

ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ:

ИЗВЕСТНЫЕ ФАКТЫ И ДОКАЗАТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Адекватное поступление микронутриентов в организм беременной женщины или женщины, планирующей беременность, является обязательным условием нормального течения беременности и развития плода. Ряд авторов показал эффективность витаминно-минеральных комплексов в снижении риска осложнений беременности, пороков развития плода и неблагоприятных отдаленных последствий для его здоровья. В данной статье представлен обзор последних данных, касающихся роли важнейших витаминов и минералов в профилактике пороков развития плода и осложнений беременности. Подробно разобраны последствия витаминного и минерального дефицита во время беременности и пути их восполнения. Помимо широко известных данных, также отмечено значение эпигенетических изменений в фетальном программировании, лежащем в основе развития многих заболеваний во взрослом возрасте, а также определяющем состояние здоровья не только ребенка, но и его потомства.

Ключевые слова: беременность, витаминodefицит, витаминно-минеральный комплекс.

K.T. MUMINOVA

VITAMIN MINERAL COMPLEXES AND PREGNANCY: WELL-KNOWN FACTS AND EVIDENCE-BASED DATA

Academician Kulakov Scientific Obstetrics, Gynecology and Perinatology Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Adequate micronutrient intake during pregnancy or periconceptional period is essential for physiological ongoing pregnancy and normal fetal development. Number of authors reported efficacy of vitamin mineral complexes in reducing the risks of pregnancy complications, fetal malformations and adverse long-term outcomes. This manuscript represents a detailed review of the latest data on the role of micronutrients in prophylaxis of fetal congenital abnormalities and pregnancy complications. Moreover, outcomes of micronutrient deficiency and the way of its replacement described, as well as the significance of epigenetic changes in fetal programming underlying a variety of adulthood diseases and determining child's and its offspring's wellbeing.

Keywords: pregnancy, vitamin deficiency, vitamin mineral complex.

Рождение здорового ребенка всегда являлось приоритетной задачей акушерства и перинатологии. В эпоху непрекращающихся открытий и крупномасштабных исследований в области медицины становится все более реальным предупреждение осложнений беременности и пороков развития плода.

Накапливающийся пул знаний подтверждает необходимость поддержания баланса витаминов и минералов в организме беременной или готовящейся к зачатию женщины. Необходимо малое количество микронутриентов для поддержания, по сути, метаболической активности целого организма, включая клеточные сигнальные пути, пролиферацию, миграцию, дифференцировку и апоптоз, что регулирует рост, функции и гомеостаз. Эти фундаментальные биологические процессы дают возможность плоду развиваться на самых ранних этапах его жизни, с тем чтобы в последующем родиться здоровым. Витамины и минералы участвуют во взаимодействии между матерью, плацентой и плодом и способствуют нормальному развитию беременности.

Неадекватное поступление витаминов и микроэлементов ассоциировано со снижением вероятности зачатия, осложнениями беременности, нарушением развития и роста плода, что может привести к потере беременности, преждевременным родам, рождению детей с малыми

размерами к сроку гестации и врожденными пороками развития и отдаленным метаболическим нарушениям.

Здоровье будущей мамы и ее ребенка зависит от множества факторов: профессии, соматического анамнеза, условий окружающей среды и, конечно, питания. Учитывая то, что алиментарный фактор относится к модифицируемым, беременной необходимо соблюдать диету, чтобы обеспечить правильное развитие плода. Более того, питание будущей матери оказывает влияние на здоровье и качество жизни ее будущего ребенка. Эта идея впервые прозвучала в теории фетального программирования, предложенной английским ученым David Barker в 1999 г., которая в настоящее время находит все больше сторонников в научном мире [1]. Автор полагал, что предрасположенность человека к определенным заболеваниям является следствием воздействия различных условий окружающей среды на организм его матери на ранних и ответственных этапах формирования эмбриона/плода путем изменения его эпигенетики [2]. Эпигенетические изменения участвуют в регуляции экспрессии генов, однако нуклеотидная последовательность генома при этом не меняется. Механизмы эпигенетических изменений включают в себя метилирование ДНК, модификацию гистонов, длинные некодирующие РНК и микроРНК. Эпигеном плода подвержен изменениям на ранних ста-

диях развития. Таким образом, некие внешние причинные факторы приводят к изменению экспрессии генов, отвечающих за метаболические функции организма, не затрагивая последовательность ДНК. Важно отметить, что фетальное программирование может наследоваться в следующих поколениях [3]. Именно поэтому будущей маме так важно тщательно следить за своим питанием, поскольку отдаленные последствия недостаточного поступления витаминов и минералов к организму плода могут привести к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, сниженной толерантности к глюкозе, эндокринным нарушениям и пищеварительным расстройствам у потомства.

Тенденция к витаминodefициту среди беременных женщин сохраняется повсеместно во всем мире. Во время беременности повышаются энергозатраты материнского организма, а следовательно, и потребность в микронутриентах. Так, распространенность железодефицита во всем мире составляет 15–20%, витамина А – 15% в странах с низким доходом, йода – 17–40% (в зависимости от страны проживания) [4].

Согласно рекомендациям Минздрава, витаминотерапию проводят при:

- периконцепционной профилактике;
- нормальном течении беременности;
- преждевременном прерывании беременности;
- преэклампсии;
- заболеваниях сердечно-сосудистой системы у беременных;
- воспалительных заболеваниях почек у беременных;
- физиологическом послеродовом периоде.

Существует множество биологических добавок и лекарственных средств, выпускаемых в различных формах (таблетки, капсулы, драже, саше и т. д.) и представляющих собой либо отдельные витамины и микроэлементы, либо их комбинации. Они предназначены для всех, кто не получает достаточное количество витаминов и минералов из пищи.

Многие исследователи подчеркивают важность назначения поливитаминов и минеральных комплексов беременным для поддержания нормального развития беременности и плода [5]. В крупном обзоре 2015 г., посвященном приему микронутриентов во время беременности, авторы заявляют о снижении риска рождения маловесных детей и детей, малых к сроку гестации, а также невынашивания беременности и антенатальной гибели плода [6].

ВИТАМИНЫ

Витамин В9 (фолиевая кислота)

Наибольшее внимание из всех микронутриентов уделяется **фолиевой кислоте (витамин В9)**.

Фолаты участвуют в синтезе аминокислот, нуклеиновых кислот, эссенциальных фосфолипидов, нейротрансмиттеров (серотонин, мелатонин, дофамин).

Нарушение процессов синтеза и метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты в первую очередь отра-

жается на быстропролиферирующих клетках. Наиболее чувствительны к негативному влиянию фолатдефицита эмбриональные клетки. Расстройство работы генома эмбриональных клеток во время их деления и дифференцировки приводит к нарушению эмбриогенеза и формированию пороков развития у плода.

