія Insmed Pharmaceutical вирішила призупинити клінічні дослідження DXI. У дослідженнях було показано ефективність саме MI. У жінок із СПКЯ та безпліддям, які отримували MI і ФК, зменшувалася кількість незрілих ооцитів та покращувалась якість і кількість зрілих ооцитів. Існує прямиий зв'язок між вмістом MI у фолікулярній рідині та якістю ооцитів. Загальна кількість ооцитів у жінок, які отримували MI та DXI, була однаковою, проте кількість зрілих ооцитів, ембріонів гарної якості та вагітностей були значно більшими у групах пацієнок, які застосовували тільки MI. Завдяки його позитивному впливу на репродуктивну функцію, MI можна рекомендувати з метою зниження ризику викидня на ранніх термінах або коли розвивається гестаційний діабет та пре-еклампсія [18].

Відновлення рівня MI протягом 3–6 місяців до планування вагітності або перед стимуляцією овуляції підвищує ймовірність вагітності в пацієнок із СПКЯ, зменшує кількість рекомбінантного ФСГ при проведенні програми допоміжних репродуктивних технологій [18].

PIХTER ЦиклоБаланс® – мікронутрієнт, розроблений для жінок ВАТ «Гедеон Ріхтер» (Gedeon Richter), компанією-експертом у галузі жіночого здоров'я, яка має високий рівень контролю якості. PIХTER ЦиклоБаланс® – це клінічно встановлена комбінація діючих речовин, яка дозволяє регулювати менструальний цикл та рівні гормонів, що є ключовими для вагітності. Цей засіб сприяє правильному

функціонуванню яєчників і може бути корисним для жінок із СПКЯ, який, як відомо, є частою причиною труднощів із настанням вагітності.

РІХТЕР ЦиклоБаланс® – це дієтична добавка, що містить діючі речовини, які природним шляхом надходять до організму людини, не містить глютену або лактози, що особливо важливо для жінок у сучасному світі та визначає вибір препаратів для них.

РІХТЕР ЦиклоБаланс® містить 2000 мг МІ та 200 мкг ФК в одному саше. ФК, що входить до складу цього засобу, підвищує вміст фолату в організмі жінки. Збільшення вмісту фолату в організмі жінки знижує ризик виникнення ДНТ. Для отримання вказаного ефекту рекомендовано щоденно споживати 400 мкг фолату у вигляді добавки протягом принаймні одного місяця до зачаття та близько трьох місяців після нього.

Застосування дієтичної добавки РІХТЕР ЦиклоБаланс® може бути корисним:

- якщо в жінки нерегулярні менструальні цикли та/або проблеми із зачаттям;
- для жінок із СПКЯ;
- для зниження інсулінорезистентності та покращення чутливості до інсуліну на тлі СПКЯ;
- у ході програм екстракорпорального запліднення, оскільки може покращити якість яйцеклітини для полегшення зачаття дитини.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shaeffer, C., Peters, P., Miller, R.K. Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment. UK-USA (2007): 875 p.
- Macklon, N., Geraedts, J., Fauser, B. "Conception to ongoing pregnancy: the "black box" of early pregnancy loss." Hum Reprod Update 8.4 (2002): 333–43.
- Collins, J., Diedrich, K., Franks, S., et al. "Genetic aspects of female reproduction." Hum Reprod Update 14 (2008): 293–307.
- Юров, И.Ю. Вариации генома соматической клетки в норме и при наследственной патологии в ходе онтогенеза / И.Ю. Юров, С.Г. Ворсанеова, А.П. Сильванович [и др.] // Мед. генетика. – 2012. – № 6. – С. 11–19.
- Юров, И.Ю., Ворсанеова, С.Г., Сильванович, А.П., et al. "Variations in the genome of a somatic cell in norm and in hereditary pathology during ontogenesis." Med genetics 6 (2012): 11–9.
- Peltonen, L., McKusick, V. "Dissecting Human Disease in the Post-Genomic Era." Science 29 (2001): 1224–9.
- Дурнев, А.Д. Генотоксические поражения и болезни / А.Д. Дурнев, А.К. Жанатаев, О.В. Шредер, В.С. Середина // Молекулярная медицина. – 2013. – № 3. – С. 3–19.
- Durnev, A.D., Zhanataev, A.K., Shreder, O.V., Seredina, V.S. "Genotoxic events and diseases." Molecular medicine 3 (2013): 3–19.
- Макконки, Э. Геном человека. – М., Техносфера, 2008. – 288 с.
- Makkonki, A. The human genome. M., Technosphere, 2008. 288 p.
- Morrison, J.C., Elliott, J., Knuppel, R.A., et al. "Current issues and perspectives in prenatal nutrition." Research and Reports in Neonatology 1 (2011): 25–38.
- Wilson, R.D., Audibert, F., Brock, J.A., et al. "Pre-conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies." J Obstet Gynaecol Can 37.6 (2015): 534–52.

