

# Фетальне програмування, фолати та холін: перспективи здоров'я майбутніх поколінь

За матеріалами конференції

Технології сучасної репродуктивної медицини сьогодні сфокусовані на важливості прегравідарної підготовки вагітних, у контексті якої особлива увага приділяється оптимізації фолатного обміну та реалізації стратегій епігенетики. Науково-практична конференція «Вагітність високого ризику: основні акушерські проблеми», що відбулася 13-14 жовтня, включала в себе сесію, присвячену темі «Дбаємо про майбутнє держави. Що мають врахувати гінекологи, репродуктологи та педіатри для народження здорових малюків», у рамках якої провідні експерти галузі торкнулися важливої теми – збереження репродуктивного здоров'я та профілактики ускладнень вагітності.

**Ключові слова:** прегравідарна підготовка, епігенетика, фолатний обмін, фолієва кислота, таргетна медицина, вітаміни для вагітних.



Завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, секретар ВГО «Асоціація гінекологів-ендокринологів України», доктор медичних наук, професор **Наталія Юрївна Педаченко** у доповіді «Прегравідарна підготовка та епігенетика в контексті фетального програмування» розглянула важливість прегравідарної підготовки з огляду на концепцію фетального програмування.

Доктрина фетального програмування виникла з гіпотези походження плода британського епідеміолога Девіда Баркера, відповідно до якої недостатнє харчування матері під час вагітності спричиняє неправильний розвиток плода, який, у свою чергу, викликає схильність до певних захворювань у дорослому віці.

Сучасна концепція фетального програмування полягає в тому, що несприятливі умови внутрішньоутробного розвитку можуть призвести до виникнення хронічних захворювань у дорослому віці. Низька вага при народженні пов'язана з підвищеним ризиком метаболічних розладів, таких як ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, серцево-судинні захворювання. Спікер зазначила, що причиною цих порушень є недостатнє або неправильне харчування жінки під час вагітності, тому саме на етапі прегравідарної підготовки важливо скоригувати її раціон та наявні метаболічні порушення.

Сучасна прегравідарна підготовка має важливе епігенетичне значення, оскільки знижує ризик народження дітей із фолат-залежними вродженими вадами розвитку та частоту деяких акушерських ускладнень (Жабченко І.А., 2019).

Епігенетика вивчає зміни в експресії генів, зумовлені факторами зовнішнього середовища, а не безпосередньо мутаціями в ДНК. Одним із ключових епігенетичних механізмів є метилювання ДНК – приєднання метильних груп до цитозину, що пригнічує транскрипцію генів.

Донором метильних груп слугує S-аденозилметіонін, синтез якого залежить від фолатів. Дефіцит фолієвої кислоти порушує процеси метилювання та експресії генів, відповідальних за розвиток плода. Нестача фолатів асоціюється з вищим ризиком вроджених вад нервової трубки, порушеннями розвитку мозку та іншими негативними наслідками для здоров'я. Отже, прегравідарний прийом фолієвої кислоти (особливо її активної форми – 5-метилтетрагідрофолату) сприяє оптимальному метилюванню ДНК і дозволяє «запрограмувати» нормальний розвиток майбутньої дитини. Крім фолатів для метилювання необхідні вітаміни B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, бетаїн, холін.

Епігенетичні механізми також «запам'ятовують» несприятливі умови внутрішньоутробного розвитку і можуть проявлятися хворобами в майбутньому. Наприклад, «метаболічне програмування» веде до ожиріння, цукрового діабету, судинних патологій. Тому раціональна прегравідарна підготовка має важливе значення для профілактики захворювань не лише у плода, а й у подальшому в дорослої людини.

З метою забезпечення нормального перебігу вагітності рекомендовано включити до складу прегравідарної підготовки прийом вітамінно-мінерального комплексу, який містить оптимальну комбінацію фолату (у формі метафоліну і фолієвої кислоти) та холіну, а також вітамінів і мінералів, що є ключовими нутрієнтами для здоров'я матері та нормального розвитку плода.

