

# СОДЕРЖАНИЕ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ, ЦИНКА И МЕДИ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Недавний систематический обзор и метаанализ 90 исследований, проведенных среди беременных в развитых странах (n = 126 242), выявил значительные нарушения в диетическом статусе, снижении потребления основных эссенциальных нутриентов и микронутриентов. Установлено, что избыточное потребление жиров, углеводов взамен адекватного питания, нормы которого установлены в каждой стране, ассоциировано с развитием осложнений беременности, низкой массой новорожденных, последующими нарушениями соматического и психического развития детей, повышенным риском развития диабета, повышения артериального давления во взрослом возрасте [1, 2].

## Ключевые слова:

беременность

урогенитальная микоплазменная инфекция

фолиевая кислота, микроэлементы

**Б**ольшое количество современных исследований посвящено широкому кругу проблем, при этом основная часть научных работ посвящено изучению влияния дефицита фолиевой кислоты на течение и исход беременности. Проведенные лабораторией Cochrane в течение 2011–2013 гг. метаанализы показали, что периконцепционный прием (не менее 2 мес.) фолатсодержащих мультивитаминных комплексов имеет выраженный защитный эффект и значительно снижает частоту рождения плодов с пороками развития нервной трубки и другими пороками, частоту рождения плодов с синдромом задержки развития и/или гипотрофии. Более того, современные систематические обзоры указывают на то, что дети матерей, получавших во время беременности фолатсодержащие поливитаминно-минеральные комплексы, значительно лучше развиваются, имеют нормальную массу тела, окружность головы, психоэмоциональное и ментальное развитие [3–10]. В подавляющем количестве современных исследований подчеркивается необходимость преимущественного применения мультивитаминной поддержки при беременности, учитывая синергидные эффекты разных витаминов. Например, норвежское исследование 280 127 одноплодных беременностей (1999–2004 гг.) показало, что мультивитаминная поддержка, включающая фолиевую кислоту, намного более эффективно предупреждает отслойку плаценты, чем применение только фолиевой кислоты (19 и 28% соответственно) [11].

Изучению содержания и роли отдельных эссенциальных микроэлементов при беременности также посвящен ряд современных исследований. В большинстве своем они посвящены изучению влияния на течение беременности таких микроэлементов, как магний, железо, каль-

ций. Исследования, посвященные изучению содержания меди и цинка, в основном направлены на определение их уровня у беременных с преэклампсией, гипотрофией плода, при преждевременных родах. В большинстве работ указывается на дисбаланс содержания указанных микроэлементов, повышение уровня меди в сыворотке крови при развитии преэклампсии, снижение уровня цинка, но полученные результаты носят разноречивый характер [12–17].

**Цель работы** – оценить уровень фолиевой кислоты и ряда микроэлементов (фосфор, медь, цинк) в сыворотке крови у беременных с урогенитальной микоплазменной инфекцией в динамике беременности (8–10 и 18–20 нед. беременности) и определить влияние на их содержание препарата Элевит Пронаталь.

**Материал исследования:** 69 беременных, обратившихся в научно-поликлиническое отделение НЦАГиП с целью ведения беременности, при обследовании которых в цервикальном канале были обнаружены урогенитальные микоплазмы (*U. Urealyticum* и/или *M. hominis*) методом ПЦР, подтвержденные культуральным исследованием (титр  $\geq 10^4$  КОЕ/мл).

**Методы исследования:** общеклинические и специальные методы, включающие: клинический анализ крови, гемостазиограмму, ультразвуковое исследование, культуральное исследование и исследование методом ПЦР соскоба цервикального канала, определение уровня микроэлементов и витаминов в сыворотке крови – в 8–12 и 18–20 нед. беременности.

**Результаты исследования:** выявлено, что у  $\frac{2}{3}$  обследованных пациенток в I триместре беременности имелось выраженное снижение уровня фолиевой кислоты. Установлено, что с ранних сроков беременности у 60% беременных с урогенитальной микоплазменной инфекцией имелось повышение уровня цинка, у 50% – уровня меди в сыворотке крови. Отмечена связь между повышенным уровнем цинка и меди в сыворотке крови и повышением уровня фибриногена и СОЭ ( $p \leq 0,01$ ). Показано, что прием препарата Элевит не приводит к

достоверному повышению содержания цинка и меди в сыворотке крови у беременных с урогенитальной микоплазменной инфекцией. Доказано, что применение препарата Элевит приводит к повышению и нормализации уровня фолиевой кислоты у беременных с урогенитальной микоплазменной инфекцией.

### ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ

В исследование были включены 69 беременных с установленной урогенитальной микоплазменной инфекцией на протяжении беременности (от 7 до 20 нед. беременности). Все беременные были жительницами Москвы. Средний возраст составил  $27,6 \pm 3,7$  года (24–37 лет). Социальный статус обследованных – служащие (100%). Первородными были 18 (26,1%), повторнородными – 51 (73,9%), повторнородящими – 19 (27,5%) пациенток.

При анализе соматического статуса беременных обращала внимание высокая частота перенесенных заболеваний: ОРВИ (89,4%), миопия (50,7%), варикозная болезнь (44,9%), гипотония (60,9%), хронический пиелонефрит (40,6%), хронический цистит (49,3%), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (57,7%), пролапс митрального клапана – 30,4%. В среднем на одну беременную приходилось 3,6 нозологических формы.

При анализе гинекологического анамнеза обследованных установлено, что хронический сальпингофорит отмечен у 81,2%, вагинит – у 78,3%, хронический эндометрит – у 55,1%, аденомиоз – у 26,1%, первичное бесплодие – у 17,4%, нарушения менструального цикла – у 53,6%.

Данные акушерского анамнеза представлены в *таблице 1*. Как видно из *таблицы 1*, 82,4% пациенток имели самопроизвольный выкидыш в ранние сроки беременности, 23,5% – самопроизвольный поздний выкидыш, 27,5% – преждевременные роды, у каждой пятой женщины в анамнезе было мертворождение. Частота рождения детей с врожденными пороками развития составила 6% (2 – грубый порок сердца, 1 – синдром Денди – Уокера).

**Таблица 1. Акушерский анамнез обследованных беременных**

Нозология	Частота выявления
Самопроизвольный ранний выкидыш	42 (82,4%)
Самопроизвольный поздний выкидыш	12 (23,5%)
Преждевременные роды	14 (27,5%)
Аntenatalная гибель плода	7 (13,7%)
Постнатальная гибель плода	4 (7,8%)
Рождение ребенка с врожденными пороками развития	3 (6%)

Данная беременность у всех женщин наступила самопроизвольно, без предварительного обследования, лечения и предгравидарной подготовки. Срок первой явки составил  $7,8 \pm 2,4$  нед. (7–12 нед.). При первой явке всем беременным было проведено клинико-лабораторное обследование и назначен препарат Элевит Пронаталь.

Содержание меди, цинка и фосфора в сыворотке крови определялось с помощью метода масс-спектрометрии, определение уровня фолиевой кислоты – методом ИФА в 8–10 и 18–20 нед. беременности.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средние совокупные показатели уровня фолиевой кислоты, фосфора, цинка и меди в целом по группе представлены в *таблице 2*.

Как видно из *таблицы 2*, содержание фосфора в сыворотке крови у всех беременных практически не изменялось и находилось в пределах нормы в динамике беременности на фоне проводимой терапии. Содержание меди и цинка в сыворотке крови, начиная с ранних сроков беременности, было несколько выше нормативных показателей, с тенденцией к повышению. Средняя концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови в целом в группе обследованных беременных находилась в пределах нормативных значений.

**Таблица 2. Содержание микроэлементов и фолиевой кислоты у беременных с урогенитальной микоплазменной инфекцией (n = 69)**

Исследуемые показатели	8–10 нед. беременности	18–20 нед. беременности	Показатели у здоровых женщин
Фосфор	$1,128 \pm 0,1817$	$1,056 \pm 0,1853$	0,81–1,55 ммоль/л
Медь	$1,47 \pm 0,581$	$1,64 \pm 0,588$	0,7–1,4 мг/л
Цинк	$1,64 \pm 0,447$	$1,81 \pm 0,443$	0,7–1,4 мг/л
Фолиевая кислота	$13,23 \pm 7,1$	$21,66 \pm 16,6$	6,2–39 нмоль/л

Однако показатели уровня фолиевой кислоты у обследованных беременных имели значительный разброс (*табл. 3*). Анализ полученных данных показал, что 66,7% беременных в I триместре имели выраженное снижение уровня фолиевой кислоты ( $3,20 \pm 1,371$  нмоль/л), 23,2% – нормальная концентрация, у 10,1% пациенток уровень фолиевой кислоты значительно превышал нормативные значения. При повторном измерении уровня фолиевой кислоты в сроки беременности 18–20 нед. на фоне приема препарата Элевит Пронаталь установлено, что нор-