Оскільки РІХТЕР ЦиклоБаланс® не містить вітамінів групи В та інших вітамінів, які входять до інших комбінованих препаратів, на тлі його застосування немає ризику передозування та алергічних реакцій, можна комбінувати цю добавку з іншими препаратами.

РІХТЕР ЦиклоБаланс® може бути рекомендований як додаткова добавка до щоденного раціонального харчування, оскільки забезпечує необхідні умови для формування «здорового» ооцита, профілактику вроджених вад розвитку, нормальний рівень гомоцистеїну. Також РІХТЕР ЦиклоБаланс® може бути призначений жінкам як додаткова щоденна дієтична добавка при гестаційному діабеті, невиношуванні вагітності, чоловікам – при порушеннях у спермограмі.

ВИСНОВКИ

Отже, підготовка до вагітності – відповідальний період набагато довшої тривалості, аніж 3 або 12 місяців до зачаття. Підготовка до вагітності – це здоровий стиль життя майбутніх батьків (жінки та чоловіка) від моменту їхнього зачаття до становлення репродуктивного періоду життя (так зване коло сімейного здоров'я). І так має відбуватися з покоління в покоління задля мінімізації «генетичного вантажу». Тож програма збереження РЗ батьків – це захист від генотоксичних пошкоджень і сприяння розвитку нормальної вагітності в майбутньому.

- Czeizel, A.E., Dudás, I., Vereczkey, A., Bánhid, F. "Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects." Nutrients 5.11 (2013): 4760–75. DOI: 10.3390/nu5114760
- Mert, I., Oruc, A.S., Yuksel, S. "Role of oxidative stress in preeclampsia and intrauterine growth restriction." J Obstet Gynaecol Res 38.4 (2012): 658–64. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01771
- MTHFR Gene, Folic Acid, and Preventing Neural Tube Defects. Available from: [https://www.cdc.gov/ncbddd/folicacid/mthfr-gene-and-folic-acid.html].
- Tsang, B.L., Devine, O.J., Cordero, A.M., et al. "Assessing the association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T polymorphism and blood folate concentrations: a systematic review and meta-analysis of trials and observational studies." Am J Clin Nutr 101.6 (2015): 1286–94.
- Centers for Disease Control and Prevention. Folic Acid. Available from: [https://www.cdc.gov/ncbddd/folicacid/about.html#folic-and-folic-acid].
- Sweeney, M.R., McPartlin, J., Weir, D.G., et al. "Postprandial serum folic acid response to multiple doses of folic acid in fortified bread." Br J Nutr 95 (2006): 145–51.
- Yang, Q., Bailey, L., Clarke, R., et al. "Prospective study of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) variant C677T and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality among 6000 US adults." Am J Clin Nutr 95.5 (2012): 1245–53.
- Crider, K.S., Devine, O., Qi, Y.P., et al. "Systematic review and Bayesian meta-analysis of the dose-response relationship between folic acid intake and changes in blood folate concentrations." Nutrients 11.1 (2019): E71.
- Громова, О.А. Роли мио-инозитола в поддержании репродуктивного здоровья женщины. Повышение эффективности технологий экстракорпорального оплодотворения / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.К. Тетруашвили // ПМЖ Мать и дитя. – 2018. – № 1. – С. 88–95.
- Gromova, O.A., Torshin, I.Y., Tetruashvili, N.K. "The role of myo-inositol in maintaining a woman's reproductive health. Improving the efficiency of in vitro fertilization technologies." RMM Mother and Child 1 (2018): 88–95. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-88-95
- Ge, W., Jiao, Y., Chang, L. "The association between MTHFR gene polymorphisms (C677T, A1298C) and oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis." PLoS One 13.8 (2018): e0202959.
- ElGendy, K., Malcomson, F.C., Lara, J.G., et al. "Effects of dietary interventions on DNA methylation in adult humans: systematic review and meta-analysis." Br J Nutr 120.9 (2018): 961–76.
- Luo, Z., Lu, Z., Muhammad, I., et al. "Associations of the MTHFR rs1801133 polymorphism with coronary artery disease and lipid levels: a systematic review and updated meta-analysis." Lipids Health Dis 17.1 (2018): 191.
- Zhang, Y., He, X., Xiong, X., et al. "The association between maternal methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and birth defects and adverse pregnancy outcomes." Prenat Diagn 39.1 (2019): 3–9.
- Huo, Y., Li, J., Qin, X., et al. "Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial." JAMA 313.13 (2015): 1325–35.
- Stampfer, M., Willett, W. "Folate supplements for stroke prevention: targeted trial trumps the rest." JAMA 313.13 (2015): 1321–2.
- Li, Y., Huang, T., Zheng, Y., et al. "Folic acid supplementation and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials." J Am Heart Assoc 5.8 (2016): e003768.
- Gamble, M.V., Liu, X., Slavkovich, V., et al. "Folic acid supplementation lowers blood arsenic." Am J Clin Nutr 86.4 (2007): 1202–9.
- Yan, L., Zhao, L., Long, Y., et al. "Association of the maternal MTHFR C677T polymorphism with susceptibility to neural tube defects in offspring: evidence from 25 case-control studies." PLoS One 7.10 (2012): e41689.
- Crider, K.S., Zhu, J.H., Hao, L., et al. "MTHFR 677C>T genotype is associated with folate and homocysteine concentrations in a large, population-based, double-blind trial of folic acid supplementation." Am J Clin Nutr 93.6 (2011): 1365–72.
- Zhang, T., Lou, J., Zhong, R., et al. "Genetic variants in the folate pathway and the risk of neural tube defects: a meta-analysis of the published literature." PLoS One 8.4 (2013): e59570.