Холін являє собою біоорганічну вітаміноподібну сполуку (B4), яка є компонентом фосфоліпідів клітинних мембран, у тому числі мієлінової оболонки нервових волокон (сфінгомієлін), нейромедіатора ацетилхоліну. Як основний компонент клітинних мембран, холін відіграє важливу роль у життєвих процесах, у тому числі поділу клітин і росту тканин та плаценти, разом із фолатами сприяє зниженню рівня гомоцистеїну, а також зменшенню ризику вроджених вад розвитку, зокрема дефектів нервової трубки, і загалом впливає на формування нервової системи плода. Також холін сприяє розвитку когнітивних функцій у майбутньої дитини.

Сучасні дані повідомляють, що концентрації холіну у тканинах плода порівняно з його рівнем у крові матері значно вищі. Важливо також зазначити, що плід не може самостійно виробляти холін. Тому Європейське агентство з безпеки продуктів харчування (EFSA) рекомендує приймати 480 мг холіну щодня під час вагітності.



Доцент кафедри акушерства, гінекології, онкогінекології та ендоскопії Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, кандидат медичних наук **Ганна Вадимівна Сторчак** представила доповідь «Сучасні акценти в профілактиці акушерських ускладнень», у якій висвітлила сучасні підходи до профілактики акушерських ускладнень із позиції таргетної медицини майбутнього.

Профілактика акушерських ускладнень починається на первинному етапі менеджменту вагітної жінки – етапі прегравідарної підготовки, який має розроблятися індивідуально для кожної пацієнтки з урахуванням переважаючих факторів ризику. Із цією метою пропонується використовувати спеціальні калькулятори для прогнозування ризику прееклампсії, передчасних пологів та інших акушерських ускладнень.

У контексті прегравідарної підготовки на особливу увагу заслугове таргетна медицина, яка передбачає індивідуальний підхід до кожного пацієнта на основі генетичних і біохімічних особливостей організму. Це дозволяє проводити найбільш ефективну профілактику та терапію, враховуючи конкретні механізми розвитку захворювань, мінімізувати індивідуальні ризики ускладнень та покращити перинатальні результати. Таргетна профілактика акушерських ускладнень спрямована на запобігання прееклампсії, затримці росту плода, передчасним пологам, тромбозам, кровотечам, інфікуванню плода.

Таргетна профілактика фолат-асоційованої акушерської патології, як приклад реалізації принципів медицини майбутнього в акушерстві, враховує індивідуальні особливості фолатного обміну в кожній конкретній жінки. Адже фолати беруть участь у процесах метилювання ДНК, що є критично важливим для розвитку плода. Результати численних досліджень повідомляють, що порушення фолатного обміну має пряму асоціацію з патологією вагітності (Chango A., 2015; Sharpe R.M., 2018).

Найбільш поширеними ускладненнями в рамках порушень фолатного обміну є хромосомні аномалії, фолат-залежні вроджені вади розвитку або метаболічні розлади у плода, плацентарна дисфункція тощо (Williams P.J., 2011; Geng Y., 2015). Тобто метилювання ДНК забезпечує ключові механізми епігенетичного програмування фертильності та здоров'я майбутньої дитини через вплив на ово-/сперматогенез, клітинне/тканинне диференціювання, органогенез ембріона, розвиток та функцію плаценти, метаболічну та функціональну адаптацію плода до умов розвитку.

Враховуючи ці дані, можна констатувати, що для нормального перебігу процесу метилювання необхідне постійне надходження метильних груп, особливо під час вагітності (Altic L., 2016; Rotondo J.C., 2021). Крім того, загальновідомим є той факт, що дефіцит фолатів та порушення фолатного обміну супроводжуються гіпергомоцистеїнемією – негативним фактором перебігу вагітності, який асоціюється з ризиками як для жінки, так і для плода.

При обговоренні фолат-асоційованої акушерської патології важливо також наголосити, що не всі фолати однаково засвоюються. Було проведено дослідження, яке показало, що звичайна фолієва кислота погано засвоюється в кожній другій жінки через генетичні поліморфізми ферментів фолатного циклу.