Фолиевая кислота расходуется не только на формирование тканей плода. Участвуя в синтезе ДНК, этот витамин является жизненно необходимым в обновлении и регенерации клеток тканей организма матери. Фолиевая кислота играет важную роль в формировании ткани плаценты и новых кровеносных сосудов в матке. Поэтому недостаток фолиевой кислоты в период беременности может привести к ее преждевременному прерыванию [7]. Как уже указывалось, прием фолиевой кислоты также снижает частоту рождения маловесных детей [8]. Известно, что дети с малыми размерами к сроку гестации находятся в группе риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в будущем, таких как инсульты, артериальная гипертензия и инсулин-независимый сахарный диабет [1].

Дефицит фолиевой кислоты может проявиться через 1–4 нед. в зависимости от особенностей питания и состояния организма. Ранние симптомы нехватки витамина В9 – это утомляемость, раздражительность, расстройства сна и потеря аппетита.

Экспериментальными данными показано, что прием фолиевой кислоты некоторое время перед зачатием и в течение беременности снижает риск появления дефектов нервной трубки у новорожденных на 50–80%

Выраженный дефицит витамина В9 приводит к развитию мегалобластной анемии. Стимулируя лейкоцитарный росток, фолиевая кислота также опосредованно влияет на иммунитет.

Уникальной является роль фолиевой кислоты в снижении частоты дефектов нервной трубки плода [8]. Фолиевая кислота участвует в синтезе ДНК и делении клеток, она абсолютно необходима для нормального развития нервной системы эмбриона. Экспериментальными данными показано, что прием фолиевой кислоты некоторое время перед зачатием и в течение беременности снижает риск появления дефектов нервной трубки у новорожденных на 50–80% [9], а также частоту врожденных пороков сердца, челюстно-лицевой области («волчья пасть»), anomalies мочеполовой системы и конечностей [10].

Поскольку зачатки нервной системы закладываются очень рано, в период от 15 до 28 дней после наступления беременности, принимать фолиевую кислоту рекомендуют еще до зачатия. Среднесуточная доза для беременных составляет 400–800 мкг. Однако при полиморфизме генов фолатного цикла, в частности при полиморфизме гена фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) [11], эта доза может быть увеличена, что будет описано ниже. Более того, согласно рекомендациям Королевского

общества акушеров и гинекологов (RCOG), следует увеличить дозу фолиевой кислоты среди пар, у родственников которых имеются пороки развития нервной трубки, у которых в предыдущей беременности диагностировали указанные пороки у плода, а также у женщин с ожирением.

Недавний крупный обзор показал, что при приеме витаминно-минеральных комплексов, содержащих фолиевую кислоту, железо и йод, снижается риск антенатальной гибели плода [12]. Кроме того, прием фолиевой кислоты и витамина В12 повышает частоту живорожденных после ВРТ [13], снижает риск потери беременности [14] и врожденных пороков сердца у плода [15].

Дефицит фолиевой кислоты приводит к снижению уровня метилирования ДНК, одного из основных механизмов эпигенетики [16]. Фолиевая кислота, витамины В6, В12, В2 и холин – необходимые участники цикла одноуглеродного метаболизма, в котором образуются доноры метильных групп [17]. Этот факт становится еще более значимым в контексте теории фетального программирования. Таким образом, витамин В9 – это основной участник процесса метилирования ДНК плода, который наследует свои индивидуальные паттерны метилирования, обеспечивающие функционирование клеточного генома, регуляцию онтогенеза и клеточную дифференцировку в зависимости от условий питания матери.

Недостаток микронутриентов, вовлеченных в цикл одноуглеродного метаболизма, включая фолиевую кислоту, витамин В6 и В12, может быть одной из причин нарушенного гаметогенеза, оплодотворения и развития эмбриона еще до имплантации, процессов, связанных с повышенным системным и фолликулярным уровнем гомоцистеина [18]. Более того, возможно негативное влияние на метилирование ДНК и гистонов ооцита (и сперматозоида партнера) с отдаленными последствиями [19].

Учитывая высокую распространенность токсикоза на ранних сроках беременности, необходимо помнить о том, что пиридоксин уменьшает симптомы тошноты и в меньшей степени рвоты. Для плода же витамин В6 начинает играть важную роль начиная с 8-й недели беременности

Имеются данные о связи нехватки витаминов и минералов у матери и развитием расстройств аутистического спектра у ее потомства, хотя нет конкретных данных и рекомендаций на этот счет [20]. Крупное проспективное исследование популяции женщин в Норвегии показало снижение частоты данных расстройств у детей, рожденных от матерей, принимавших фолиевую кислоту в первом триместре беременности [21].

Учитывая крайне важную роль дефицита фолатов в репродукции, формировании здорового плода, профилактике гестационных осложнений, влияющих впоследствии на качество жизни женщины, Рабочая группа меж-

дународной федерации гинекологов и акушеров (FIGO) рекомендовала всем женщинам, планирующим беременность, дополнительный прием фолиевой кислоты на протяжении как минимум 30 дней до зачатия и всего I триместра беременности.

Витамин В6 (пиридоксин)

Является водорастворимым витамином, потребность в котором во время беременности возрастает на 30%. Витамин В6 активирует различные пути метаболизма аминокислот, включая синтез нейротрансмиттеров (серотонин, норадреналин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)), а также синтез гема, поскольку входит в состав гемоглобина [22]. Таким образом, витамин В6 регулирует процессы торможения в нервной системе, а значит, уменьшает раздражительность и агрессивность. Дефицит витамина В6 проявляется симптомами дисфункции нервной системы, такими как нервозность, депрессия, периферическая нейропатия и судороги, спазмами в мышцах ног, а также возможным развитием микроцитарной анемии [22, 23]. Пиридоксин способствует лучшему усвоению магния. Кроме того, этот витамин активизирует процесс усвоения белков и жиров.

Учитывая высокую распространенность токсикоза на ранних сроках беременности, необходимо помнить о том, что пиридоксин уменьшает симптомы тошноты и в меньшей степени рвоты [24].

Для плода же витамин В6 начинает играть важную роль начиная с 8-й недели беременности. Пиридоксин необходим во время формирования центральной нервной системы плода. Имелись данные о снижении частоты некоторых пороков развития плода (расщелина верхней губы и неба, врожденные пороки сердца) при дополнительном приеме витамина В6 во время беременности [25, 26]. Однако в недавнем крупном обзоре, посвященном витамину В6 во время беременности, эти данные не подтвердились. В то же время было показано, что прием этого микронутриента снижает риск развития кариеса у беременных [27]. Учитывая данные о взаимосвязи между преждевременными родами и воспалением периодонта, следует по-новому взглянуть на состояние ротовой полости у беременных.

Витамин В12 (цианобаламин)

Витамин В12 участвует в образовании эритроцитов, нервной регуляции и синтезе ДНК.

При применении витаминно-минеральных комплексов, содержащих витамин В12, отмечалось снижение частоты гипертензивных расстройств во время беременности. Особенно это важно в предупреждении риска развития преэклампсии. Сочетанный прием аспирина и микронутриентов с витамином В12 потенцировал этот эффект [28].