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

30. Yadav, U., Kumar, P., Yadav, S.K., et al. "Polymorphisms in folate metabolism genes as maternal risk factor for neural tube defects: an updated meta-analysis." *Metab Brain Dis* 30.1 (2015): 7–24.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Consuming enough folate helps prevent neural tube defects. Available from: [https://www.cdc.gov/ncbddd/folicacid/consuming-enough-folate-helps-prevent-neural-tube-defects.html#genotype].
32. Berry, R.J., Li, Z., Erickson, J.D., et al. "Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention." *N Engl J Med* 341.20 (1999): 1485–90.
33. Crider, K.S., Devine, O., Hao, L., et al. "Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: bayesian model." *BMJ* 349 (2014): g4554.
34. Venn, B.J., Green, T.J., Moser, R., et al. "Increases in blood folate indices are similar in women of childbearing age supplemented with [6S]-5-methyltetrahydrofolate and folic acid." *J Nutr* 132 (2002): 3353–5.
35. Navarrete-Muñoz, E.M., Valera-Gran, D., Garcia-De-La-Hera, M., et al. "High doses of folic acid in the periconceptional period and risk of low weight for gestational age at birth in a population based cohort study." *Eur J Nutr* 58 (2017): 241–51.
36. Alves-Santos, N.H., Guedes-Cocate, P., Benaim, C., et al. "Pregnancy dietary patterns and their association with perinatal outcomes: a prospective cohort study." *J Acad Nutri Diet* 119 (2019): 1439–51.
37. Bulloch, R.E., Wall, C.R., McCowan, L.M.E., et al. "The Effect of interactions between folic acid supplementation and one carbon metabolism gene variants on small-for-gestational-age births in the Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) cohort study." *Nutrients* 12 (2020): 1677.
38. World Health Organization. Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience; WHO: Geneva, Switzerland, 2016.
39. Naninck, E.F.G., Stijger, P.C., Brouwer-Brolsma, E.M. "The importance of maternal folate status for brain development and function of offspring." *Adv Nutr* 10 (2019): 502–19.
40. Shin, J.-A., Kim, Y.-J., Park, H., et al. "Localization of folate metabolic enzymes, methionine synthase and 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase in human placenta." *Gynecol Obstet Investig* 78 (2014): 259–65.
41. Kumar, A., Moulik, N.R., Agrawal, S. "Folic acid, one-carbon metabolism & childhood cancer." *Indian J Med Res* 146 (2017): 163–74.
42. Field, M.S., Stover, P.J. "Safety of folic acid." *Ann NY Acad Sci* 1414 (2018): 59–71.
43. Smallwood, T., Allayee, H., Bennett, B.J. "Choline metabolites: Gene by diet interactions." *Curr Opin Lipidol* 27 (2016): 33–9.
44. Wu, H., Zhu, P., Geng, X., et al. "Genetic polymorphism of MTHFR(677C>T) whit preterm birth and low birth weight susceptibility: A meta-analysis." *Arch Gynecol Obstet* 295 (2017): 1105–18.
45. Chen, H., Yang, X., Lu, M. "Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: A systematic review and meta-analysis." *Arch Gynecol Obstet* 293 (2016): 283–90.
46. Golja, M.V., Šmid, A., Kuželički, N.K., et al. "Folate insufficiency due to MTHFR deficiency is bypassed by 5-methyltetrahydrofolate." *J Clin Med* 9 (2020): 2836.
47. Niederberger, K., Dahms, I., Broschard, T., et al. "Safety evaluation of calcium L-methylfolate." *Toxicol Rep* 6 (2019): 1018–30.
48. Moreau, J., Kesteven, S., Martin, E., et al. "Gene-environment interaction impacts on heart development and embryo survival." *Development* 146.4 (2019): dev172957.
49. Kalayinia, S., Maleki, M., Mahdavi, M., Mahdiah, N. "A novel de novo dominant mutation of NOTCH1 gene in an Iranian family with non-syndromic congenital heart disease." *J Clin Lab Anal* 34.4 (2020): e23147.
50. Kalayinia, S., Maleki, M., Rokni-Zadeh, H., et al. "GATA4 screening in Iranian patients of various ethnicities affected with congenital heart disease: Co-occurrence of a novel de novo translocation (5;7) and a likely pathogenic heterozygous GATA4 mutation in a family with autosomal dominant congenital heart disease." *J Clin Lab Anal* 33.7 (2019): 23. □

РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я БАТЬКІВ

Огляд літератури

О.М. Юзько, д. мед. н., професор, президент Української асоціації репродуктивної медицини, завідувач кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, головний лікар КЗОО «Медичний центр лікування безпліддя», м. Чернівці

Репродуктивне здоров'я батьків — це настання і подальший фізіологічний перебіг вагітності, пологів і здоров'я майбутньої дитини. Збереження репродуктивного здоров'я можна розглядати як захист сім'ї від чинників, які мають «репродуктивну токсичність», тобто призводять до морфологічних і функціональних змін у статевих клітинах, органах і системах ембріона. Ризик безпліддя, невиношування вагітності істотно вищий у парах, де чоловік і жінка мають збалансовані хромосомні перебудови або поліморфізми генів. У майбутньому ми зможемо заблокувати на рівні генів генотоксичне ураження генома.

Тривають наукові дослідження та напрацювання досвіду з цього питання. Наразі вже існують деякі перспективні методи, до яких можна віднести й нутрицевтичну підтримку на етапі планування вагітності з використанням фолієвої кислоти та міо-інозитулу. Розроблено нові рекомендації щодо фолієвої кислоти, метафоліну, варіантів гена MTHFR та ін. Дефекти нервової трубки частіше трапляються в людей із генотипами MTHFR 677 CT і TT у країнах, де не застосовується збагачення фолієвою кислотою продуктів харчування, а отже, населення не отримує її в достатній кількості. Жінкам, які планують вагітність і раніше народжували дітей із вадами розвитку, рекомендується щодня вживати 4000 мкг фолієвої кислоти, починаючи за 1 місяць до настання вагітності й упродовж перших 3 місяців вагітності.

Однак підготовка до вагітності — це набагато більше ніж 3 або 12 місяців до зачаття. Підготовка до вагітності — здоровий стиль життя батьків від моменту їхнього зачаття до репродуктивного періоду. Збереження репродуктивного здоров'я — це захист від генотоксичних пошкоджень. Генотоксичні речовини діють у різні періоди життя з різною інтенсивністю за силою і часом, тому програму збереження репродуктивного здоров'я слід розпочинати з моменту зачаття майбутніх батьків. При цьому програма збереження репродуктивного здоров'я стосується як жінок, так і чоловіків.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, міо-інозитол, фолієва кислота, вроджені вади розвитку.