Метафолін, активна форма фолієвої кислоти, засвоюється без участі таких ферментів. Відомі певні патологічні умови, які можуть призводити до порушень засвоєння фолатів, а саме: псевдометилювання фолатного синдрому, аутоімунна дисфункція фолатного рецептора, а також захворювання шлунково-кишкового тракту (Desai A., 2016; Cornet D., 2019; Menezo Y., 2022). Окрім того, наявні дані про те, що прийом високих доз фолієвої кислоти може призводити до накопичення її неметилюваних форм у сироватці крові й, як наслідок, спричинити розвиток псевдо-метилювання фолатного синдрому (Christensen K.E., 2015; Cornet D., 2019).

Результати іншого дослідження оцінювали наявність асоціації між рівнями фолатів та вітаміну B<sub>12</sub> у крові вагітних жінок та розвитком аутизму у їхніх дітей (n=1257). Згідно з отриманими даними, високий рівень фолатів у плазмі (>60,3 нмоль/л) і високий рівень вітаміну B<sub>12</sub> (>536, 8 пмоль/л) підвищували ризик аутизму у 2,5 раза порівняно із жінками, у яких ці показники були в нормі.

Відповідно до сучасних даних, важливим моментом при застосуванні фолієвої кислоти є доза. Результати метааналізу групи дослідників щодо вивчення гомоцистеїну продемонстрували, що підвищення дози фолієвої кислоти до нефізіологічних рівнів 2 мг і 5 мг не підвищувало ефективність терапії (Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration, 2005). Додавання до схеми вітаміну B<sub>12</sub> збільшує ефект на 7%. Доза фолієвої кислоти 200 мкг дозволяє досягти 60% від максимального ефекту зниження рівня гомоцистеїну, а доза 400 мкг забезпечує 90% ефекту.



Про важливість перших 1000 днів життя дитини та роль харчування і мікронутрієнтів у цей період доповіла декан педіатричного факультету Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, голова правління ГС «Українська академія педіатричних спеціальностей», доктор медичних наук, професор **Марина Євгенівна Маменко**.

Перші 1000 днів від запліднення до 2 років – час найактивнішого росту і розвитку, коли формується здоров'я людини на все життя. Саме харчування створює сприятливі умови для розгортання генетичного потенціалу дитини. Відповідно до сучасної доктрини нутритивного програмування, характер харчування в перші 1000 днів впливає на обмін речовин, розвиток органів і систем, натомість як дефіцит поживних речовин у цей період може спричинити метаболічні розлади, ендокринні захворювання, порушення імунітету та когнітивного розвитку.

Особливо вразливою до нестачі мікронутрієнтів є нервова система дитини. У перші 2 роки відбувається активний розвиток мозку, тому дефіцит таких речовин, як фолати, вітамін D, залізо, йод, омега-3-поліненасичені жирні кислоти, може спричинити незворотні наслідки. Таким чином, важливо забезпечити жінок під час вагітності та грудного вигодовування повноцінним харчуванням і вітамінно-мінеральними комплексами. Адже через плаценту та грудне молоко дитині передаються всі необхідні поживні речовини. Окрім того, загальновідомо, що потреба вагітних у мікронутрієнтах значно зростає і не може бути покрита лише за рахунок їжі. Наголошено на необхідності індивідуальної профілактики та корекції дефіциту мікронутрієнтів за допомогою застосування монопрепаратів або мультикомпонентних комплексів у пацієнтів груп високого ризику, до яких також включено вагітних.

Відповідно до сучасних рекомендацій, омега-3-поліненасичені жирні кислоти (омега-3-ПНЖК) визнаються як важливі мікронутрієнти, які грають ключову роль у забезпеченні оптимального здоров'я. Зокрема, дослідження підтверджують їхню користь для вагітних жінок. Омега-3-ПНЖК, зокрема докозагексаєнова кислота (DHA), має здатність накопичуватися в мозку під час перинатального розвитку кори та її дозрівання.

Результати нещодавнього когортного дослідження виявили, що більш високі середньодобові рівні DHA в сироватці крові протягом перших 28 постнатальних днів були пов'язані з менш тяжкою ретинопатією недоношених навіть після поправки на відомі фактори ризику, але лише у немовлят із достатньо високим рівнем арахідонової кислоти (Hellström A., 2021). L.K. Rogers et al. (2013) у своєму дослідженні продемонстрували клінічні ефекти саплементатії DHA на розвиток головного мозку. Відповідно до отриманих даних, діти, які народилися від матерів, що вживали DHA під час вагітності, мали кращу оцінку за шкалою Апгар при народженні, кращий розвиток здібностей концентрувати погляд (4 міс) та увагу (4 та 9 міс), а також кращі показники імунітету.