Витамин В12 играет большую роль в процессах овуляции, поэтому необходим для наступления беременности. Недостаток этого вещества может привести либо к отсутствию овуляции, либо к прекращению развития оплодотворенной яйцеклетки, что ведет к выкидышу на ранней

стадии беременности. Есть данные, что терапия витамином В12 во многих случаях увеличивает вероятность успешного зачатия.

Витамин В12 является важным участником метаболизма фолатов, поэтому при его недостатке также отмечается повышенный риск дефектов нервной трубки [29].

Как оказалось, недостаток фолиевой кислоты и витамина В12 закономерно приводит к увеличению уровня гомоцистеина, что имеет отдаленные последствия для интеллектуального развития детей: у них наблюдаются худшие показатели языковых навыков и визуально-пространственных представлений [30].

Витамин РР (никотинамид)

Никотинамид, водорастворимая форма витамина В3, участвует в более чем 200 ферментативных реакциях в организме, включая образование АТФ, поскольку является неотъемлемой частью никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) и НАДФ*Н. Особенно чувствительна к недостатку данного витамина кожа, что нашло свое отражение в применении никотинамида в лечении различных заболеваний кожи, включая пеллагру, атопический дерматит и немеланомный рак кожи. Более того, при приеме никотинамида отмечено уменьшение пигментации, количества морщин и снижение иммуносупрессии, вызванной воздействием ультрафиолетовых лучей [31]. Никотинамид также обладает нейропротективным и антиоксидантным действием [32].

Витамин Н (биотин, витамин В7)

Биотин способен производиться кишечной микрофлорой, но этого недостаточно для обеспечения потребности организма в витамине Н. В среднем дневная норма потребления биотина – 30–100 мкг. Суточная потребность в биотине у беременных и кормящих женщин увеличивается на 20 мкг. Потребность в биотине также возрастает при длительном лечении антибиотиками, которые подавляют кишечную микрофлору, продуцирующую биотин.

Биотин улучшает функциональное состояние нервной системы и желудочно-кишечного тракта, играет важную роль в углеводном обмене, участвуя в синтезе глюкокиназы и взаимодействуя с инсулином, что, в свою очередь, способствует утилизации глюкозы клетками. Также участвует в синтезе гликогенов, накапливаемых в печени и мышцах углеводов, и в глюконеогенезе, в котором 16 из 22 аминокислот являются субстратом для синтеза глюкозы. Кроме того, он участвует в метаболизме жирных кислот. В организме при нехватке биотина повышается уровень глюкозы и холестерина в крови. Незаменим во множестве метаболических реакций, в которых также участвуют фолиевая и пантотеновая кислоты и витамин В12.

Наиболее распространено применение биотина в косметологии. Витамин В7 содержит серу, которая играет важную роль в здоровье волос, ногтей и кожи. Явными признаками дефицита витамина Н являются выпадение волос, появление перхоти, излишне жирная или чрезмерно сухая кожа.

Фолиевая кислота, витамины группы В и цикл одноуглеродного метаболизма

Эпигенетика стала центральной темой биологических исследований, посвященных раннему развитию и различным заболеваниям. Эпигенетические изменения можно охарактеризовать как наследуемые изменения в экспрессии генов без изменения последовательности ДНК. В отличие от генетических изменений химические модификации ДНК и хроматина являются динамическими и наблюдаются в течение всей жизни человека. В то же время они подвержены точной и координированной регуляции на определенных этапах развития.

Факторы окружающей среды, такие как питание отца и матери, могут влиять на эпигенетическую регуляцию экспрессии генов, оказывая воздействие на эмбриогенез и дальнейшее развитие, что приводит к формированию предрасположенности к хроническим заболеваниям. Сформировалось даже направление исследований под названием «нутритивная эпигеномика».

Основные механизмы эпигенетики включают метилирование ДНК и гистонов, которые лежат в основе регуляции экспрессии генов и стабильности генома.

Цикл одноуглеродного метаболизма происходит в цитоплазме, митохондриях и ядре клетки. Его основная функция заключается в продукции и переносе одноуглеродных остатков для синтеза пуринов, тримидилата и реметилирования гомоцистеина.

Фолиевая кислота в виде полиглутаматов поступает в организм с пищей и затем гидролизуется до моноглутаматов, образуя 5-метил-тетрагидрофолат под воздействием фермента МТГФР. 5-метилтетрагидрофолат поступает в клетки организма и участвует в биологических процессах: циклах клеточной репликации и метилирования.

Цикл метилирования включает трансформацию аминокислоты метионин, поступающей в организм с продуктами животного происхождения (мясом, молоком и яйцами), в S-аденозилметионин и затем в гомоцистеин. S-аденозилметионин (SAM) – донор метила для всех клеточных метилтрансфераз, метилирующих различные субстраты (дезоксирибонуклеиновая кислота, РНК и гистоны). После отдачи метильной группы SAM конвертируется в S-аденозил гомоцистеин, SAH, который в последующем гидролизуется до гомоцистеина.

SAM является сильным ингибитором МТГФР и направляет цикл в сторону синтеза ДНК. Таким образом, низкая концентрация SAM приводит к реметилированию гомоцистеина до метионина, а затем к образованию SAM.

Часть гомоцистеина метаболизируется при участии V_6 -зависимого фермента цистатионинсинтазы и выводится почками, а часть повторно метилируется и превращается в метионин, что ведет к возобновлению клеточного цикла метилирования. Метилирование гомоцистеина происходит за счет метильных групп поступившего в клетки моноглутамата 5-метилтетрагидрофолата, которые транспортируются с помощью В12-зависимого фермента метионинсинтазы. Таким образом, фолаты обеспечивают постоянное снабжение метильными группами циклы метилирования.

После участия в цикле метилирования 5-метилтетрагидрофолат вновь превращается в полиглутаматы фолиевой кислоты. Полиглутаматы участвуют в другом, не менее важном процессе обмена веществ: обеспечивают цикл синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты и клеточную репликацию.

Избыток накапливающегося в организме гомоцистеина под воздействием фолиевой кислоты и цианокобаламина (витамина В12) подвергается обратному метилированию с образованием метионина или под воздействием пиридоксина (витамина В6) необратимо превращается в следующие продукты обмена – цистеин и глутатион.

Реметилирование гомоцистеина до метионина осуществляется двумя путями: фолатзависимым и бетаинзависимым. В фолатзависимом пути в качестве донора метильной группы, необходимой для превращения гомоцистеина в метионин, используется 5-метилтетрагидрофолат-активная форма фолиевой кислоты. Катализирует данную реакцию фермент метионинсинтаза, а коферментом при этом выступает витамин В12 [33–35]. Для превращения избытка гомоцистеина в метионин необходимы высокие концентрации активной формы фолиевой кислоты (5-метилтетрагидрофолата). Основным ферментом, обеспечивающим превращение фолиевой кислоты в ее активную форму, – 5,10-МТГФР. Снижение активности этого фермента – одна из основных причин накопления гомоцистеина в организме. Для превращения гомоцистеина в цистеин путем реакции транссульфирования необходим фермент цистатионинсинтаза, кофактором которого служит витамин В6 (пиридоксальфосфат). В качестве основных источников указанных витаминов-кофакторов выступают пищевые продукты [36–38].