REPRODUCTIVE HEALTH OF PARENTS

Literature review

O.M. Yuzko, MD, professor, president of the Ukrainian Association of Reproductive Medicine, head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, head doctor of the Medical Center for Infertility Treatment, Chernivtsi

The reproductive health of parents is the onset and further physiological course of pregnancy, childbirth and health of the unborn child. Saving of reproductive health can be considered as protecting the family from factors with "reproductive toxicity", that is lead to morphological and functional changes in the germ cells, organs and systems of embryo. The risk of infertility and miscarriage is significantly higher in couples where a man and a woman have balanced chromosomal rearrangements or gene polymorphisms. In the future, we will be able to block genotoxic lesions of the genome at the gene level.

Research and development of experience on this issue continues. Now there are already some promising methods, which include nutritional support at the stage of pregnancy planning using folic acid and myo-inositol. New guidelines have been developed for folic acid, metafolin, MTHFR gene variants, and others. Neural tube defects are more common in people with MTHFR 677 CT and TT genotypes in countries where food folate fortification is not used, so they did not get enough of it. Women who are planning a pregnancy and have previously children with malformations are recommended to intake folic acid 4000 µg daily, starting 1 month before pregnancy and during the first 3 months of gestation.

However, getting ready for pregnancy is much more than 3 or 12 months before conception. Preparing for pregnancy is a healthy lifestyle for parents from the moment they are conceived to their reproductive years. Saving of reproductive health is protection against genotoxic damage. Genotoxic substances act in different periods of life with different intensity of strength and time, therefore, the program for maintaining reproductive health should begin from the moment of conception of future parents. At the same time, the reproductive health saving program applies to both women and men.

Keywords: reproductive health, myo-inositol, folic acid, congenital malformations.

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ РОДИТЕЛЕЙ

Обзор литературы

А.М. Юзько, д. мед. н., профессор, президент Украинской ассоциации репродуктивной медицины, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Буковинского ГМУ, главный врач КУЗО «Медицинский центр лечения бесплодия», г. Черновцы

Репродуктивное здоровье родителей — это наступление и дальнейшее физиологическое течение беременности, родов и здоровье будущего ребенка. Сохранение репродуктивного здоровья можно рассматривать как защиту семьи от факторов, которые обладают «репродуктивной токсичностью», то есть приводят к морфологическим и функциональным изменениям в половых клетках, органах и системах эмбриона. Риск бесплодия, невынашивания беременности существенно выше в парах, где мужчина и женщина имеют сбалансированные хромосомные перестройки или полиморфизмы генов. В будущем мы сможем заблокировать на уровне генов генотоксические поражения генома.

Продолжаются научные исследования и наработки опыта по этому вопросу. На сегодняшний день уже существуют некоторые перспективные методы, к которым можно отнести и нутриентную поддержку на этапе планирования беременности с использованием фолієвої кислоти та міо-інозитулу. Разработаны новые рекомендации по фолієвої кислоте, метафоліну, вариантах гена MTHFR и др. Дефекты нервно́й трубки чаще встречаются у людей с генотипами MTHFR 677 CT и TT в странах, где не применяется обогащение фолієвої кислотою продуктів харчування, поэтому население не получает ее в достаточном количестве. Женщинам, которые планируют беременность и ранее рожали детей с пороками развития, рекомендуется ежедневно употреблять 4000 мкг фолієвої кислоти, начиная за 1 месяц до наступления беременности и в течение первых 3 месяцев беременности.

Однако подготовка к беременности — это гораздо больше чем 3 или 12 месяцев до зачатия. Подготовка к беременности — здоровый образ жизни родителей с момента их зачатия до репродуктивного периода. Сохранение репродуктивного здоровья — это защита от генотоксических повреждений. Генотоксические вещества действуют в разные периоды жизни с разной интенсивностью по силе и времени, поэтому программа сохранения репродуктивного здоровья должна начинаться с момента зачатия будущих родителей. При этом программа сохранения репродуктивного здоровья касается как женщин, так и мужчин.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, мио-инозитол, фолієвая кислота, врожденные пороки развития.