**Таблица 3. Содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови у беременных с урогенитальной микоплазменной инфекцией (n = 69)**

Недели беременности	Содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови (n = 6,2–39 нмоль/л)		
	Ниже нормы	Норма	Выше нормы
8–10 нед.	$3,20 \pm 1,371^*$ (n = 46) 66,7%	$23,76 \pm 12,12^*$ (n = 16) 23,2%	$46,4 \pm 9,065^*$ (n = 7) 10,1%
18–20 нед.	$4,18 \pm 0,93^{**}$ (n = 19) 27,5%	$16,9 \pm 4,4^{**}$ (n = 40) 58%	$53,45 \pm 10,3^{**}$ (n = 10) 14,5%

\* p ≤ 0,01. – \*\* p ≤ 0,01.

**Таблица 4. Уровень содержания меди и цинка в сыворотке крови у беременных с урогенитальной микоплазменной инфекцией (n = 69)**

Микроэлементы (Нормативные показатели 0,7–1,4 мг/л)	Уровень содержания	Срок беременности 8–10 нед.	Срок беременности 18–20 нед.
Медь	нормальный	1,03 ± 0,211 мг/л (46,4%)	1,07 ± 0,225 (46,4%)
	повышенный	1,93 ± 0,407 мг/л* (44,9%)	2,034 ± 0,428* (53,6%)
	сниженный	0,6 ± 0,008 мг/л (7%)	0
Цинк	нормальный	1,096 ± 0,178 мг/л (39,1%)	1,19 ± 0,21 (36,2%)
	повышенный	1,863 ± 0,32 мг/л** (59,40%)	1,983 ± 0,327** (63,80%)
	сниженный	0,62 мг/л (1,50%)	0

\* p < 0,01. – \*\* p < 0,01.

мальное количество фолиевой кислоты в сыворотке крови было у 58% (n = 40) беременных, сниженное – у 27,5% (n = 19). Повышенной концентрация фолиевой кислоты оставалась у 14,5% (n = 10) беременных, составляя 53,45 ± 10,3 нмоль/л (табл. 3).

Показатели содержания цинка и меди в сыворотке крови в динамике беременности представлены в таблице 4, из которой видно, что лишь в половине случаев уровень содержания этих микроэлементов в ранних сроках беременности находился в пределах нормы, а в 45–59% случаев превышал таковые. Аналогичные данные получены и при сроке беременности 18–20 нед.

При анализе связи уровня фолиевой кислоты с уровнями меди и цинка в сыворотке крови было отмечено, что снижение уровня фолиевой кислоты в 62–69% связано с повышенным уровнем меди и цинка в сыворотке крови у беременных с урогенитальной микоплазменной инфекцией (табл. 5).

Учитывая то, что течение беременности у женщин с урогенитальной микоплазменной инфекцией в ряде случаев сопровождается развитием воспалительного процесса, мы провели анализ уровня фибриногена и СОЭ (как маркеров воспалительного процесса) в сопоставлении с уровнем фолиевой кислоты в сыворотке крови (табл. 6). Как видно из таблицы, в группе беременных, у которых было выявлено снижение уровня фолиевой кислоты, отмечено статистически достоверное повышение уровня фибриногена в I и II триместрах беременности. Величина СОЭ в этой группе также имела более высокий уровень, чем в группе с нормальным уровнем фолиевой кислоты.

В таблице 7 представлены результаты сравнительного анализа уровня фибриногена и СОЭ в зависимости от уровня содержания меди и цинка в сыворотке крови беременных с урогенитальной микоплазменной инфекцией. Как видно из таблицы, имеется статистически достоверно повышенный уровень СОЭ и фибриногена в

группе беременных с повышенным содержанием меди и цинка, начиная с ранних сроков беременности.

Анализ течения и осложнений беременности в сравнении с уровнем фолиевой кислоты и содержанием меди и цинка в сыворотке крови показал (табл. 8), что снижение уровня фолиевой кислоты ассоциировано с высокой частотой угрозы прерывания беременности, отслойкой хориона, развитием внутриутробного инфицирования. Повышение уровня меди и цинка в сыворотке крови оказалось статистически достоверно связано с частотой угрозы прерывания беременности и ВУИ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что сниженный уровень фолиевой кислоты у обследованных пациенток с урогенитальной микоплазменной инфекцией в первом триместре беременности отмечался в 66,7% случаев.