Гомоцистеин – метаболит, оказывающий одновременно атеросклеротическое и тромбоваскулярное действие. Он накапливается внутри клеток в повышенных количествах и поступает во внеклеточное пространство, а затем в кровь. Развивается гипергомоцистеинемия. Повышенные концентрации гомоцистеина цитотоксичны, и основным местом повреждающего действия бывает внутренняя стенка артерий – интима, покрытая эндотелием. Гомоцистеин повреждает стенки сосудов, образуются разрывы эндотелия. На поврежденную поверхность осаждаются холестерин и кальций, образуя атеросклеротическую бляшку, что способствует повышенному тромбообразованию. Присутствие гомоцистеина в крови в современной мировой литературе называют не иначе как независимым фактором риска тромбоваскулярной болезни, если уровень циркулирующего в крови гомоцистеина превышает 8–10 мкмоль/л [39–41]. Процесс имплантации, инвазии трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступенчатым тонким механизмом эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной регуляцией, который объективно нарушается, в т. ч. и при патологическом повышении прокоагулянтных свойств крови – при тенденции к тромбообразованию. Нарушение плацентарной функции при этом возникает в результате микротромбозов в межвор-

синчатом пространстве и сосудах плаценты и сопутствующего тромбофилии дисбаланса между тромбоксаном А₂ и простаглицлином, приводящим к спазму спиральных артерий и резкому повышению резистентности сосудистого русла матки.

Гипергомоцистеинемия может быть одной из причин развития генерализованной микроангиопатии во второй половине беременности, приводящей к привычной потере беременности, преэклампсии различной степени тяжести, хронической плацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода, задержки роста плода, отслойки плаценты и др. [42, 43]. Нередко тяжелое состояние беременной или дистресс плода приводят к досрочному родоразрешению.

Таким образом, гипергомоцистеинемия на поздних сроках беременности сопровождается высокой частотой перинатальной заболеваемости и смертности.

В связи со свободным переходом гомоцистеина через плаценту избыточное содержание гомоцистеина может обладать также тератогенным действием, привести к формированию анэнцефалии и spina bifida (развитие серьезных неврологических нарушений, приводящих к пожизненной инвалидности и преждевременной смерти).

По последним данным, прием витамина С отдельно или в составе витаминно-минеральных комплексов во время беременности снижает риск отслойки плаценты, преждевременного разрыва околоплодных оболочек, а также ассоциирован с увеличением гестационного срока во время родоразрешения

Концентрация фолатов в плазме и эритроцитах закономерно снижается, начиная с 18-й нед. гестации до 8-й нед. послеродового периода, параллельно отмечается такое же равномерное увеличение концентрации гомоцистеина [44].

При недостаточной активности МТГФР (генетически детерминированная гипергомоцистеинемия) отмечается неполноценный процесс трансформации фолиевой кислоты в активную форму 5-метилтетрагидрофолата. С этим связано фолатдефицитное состояние, приводящее к повышению уровня гомоцистеина, несмотря на прием фолиевой кислоты в стандартных дозах (400 мг/сут).

Метафолин – биологически активная форма, всасывается в кровь без участия ферментативных систем кишечника, в т. ч. фермента МТГФР. Метафолин непосредственно захватывается клетками и используется в обменных процессах – репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты и циклах метилирования. Применение активной формы фолатов в виде 5-метилтетрагидрофолата (метафолин) позволяет корректировать сниженную, генетически обусловленную ферментативную активность.

Дефицит фолатов может усугубить развитие анемии, поскольку для нормального эритропоэза необходимо

достаточное количество фолатов, витамина В12 и железа. Дефицит фолатов и/или витамина В12 приводит к нарушению деления кровяных клеток, что сопровождается развитием анемии. При мутации/полиморфизме генов ферментов фолатного цикла (МТГФР, метионинсинтазы, метионинсинтазы-редуктазы) прием синтетической фолиевой кислоты малоэффективен и зачастую микширует недостаточность витамина В12, с которой связана деятельность фермента метионинсинтазы, ответственного за перенос метильной группы фолатов в циклы метилирования. Наиболее серьезным последствием этого бывает повреждение метилирования миелина – белка, обеспечивающего проводимость нервных импульсов. Синтетические фолаты приводят к восстановлению нормального гемопоза и лечению анемии, но восстановление процессов метилирования не происходит. В результате происходят необратимое разрушение миелина и быстрое прогрессирование неврологической симптоматики: от депрессии к когнитивным расстройствам и болезни Альцгеймера.

Активность ферментов, участвующих в метилировании и деметилировании генома во время эпигенетического импринтинга, зависит от поступления и доступности фолатов, что подчеркивает значимость роли диеты матери в эпигенетическом программировании развития плода [45]. Полиморфизм генов, кодирующих ферменты фолатного цикла, ассоциирован с нарушением клеточного метаболизма и стабильности генома. Полиморфизмы МТГФР С677Т и А1298С, два наиболее изученных варианта гена, связаны с аутизмом, лейкемией и колоректальным раком [46].

Метионинсинтаза редуктаза, МТРР, участвует в реметилировании гомоцистеина до метионина. Аллель *MTRR* 66G ассоциирован с повышенным риском дефекта нервной трубки при недостаточном потреблении витамина В12 [46].

Витамины группы В, являясь коэнзимами во множестве клеточных реакций, играют важную роль в функционировании митохондрий. Тиамин (витамин В1) участвует в цикле трикарбоновых кислот, рибофлавин (витамин В2) – в дыхательной цепи. НАД⁺Н, синтезированный из витамина В3, необходим в цикле окислительного фосфорилирования. Пантотеновая кислота (витамин В5) и биотин (витамин В7) обеспечивают метаболизм глюкозы и окисление жирных кислот [47].

Витамин С (аскорбиновая кислота)

Витамин С считается одним из самых мощных антиоксидантов. Он участвует в регуляции восстановительных процессов, ускоряет обмен и усвоение фолиевой кислоты и железа, способствует укреплению иммунитета, обладает противовоспалительным, антиагрегантным и ангиопротекторным действием.

Стоит напомнить, что витамины С и Е участвуют в биосинтезе белков соединительной ткани, а именно коллагена и эластина – опорных компонентов хрящей, костей, стенок сосудов. Следовательно, витамин С препятствует возникновению растяжек на коже и варикозного расши-

рения вен – проблем, связанных с неполноценностью или недостатком коллагена.