Забезпечення оптимального вітамінно-мінерального статусу матері й дитини у перші 1000 днів має вирішальне значення для здоров'я та розумового розвитку малюка. Раціональне харчування і суплементатія дозволяють реалізувати генетичний потенціал дитини та закласти базу для довгого і повноцінного життя. У цьому допомагає застосування комплексу вітамінів і мінералів для вагітних, що містить оптимальні дози фолієвої кислоти та її активної форми – метафоліну, а також холіну, який діє синергічно разом із фолатами і сприяє здоровому розвитку дитини.

Підготувала **Анна Хиць**

# femibion®

Допоможи дитині  
РОЗПОЧАТИ ЖИТТЯ\*



\* Мається на увазі можливість вибору дієтичних добавок Фемібіон 1 та Фемібіон 2 при плануванні вагітності, під час вагітності та в період лактації, в якості додаткового джерела фолатів, вітамінів та мінералів, необхідних для нормального розвитку дитини.

Дієтична добавка Фемібіон® 1 / Femibion® 1, не є лікарським засобом. Інгредієнти: холіну бітарат, наповнювач: мікрокристалічна целюлоза, L-аскорбат кальцію, повністю гідрогенізована соєва олія, бісгліцинат заліза, глазуруючий агент: гідроксипропілметилцелюлоза, наповнювач: тривимірна натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, барвник: кальцію карбонат, мальтодекстрин, глазуруючі агенти: полівініловий спирт, поліетиленгліколь, тальк і гідроксипропілцелюлоза, нікотинамід, кислота: лимонна кислота, антиспіваючі агенти: магнієві солі жирних кислот, жирні кислоти та дикальційфосфат, DL-альфа-токоферилацетат, кальцій-D-пантотенат, модифікований крохмаль, піридоксину гідрохлорид, сахароза, тіаміну мононотрат, рибофлавін, крохмаль, кальцій-L-метилфолат (Метафолін®/Metafolin®), фолієва кислота, калій йодид, D-біотин, селенат натрію, холекальциферол, ціанкобаламін. Дієтична добавка Фемібіон® 2 / Femibion® 2, не є лікарським засобом. Інгредієнти (таблетки): наповнювач: мікрокристалічна целюлоза, оксид магнію, L-аскорбат кальцію, бісгліцинат заліза, глазуруючий агент: гідроксипропілметилцелюлоза, барвник: кальцію карбонат, мальтодекстрин, нікотинамід, наповнювач: тривимірна натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, кислота: лимонна кислота, глазуруючі агенти: полівініловий спирт, поліетиленгліколь, гідроксипропілцелюлоза і тальк, оксид цинку, DL-альфа-токоферилацетат, кальцій-D-пантотенат, антиспіваючі агенти: магнієві солі жирних кислот, жирні кислоти та дикальційфосфат, модифікований крохмаль, піридоксину гідрохлорид, сахароза, тіаміну мононотрат, рибофлавін, крохмаль, кальцій-L-метилфолат (Метафолін®/Metafolin®), фолієва кислота, калій йодид, D-біотин, холекальциферол, ціанкобаламін. Інгредієнти (капсули): концентрований риб'ячий жир, збагачений ДГК, риб'ячий желатин; ущільнювач: гліцерин, сафлорова олія, загущувач: моно- та дигліцериди жирних кислот, DL-альфа-токоферилацетат, лютеїн, антиоксидант: екстракт, збагачений токоферолом, емульгатор: лецитин. Виробник: Пі енд Джі Хелс Острія Г мбХ енд Ко. ОГ Хосслгассе 20, 9800 Шпітталль ан дер Драу, Австрія для Пі енд Джі Хелс Джермані Г мбХ, Зульцбахер Штрассе 40, 65824 Швальбах ам Таунус, Німеччина.

Реклама дієтичних добавок. Не є лікарським засобом.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Редді'с Лабораторіз» Столицне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173.  
FEM-25.09.2023-RX-2. 8.1

Dr.Reddy's 