Обращает на себя внимание большое количество беременных (66,7%) с резко сниженным уровнем фолиевой кислоты в сыворотке крови, начиная с ранних сроков

**Таблица 5. Содержание фолиевой кислоты в зависимости от уровня содержания цинка и меди в сыворотке крови (n = 69)**

	Содержание фолиевой кислоты		
	Сниженное количество < 6,2 нмоль/л	Нормальное количество 6,2–39 нмоль/л	Повышенное количество > 39 нмоль/л
Нормальные показатели меди и цинка (n = 22)	2,59 ± 0,12 63,6%	19,1 ± 0,35 22,7%	43,4 ± 1,4 13,6%
Повышенное количество меди и цинка (n = 55)	4,88 ± 0,32 69,0%	14,05 ± 0,9 18,2%	46,4 ± 2,8 12,8%
Повышенное количество цинка (n = 8)	3,98 ± 0,26 62,5%	19,6 ± 0,21 25%	40,5 ± 3,6 12,5%
Повышенное количество меди (n = 1)	0	19,9 ± 0,64 1,5%	0

**Таблица 6. Уровень фибриногена и СОЭ в зависимости от уровня фолиевой кислоты**

	Содержание фолиевой кислоты		
	Сниженное количество < 6,2 нмоль/л	Нормальное количество 6,2–39 нмоль/л	Повышенное количество > 39 нмоль/л
Фибриноген (г/л)			
8–10 нед.	4,5 ± 0,7 *	3,2 ± 0,35 *	3,6 ± 1,1
18–20 нед.	5,3 ± 0,2 **	3,7 ± 0,7 **	3,7 ± 0,4
СОЭ (мм/ч)			
8–10 нед.	14,7 ± 1,2	11,2 ± 2,1	10,3 ± 1,7
18–20 нед.	26,30 ± 2,3	18,6 ± 1,8	17,4 ± 1,76

\* p < 0,01. – \*\* p < 0,01.

беременности. Назначение препарата Элевит Пронаталь, содержащего 0,8 мг фолиевой кислоты, привело к повышению уровня фолиевой кислоты у 72,5% пациенток. Учитывая распространенность и исключительную важность дефицита фолиевой кислоты в развитии патологии плода и осложненной беременности, несомненным является важность назначения профилактических доз фолиевой кислоты в составе комплексных препаратов или в виде монопрепарата до зачатия и беременным с ранних сроков гестации.

Снижение уровня фолатов в организме матери достоверно ассоциировано с гипергомоцистеинемией и такими осложнениями беременности, как преэклампсия, пороки развития плода, антенатальная гибель плода, спонтанные аборт, задержка развития плода, преждевременные роды [18–20]. Важным с практической точки зрения является то, что последними исследованиями показано, что фолиевая кислота в терапевтических дозах значительно ослабляет LPS-индуцированную экспрессию фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , интерлейкина (IL)-1 $\beta$  и IL-6 в плацентах, в сыворотке крови матери и околоплодных водах, что приводит к уменьшению выраженности системного воспалительного ответа, лежащего в основе большинства акушерских осложнений [21, 22].

В настоящее время известно, что фолиевая кислота имеет прямое воздействие на стадии нейруляции эмбриона и входит в карбоновый метаболизм, который имеет два основных направления: производство пиримидинов и пуринов для репликации ДНК при делении клеток и донация метильных групп для макромолекул при синтезе ДНК, белков, липидов, т. е. пролиферации клеток. Правильная клеточная мультипликация играет ключевую роль в закрытии и формировании нервной трубки, которая закрывается на 17–18-й день после оплодотворения [23, 24]. Фолиевая кислота играет важную роль на всех этапах развития плода и плаценты, поскольку участвует в метилировании ДНК, процесса, способствующего синтезу ДНК, белков, липидов. Исключительно важная функция метилирования ДНК в прокариотах – это контроль точности репликации в контроле распознавания, уничтожении чужого генетического материала. Так как метилирование ДНК является обратимой модификацией и не находится в прямой зависимости от последовательности ДНК, этот процесс принято считать эпигенетическим механизмом регуляции транскрипции и экспрессии генов. В настоящее время нарушениям метилирования ДНК придается важное значение в процессах канцерогенеза, болезнях импринтинга [25–28]. Доказана также чет-

**Таблица 7. Содержание фибриногена и уровень СОЭ в зависимости от содержания цинка и меди в сыворотке крови у беременных с урогенитальной микоплазменной инфекцией**