По последним данным, прием витамина С отдельно или в составе витаминно-минеральных комплексов во время беременности снижает риск отслойки плаценты, преждевременного разрыва околоплодных оболочек, а также ассоциирован с увеличением гестационного срока во время родоразрешения [48]. Эти результаты отчасти, вероятно, связаны с ангиопротекторным действием витамина С, что выражается в предотвращении ломкости сосудов и укреплении сосудистой стенки.

Витамин Е (токоферол)

Витамин Е является жирорастворимым витамином, наиболее активной формой которого является альфа-токоферол. Он обладает во многом схожими свойствами с витамином С.

Антиоксидантное действие витамина Е защищает ткани и клетки от свободнорадикального окисления. Так, была показана его роль в профилактике атеросклероза. Кроме того витамин Е обладает противовоспалительным действием, вероятно, за счет которого отмечено снижение частоты бронхиальной астмы у потомства [49, 50].

Как и витамин С, токоферол участвует в синтезе коллагена и эластина, способствуя сохранению эластичности и упругости кожи. К тому же витамин Е обладает иммуномодулирующим действием.

Токоферол является не только антиоксидантом, но и антигипоксантом, что объясняется его способностью стабилизировать митохондриальную мембрану и экономить потребление кислорода клетками. Следует отметить, что из всех клеточных органелл митохондрии наиболее чувствительны к повреждению, т. к. в них содержится больше всего легко окисляющихся ненасыщенных липидов. Вследствие мембраностабилизирующего эффекта витамина Е в митохондриях увеличивается сопряженность окислительного фосфорилирования, образование АТФ и креатинфосфата. Важно также отметить, что витамин Е контролирует биосинтез убихинона – компонента дыхательной цепи и главного антиоксиданта митохондрий.

Дефицит витамина Е особенно опасен для доношенных детей. Нехватка этого вещества вызывает у них нарушения зрения и сопровождается гемолитической анемией. Риск возникновения этих заболеваний у доношенных детей при дефиците витамина Е также достаточно велик.

Витамин Е способствует васкуляризации плаценты предположительно за счет стимулирующего влияния на синтез ангиогенных факторов, таких как VEGF [51].

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ

Железо

Железо входит в состав гемоглобина, белка-переносчика кислорода в тканях. Во время беременности за счет увеличения объема циркулирующей крови развивается физиологическая гемодилюция, вследствие чего увеличивается число эритроцитов, что требует большего количе-

ства железа. Поэтому важно поддерживать должный уровень гемоглобина в организме будущей мамы.

Более 20 лет назад было отмечено, что у женщин, не принимающих железосодержащие препараты во время беременности, особенно в третьем триместре, вероятность развития анемии составляет 21 против 10% среди женщин, принимающих железо [52]. Как известно, анемия является фактором риска неблагоприятных исходов для матери (например, преэклампсия, повышение смертности), плода (маловесность при рождении, недоношенность) и потомства (метаболический синдром и даже шизофрения) [53–55].

Существует отрицательная взаимосвязь между уровнем железа и размером плаценты. Зрелая плацента способна адаптироваться к поступлению микронутриентов в организм матери как и к потребностям в них плода. Основным механизмом является изменение площади поверхности плаценты, толщины барьера между материнской и плодовой циркуляцией, числа и типа транспортеров нутриентов, скорости кровотока, метаболизма, синтеза гормонов [56, 57]. Было обнаружено, что при сниженном поступлении витаминов и минералов увеличивается экспрессия генов нутриент-специфичных транспортеров для некоторых нутриентов, переносимых против градиента концентрации (фолиевая кислота, железо, цинк) [57–60]. Вероятно, наиболее ярким примером является апрегуляция генов плацентарных рецепторов трансферрина и транспортера металлов-1 в зависимости от степени насыщенности организма железом [57, 60].

Как уже было отмечено, существует положительная корреляция между приемом железа на ранних сроках беременности и массой при рождении [53]. Недавнее исследование, проведенное в Великобритании, показало, что уровень ферритина менее 15 мкг/л в сроке 12 нед. гестации является наиболее значимым предиктором рождения детей, малых к сроку гестации (отмечено увеличение риска в 2 раза). Более того, увеличение уровня гемоглобина на каждые 10 г/л в первой половине беременности снижало риск рождения таких детей на 30%, а уровень гемоглобина менее 110 г/л увеличивал этот же риск в 3 раза [61].

Стресс матери или плода, вызванный гипоксией или недостаточным уровнем железа, может привести к выбросу плацентарного кортикотропин-рилизинг-гормона, в результате чего нарушается метаболизм макронутриентов [62]. Недостаточное количество железа в организме ребенка ассоциировано с повышенной частотой детской смертности, худшими показателями интеллектуального развития и способностью к обучению [63].

Нехватка железа во время беременности является фактором риска атонических маточных кровотечений.

При хорошо сбалансированной диете из расчета 2 500 ккал/сут за день в организм поступает около 15 мг железа, однако этот минерал имеет свою особенность: усваивается не более 10% от принятой дозы. Поэтому при дневной норме для беременных 3 мг общее поступление железа в организм должно быть не меньше 30 мг, включая то, что содержится в пище.

Важно помнить о влиянии железа на усвоение других витаминов и минералов. Так, витамин С улучшает усвоимость железа, поэтому во многих таблетках они представлены вместе. С другой стороны, цинк, кальций и медь конкурируют с железом в кишечнике за всасывание, поэтому принимать их вместе не стоит. Более того, мясо, рыба и птица способствуют всасыванию негемового железа.

Йод

Йод – необходимый микроэлемент для нормальной работы щитовидной железы матери, а после 18 нед. – и плода. Гормоны щитовидной железы, в состав которых входит йод, отвечают за обмен веществ и рост малыша. Во время беременности потребность в йоде возрастает более чем на 50%. Основные причины указанных изменений включают усиление почечного клиренса, повышенное потребление йода для синтеза гормонов щитовидной железы, накопление йода в плаценте (15–30 мкг за всю беременность) и в организме плода (100–300 мкг, в основном в щитовидной железе), постепенное увеличение уровня связанного T_4 и T_3 на 50%. Поскольку Российская Федерация относится к странам с йод-дефицитом, принимать его нужно обязательно. Согласно последним рекомендациям ВОЗ, суточная потребность в йоде составляет 300 мкг/сут.

Дефицит йода во время беременности может привести к задержке развития, выкидышу или врожденному кретинизму у ребенка, а у матери могут произойти изменения в щитовидной железе (зоб).

Выраженный дефицит йода приводит к врожденному гипотиреозу и необратимому повреждению мозга у потомства, вплоть до кретинизма [64]. Последствия йод-дефицита зависят от дебюта и степени тяжести гипотиреоза. Стоит отметить, что поступление должного количества этого микроэлемента до наступления или на ранних сроках беременности исключает возможность развития кретинизма у плода, увеличивает массу при рождении, снижает риск перинатальной и младенческой смертности, а также улучшает показатели развития детей на 10–20% [65].

Однако стоит помнить, что чрезмерное потребление йода приводит к повышению концентрации ТТГ и антител к тиреопероксидазе и к щитовидной железе, особенно у молодых женщин [66].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

В связи с тем, что потребление полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) во время беременности повышает их уровень в крови женщины и ее ребенка (выделяясь с молоком матери), важно назначать беременным витаминно-минеральные комплексы, содержащие омега-3 жирные кислоты [67].

Уже давно доказана роль омега-3 ПНЖК в профилактике тромбозов и сердечно-сосудистых заболеваний за счет ангиопротективного, противовоспалительного и антиагрегантного действия [68]. Появляется все больше данных, доказывающих протективное действие ПНЖК. Так, недавно был показан иной механизм их действия,

закрывающийся в уменьшении выраженности оксидативного стресса как у матери, так и у новорожденного [69].

Омега-3 ПНЖК играют важную роль в формировании и функционировании головного мозга, влияя на проницаемость мембран, нейротрансмиссию и экспрессию генов [70]. В последнее время все чаще говорится о взаимосвязи между пренатальной концентрацией омега-3 ПНЖК и умственными способностями детей, выражающейся в более высоких показателях интеллектуального развития [71]. Более того, недавно была обнаружена связь между снижением соотношения омега-3 к омега-6 ПНЖК и повышением частоты расстройств аутистического спектра у потомства [72], а также худшими показателями социально-коммуникационного развития у детей [73].

Среди множества омега-3 кислот, играющих важную роль в строении и функционировании сетчатки, именно докозагексаеновой кислоте (ДГК) отводится определяющая роль. ДГК составляет основную структурную часть фоторецептора сетчатки, включая в себя более 50% фосфолипидов двуслойной мембраны сетчатки. Таким образом, в клетках сетчатки концентрация ДГК наибольшая и от нее зависит ферментативная активность мембраны фоторецепторов и их функция. ДГК важна для дифференцировки фоторецепторов и активности родопсина, пигмента, необходимого для передачи фотосигналов на фоторецепторы. Более того, было показано, что ДГК влияет на функционирование нейронов, встраиваясь в мембрану клеток серого и белого вещества, которые являются первичной зрительной корой и высшим аналитическим центром. Ученые детально изучили роль ДГК в функционировании зрительных центров, оптического тракта и зрительного нерва. Оказалось, что прием ДГК матерью во время беременности и в период лактации повышал точность зрения у детей [74].

Помимо очевидного влияния на зрительные способности, ДГК также задействована в механизме фетального программирования заболеваний взрослого возраста, поскольку является участником цикла одноуглеродного метаболизма [75].

Принимая во внимание частоту послеродовой депрессии, стоит отметить положительное влияние омега-3 ПНЖК на симптомы депрессивных расстройств [76]. Как это ни удивительно, но многие психиатрические заболевания имеют схожие патогенетические механизмы с сердечно-сосудистыми заболеваниями: эндотелиальную дисфункцию, повышение уровня гомоцистеина, усиленную продукцию провоспалительных цитокинов [77]. Кроме того, предполагают, что действие омега-3 ПНЖК может также опосредоваться за счет участия в нейрогенезе и пластичности мозга [78].

РОЛЬ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Таким образом, учитывая накапливающуюся базу доказательных данных, назначение витаминно-минеральных комплексов беременным женщинам или женщи-

нам, планирующим беременность, является необходимой мерой для создания оптимальных условий для нормального развития беременности и плода.

Витаминно-минеральные комплексы Фемибион Наталкер 1 и 2 (Фемибион 1 и 2) уникальны по своему составу и направлены на поддержание необходимых концентраций микронутриентов для создания благоприятного фона для развития беременности.

Фемибион 1 применяется при планировании и в течение первых 12 нед. беременности. В его состав входит 9 микронутриентов, а в качестве одного из вспомогательных веществ используется оксид железа. Фемибион 2 принимают с 13-й недели беременности и до конца периода лактации.

Состав Фемибиона тщательно подобран согласно основам взаимодействия между витаминами и минералами для лучшего усвоения и тех и других.

Дефицит витамина Е особенно опасен для недоношенных детей. Нехватка этого вещества вызывает у них нарушения зрения и сопровождается гемолитической анемией

В препаратах Фемибион Наталкер 1 и 2 содержатся витамины группы В, С, Е, РР, йод и фолаты. В Фемибион Наталкер 2 также содержится 200 мг ω-3-докозагексаеновой жирной кислоты, защищенной от окисления дополнительным количеством витамина Е. Фемибион, в состав которого входят все витамины группы В, способствует не только восстановлению цикла синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты и лечению анемии, но и цикла метилирования, что улучшает неврологический статус женщины и плода.

Важно отметить, что Фемибион Наталкер, помимо синтетической фолиевой кислоты, также включает уже активную форму фолиевой кислоты – 5-метилтетрагидрофолат, которая позволяет обеспечить достаточную дотацию фолатов независимо от активности ферментных систем. У женщин с генетическим полиморфизмом фермента МТГФР дополнительный прием фолатов проводится не только на прегравидарном этапе и в I триместре, но и на протяжении всей беременности, а также до полугодия послеродового периода.

Для накопления клетками минимально достаточного количества фолатов, обеспечивающего профилактику осложнений беременности и пороков развития у плода, требуется 3–4 мес. Поэтому именно этот срок необходим для проведения предгестационной подготовки и приема фолиевой кислоты обоими супругами. Дополнительный прием фолатов до и после зачатия достоверно снижает риск преждевременных родов и частоту рождения детей с низкой массой тела, причем в прямой зависимости от длительности приема до наступления беременности. У женщин, дополнительно принимающих фолиевую кислоту более года до наступления беременности, риск преждевременных родов и рождения ребенка с низкой массой тела снижается на 60–70% по сравнению с 30–50% при

приеме фолатов менее года до зачатия. В популяционном исследовании, проведенном в Великобритании, охватившем около 110 000 беременных, убедительно показано, что только стартовая терапия фолатами в прегравидарном периоде позитивно влияет на течение и исход беременности, тогда как начало приема фолатов после наступления беременности такого эффекта не имеет.

В связи с высокой распространенностью гиповитаминозов и недостатка минералов в российской популяции для обеспечения потребности организма матери и плода в микронутриентах необходимо назначение оптимального по своему составу витаминно-минерального комплекса Фемибион.

ВИТАМИНЫ В ОСОБЫХ СЛУЧАЯХ

Рвота беременных. При частой рвоте и снижении аппетита значительно страдает питание беременной женщины. В таких случаях особенно важно обеспечить дотацию необходимых микронутриентов, тем более что явления раннего токсикоза может облегчить прием витамина В6.

Хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта. Резекция желудка, толстой или тон-

кой кишки. Для адекватного поступления витаминов и минералов в организм матери важно состояние желудочно-кишечного тракта. При воспалительных изменениях нарушается абсорбция питательных веществ, а резекция любого участка желудочно-кишечного тракта ведет к уменьшению площади всасывания, что в итоге сказывается на здоровье женщины и плода.

Многоплодная беременность. Энергетические затраты и потребность в микронутриентах организма женщины возрастают. Для поддержания энергетического баланса и нормального развития беременности женщинам с многоплодной беременностью особенно рекомендован прием витаминно-минеральных комплексов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение сбалансированных витаминно-минеральных комплексов, к которым относится Фемибион Наталкер 1 и 2, не только обеспечивает формирование здорового плода, но и минимизирует риски осложнений беременности, а также эпигенетического импринтинга на будущие поколения. А это – залог здорового генофонда нации.



ЛИТЕРАТУРА

- Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health. *Public Health Nut*, 2001, 4(2B): 611-24.
- Geraghty AA, Lindsay KL, Alberdi G et al. Nutrition During Pregnancy Impacts Offspring's Epigenetic Status-Evidence from Human and Animal Studies. *Metab Insights*, 2015, 8(Suppl 1): 41-47.
- McKay JA, Mathers JC. Diet induced epigenetic changes and their implications for health. *Acta Physiol (Oxf)*, 2011, 202(2): 103-18.
- Gernand AD, Schulze KJ, Stewart CP et al. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(5): 274-89.
- Pannia E, Cho CE, Kubant R et al. Role of maternal vitamins in programming health and chronic disease. *Nutr Rev*, 2016, 74(3): 166-80.
- Rautiainen S, Manson JE, Lichtenstein AH, Sesso HD. Dietary supplements and disease prevention – a global overview. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(7): 407-20.
- Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Фолиевая кислота и ее роль в женской репродукции. *Гинекология*, 2014, 16(4). / Kuznetsova I.V., Konovalov V.A. Folic acid and its role in female reproduction. *Gynecology*, 2014, 16(4).
- Gernand AD, Schulze KJ, Stewart CP et al. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(5): 274-89.
- Громова О.А., Трошин И.Ю. Применение фолиевой кислоты в акушерстве и гинекологии. ПСЦ ЮНЕСКО, 2009, Москва. / Gromova O.A., Troshin I.Y. Application of folic acid in obstetrics and gynecology. RCC UNESCO, 2009, Moscow.
- Molloy AM, Kirke PN, Brody LC et al. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food nutrition bulletin*, 2008, 29 (Suppl.2): 101-11.
- Wolski H, Kocięcka M, Mrozikiewicz AE et al. Coexistence of the 677C>T and 1298A>C MTHFR polymorphisms and its significance in the population of Polish women. *Ginek Pol*, 2015, 86(10): 742-7.
- Balogun OO, da Silva Lopes K, Ota E et al. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 5.
- Gaskins AJ, Afeiche MC, Wright DL et al. Dietary folate and reproductive success among women undergoing assisted reproduction. *Obstet Gynecol*, 2014, 124: 801-9.
- Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Hauser R et al. Maternal prepregnancy folate intake and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *Obstet Gynecol*, 2014, 124: 23-31.
- Czeizel AE, Vereczkey A, Szabo I. Folic acid in pregnant women associated with reduced prevalence of severe congenital heart defects in their children: a national population-based case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015, 193: 34-9.
- Rampersaud G, Kauwell G, Hutson AD et al. Genomic DNA methylation decreases in response to moderate folate depletion in elderly women. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72: 998-1003.
- Anderson O, Sant K, Dolinoy D. Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism, and DNA methylation. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(8): 853-859.
- Steegers-Theunissen RP, Twigt J, Pestinger V & Sinclair KD. The preconceptional period, reproduction and long-term health of offspring: the importance of one-carbon metabolism. *Hum. Reprod. Update*, 2013, 19: 640-655.
- Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proc Natl Acad. Sci.*, 2007, 104: 19351-19356.
- Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Int. J. Epidemiol*, 2014, 43(2): 443-64.
- Suren P, Roth C, Bresnahan M et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA*, 2013, 309: 570-577.
- Chaney SG. Chapter 27: Principles of nutrition II: Micronutrients. Section 27.6: Energy releasing water soluble vitamins. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*, 2002, 5th Edition: 1148-53.
- Pietrzik Bailey, Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol*, 2010, 8(49): 535-548.
- Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 9.

25. Krapels IP, van Rooij IA, Ocke MC. et al. Maternal dietary B vitamin intake, other than folate, and the association with orofacial cleft in the offspring. *European Journal of Nutrition*, 2004, 43(1): 7-14.
26. Czeizel AE, Puho E, Banhidy F, Acs N. Oral pyridoxine during pregnancy: potential protective effect for cardiovascular malformations. *Drugs*, 2004, 5(5): 259-69.
27. Salam RA, Zuberi NF, Bhutta ZA. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation during pregnancy or labour for maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 6.
28. Browne JL, Klipstein-Grobusch K, Franx A, Grobbee DE. Prevention of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Novel Application of the Polypill Concept. *Curr Cardiol Rep*, 2016, 18(6): 59.
29. Black MM. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food nutrition bulletin*, 2008, 29(Suppl.2): 126-31.
30. Ars CL, Nijls IM, Marroun HE et al. Prenatal folate, homocysteine and vitamin B12 levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: the Generation R Study. *Br J Nutr*, 2016: 1-9.
31. Kim NH, Kirsner RS. Nicotinamide in Dermatology. *Expert Rev Dermatol*, 2010, 5: 23-9.
32. Williams A, Ramsden D. Nicotinamide: a double edged sword. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005, 11: 413-20.
33. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem*, 1990, 1: 228-37.
34. Мандоева С.С., Суханова Г.А., Подзолкова Н.М. и соавт. Влияние гипергомоцистеинемии на репродуктивные потери и ее коррекция во время беременности. *Гематология и трансфузиология*, 2009, 6: 34-37. / Mandoeva S.S., Sukhanova G.A., Podzolkova N.M. et al. Hyperhomocysteinemia effect on reproductive losses and its correction during pregnancy. *Hematology and transfusiology*, 2009, 6: 34-37.
35. Титов В.Н. Биохимические маркеры эндотелия и его роль в единении функционально разных пулов межклеточной среды и пула внутрисосудистой жидкости. *Клиническая лабораторная диагностика*, 2007, 4: 6-15. / Titov V.N. Biochemical endothelium markers and its role in union of functionally different pools of intercellular medium and intravascular fluid pool. *Clinical Laboratory Diagnostics*, 2007, 4: 6-15.
36. Озолина Л.А., Ефимов В.С., Абдулраб А.С. и соавт. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2003, 4: 26-29. Ozolina L.A., Efimov V.S., Abdulrab A.S. et al. *Russian Herald of Obstetrician-Gynecologist*. 2003, 4: 26-29.
37. McNulty H, Pentieva K, Hoey L et al. Nutrition throughout life: folate. *Int J Vitam Nutr Res*, 2012, 5(82): 348-54.
38. Jacob Selhub J, Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH. Folate-vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89(2): 702-706.
39. Ефимов В.С. Али Цакалов. Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза. *Лабораторная медицина*, 1999, 2: 44-47. / Efimov V.S., Ali Tsakalov. Homocysteinemia in pathogenesis of thrombovascular disease and atherosclerosis. *Laboratory Medicine*, 1999, 2: 44-47.
40. Кашежева А.З., Ефимов В.С. Лекарственное происхождение гипергомоцистеинемии. *Тромбоз гемостаз и реология*, 2001, 1(5): 14-18. / Kazhesheva A.Z., Efimov V.S. Pharmaceutical hyperhomocysteinemia origin. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*, 2001, 1(5): 14-18.
41. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of trans-sulfuration. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, 2001: 2007-2056.
42. Merphy MM, Fernandez-Ballart JD. Homocysteine in pregnancy. *Clin. Chem.*, 2011, 9(60): 741-745.
43. Hogeveen M, Blom HJ, den Heijer M. Maternal homocysteine and small for gestational age offspring: systematic review and meta-analysis. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 2012, 1(95): 130-136.
44. Milman N, Byg KE, Hvas AM et al. Erythrocyte folate, plasma folate and plasma homocysteine during normal pregnancy and postpartum: a longitudinal study comprising 404 Danish women. *Eur J Haematol*, 2006, 76: 200-5.
45. van Engeland M, Weijnenberg MP, Roemen M et al. Effects of dietary folate and alcohol intake on promoter methylation in sporadic colorectal cancer: the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Cancer Res*, 2003, 63: 3133-3137.
46. Ouyang S, Li Y, Liu Z et al. Association between MTR A2756G and MTRR A66G polymorphisms and maternal risk for neural tube defects: a meta-analysis. *Gene*, 2013, 515(2): 308-12.
47. Depeint F, Bruce WR, Shangari N et al. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chem Biol Interact*, 2006, 163(1-2): 94-112.
48. Rumbold A, Ota E, Nagata C и соавт. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 9.
49. Allan KM, Prabhu N, Craig LC et al. Maternal vitamin D and E intakes during pregnancy are associated with asthma in children. *The European respiratory journal*, 2015, 45: 1027-36.
50. Lodge CJ, Dharmage SC. Breastfeeding and perinatal exposure, and the risk of asthma and allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2016, 16(3): 231-6.
51. Zingg JM, Meydani M, Azzi A. α -tocopheryl phosphate – an activated form of vitamin E important for angiogenesis and vasculogenesis? *Biofactors*, 2012, 38: 24-33.
52. Milman N, Agger AO, Nielsen OJ. Iron supplementation during pregnancy. Effect on iron status markers, serum erythropoietin and human placental lactogen. A placebo controlled study in 207 Danish women. *Dan Med Bull*, 1991.
53. Alwan NA, Greenwood DC, Simpson NA et al. Dietary iron intake during early pregnancy and birth outcomes in a cohort of British women. *Hum Reprod*, 2011, 26: 911-19.
54. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr*, 2005, 81: 1218-22.
55. Insel BJ, Schaefer CA, McKeague IW et al. Maternal iron deficiency and the risk of schizophrenia in offspring. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65: 1136-44.
56. Fowden AL, Moore T. Maternal-fetal resource allocation: co-operation and conflict. *Placenta*, 2012, 33(Suppl. 2): 11-15.
57. Sandovici I, Hoelle K, Angiolini E, Constancia M. Placental adaptations to the maternal-fetal environment: implications for fetal growth and developmental programming. *Reprod. Biomed. Online*, 2012, 25: 68-89.
58. Antony AC. In utero physiology: role of folic acid in nutrient delivery and fetal development. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007, 85: 598-603.
59. Donangelo CM, King JC. Maternal zinc intakes and homeostatic adjustments during pregnancy and lactation. *Nutrients*, 2012, 4: 782-798.
60. Cao C, O'Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: an update. *Nutr. Rev.*, 2013, 71: 35-51.
61. Zijp IM, Korver O, Tijburg LB. Effect of tea and other dietary factors on iron absorption. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2000, 40: 371-98.
62. Allen LH. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and pre-term birth. *J. Nutr.*, 2001, 131: 581-589.
63. De-Regil LM, Jefferds ME, Sylvetsky AC, Dowswell T. Intermittent iron supplementation for improving nutrition and development in children under 12 years of age. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2011, 12.
64. Andersson M. Iodine deficiency in Europe: a continuing public health problem. World Health Organization [online], 2007.
65. Zimmermann MB. The Importance of Adequate Iodine during Pregnancy and Infancy. *World Rev Nutr Diet*, 2016, 115: 118-24.
66. Pedersen IB, Knudsen N, Carle A et al. A cautious iodization pro- gramme bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population. *Clin Endocrinol*, 2011, 75: 120-126.
67. Krauss-Etschmann S, Shadid R, Campoy C et al. Nutrition and Health Lifestyle (NUHEAL) Study Group. Effects of fish-oil and folate supplementation of pregnant women on maternal and fetal plasma concentrations of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid: a European randomized multicenter trial. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(5): 1392-1400.
68. Kotwal S, Jun M, Sullivan D et al. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5: 808-818.
69. Kajjarabille N, Hurtado JA, Peña-Quintana L. Omega-3 LCPUFA supplement: a nutritional strategy to prevent maternal and neonatal oxidative stress. *Matern Child Nutr*, 2016.
70. Lauritzen L, Hansen HS, Jørgensen MH et al. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res*, 2001, 40(1-2): 1-94.
71. Steer CD, Lattka E, Koletzko B et al. Maternal fatty acids in pregnancy, FADS polymorphisms, and child intelligence quotient at 8 y of age. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98(6): 1575-1582.
72. Steenweg-de Graaff J, Tiemeier H, Ghassabian A et al. Maternal Fatty Acid Status During Pregnancy and Child Autistic Traits The Generation R Study. *American Journal of Epidemiology Advance Access*, 2016.
73. Strain JJ, Yeates AJ, van Wijngaarden E et al. Prenatal exposure to methyl mercury from fish consumption and polyunsaturated fatty acids: associations with child development at 20 mo of age in an observational study in the Republic of Seychelles. *Am J Clin Nutr*, 2015, 101(3): 530-537.
74. Qawasmi A, Landeros-Weisenberger A, Bloch MH. Meta-analysis of LCPUFA Supplementation of Infant Formula and Visual Acuity. *Pediatrics*, 2013, 131(1): 262-272.
75. Wadhvani NS, Pisal HR, Mehendale SS et al. A prospective study of maternal fatty acids, micronutrients and homocysteine and their association with birth outcome. *Matern Child Nutr*, 2015, 11(4): 559-73.
76. Grosso G, Pajak A, Marventano S и соавт. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta- et al соавт. Hopelessness, depression, and early markers of endothelial dysfunction in U.S. adults. *Psychosom Med*, 2010, 72: 613-619.
78. Bourre JM. Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. *J Nutr Health Aging*, 2004, 8: 163-174.