Содержание микроэлементов	Уровень фибриногена (г/л)		СОЭ (мм/ч)	
	8–10 нед.	18–20 нед.	8–10 нед.	18–20 нед.
Нормальное содержание (n = 22)	3,0 ± 0,3 *	3,7 ± 0,2	13,2 ± 1,4 *	13,3 ± 2,6 *
Повышение уровня меди (n = 1)	3,8	4,1	19,1	26
Повышение уровня цинка (n = 8)	3,6 ± 0,23	3,8 ± 0,34	16,2 ± 2,7	24,3 ± 4,1 *
Сочетанное повышение содержания меди и цинка (n = 38)	4,0 ± 0,31 *	4,4 ± 0,26	18,7 ± 2,6 *	27,8 ± 3,9 *

\* p ≤ 0,01.

кая связь нарушений метилирования в генезе аутизма, частота выявления которого у детей неуклонно растет.

Согласно последним европейским исследованиям и рекомендациям ежедневное употребление взрослым населением 400 мкг фолиевой кислоты приводит к значительному снижению уровня гомоцистеина и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний среди взрослого населения. Согласно этим же рекомендациям в прекоцепционный период и в течение I триместра беременности всем женщинам рекомендован прием 400 мг фолиевой кислоты с целью профилактики развития пороков нервной трубки с последующим приемом во время всей беременности не менее 550 мкг/сут фолиевой кислоты. Для кормящих рекомендованная ежедневная доза фолиевой кислоты составляет 450 мкг/сут [29].

Помимо недостатка витаминов особое значение в настоящее время уделяется дефициту магния, кальция, йода, железа, цинка, селена [30]. Именно витамины, минералы и микроэлементы, являясь кофакторами всех энзимных процессов, способствуют изменению размеров и функциональной активности органов и систем матери во время беременности, нормальному формированию плаценты и развитию плода [31–34].

Исследования показали, что дефицит микронутриентов: метионина, магния, кальция, цинка, витаминов B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, холина, инозитола и др. также приводит к нарушениям процессов метилирования [35–39].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что 59,4% беременных при инфицировании урогенитальны-

**Таблица 8. Связь уровня фолиевой кислоты, меди и цинка с осложнениями беременности у пациенток с урогенитальной микоплазменной инфекцией**

	Фолиевая кислота			Медь		Цинк	
	снижение	норма	повышение	норма	повышение	норма	повышение
Отслойка хориона	11 (15,9%)*	1 (1,4%)*	1 (1,4%)	6 (8,7%)	7 (10,1%)	6 (8,7%)	7 (10,1%)
Угроза прерывания	24 (34,8%)*	2 (2,8%)*	4 (5,8%)	6 (8,7%)**	26 (37,7%)**	4 (5,8%***)	26 (37,7%***)
ВУИ	27 (39%)*	8 (11,6%)*	5 (7,2%)	8 (11,6%)**	32 (46,4%)**	11 (15,9%***)	28 (40,6%***)

\* p ≤ 0,01. \*\* p ≤ 0,01. \*\*\* p ≤ 0,01.



ми микоплазмами с ранних сроков беременности имели повышенную концентрацию цинка и меди в сыворотке крови (59,4 и 44,9% соответственно). В то же время концентрация фосфора в сыворотке крови у всех обследованных беременных находилась в пределах нормативных значений во всем периоде исследования.

Считается доказанным, что цинк потенцирует клеточно-опосредованные иммунные реакции, направленные против бактерий, вирусов, опухолевых клеток. Дефицит цинка ведет к нарушению фагоцитоза, Т-опосредованных клеточных реакций. Цинк повышает: внутритимусное развитие Т-клеток, созревание В-лимфоцитов в Ig-секретирующих клетках, созревание CD4 и CD8 клеток, экспрессию главного комплекса гистосовместимости на макрофагах,  $\gamma$ -интерферона и активности натуральных киллеров.

Благодаря цито- и иммунопротективным свойствам: индукции Cu, Zn-зависимой СОД, защите ДНК и многочисленных транскрипционных белков от свободнорадикального окисления, ингибции протеиназ цинк является незаменимым МЭ в процессах синтеза и репарации ДНК, стресса, эмбриогенеза, регенерации тканей, репродукции, иммуногенеза, развития мозга, поведенческих реакций, функционирования эндокринной системы, обонятельного, вкусового и зрительного анализаторов. Цинк участвует в стабилизации эндотелиальных клеток, торможении ПОЛ, синтезе PGE2 и простаглицина, экспрессии ангиотензинпревращающего фермента. Кроме того, он способствует процессам синтеза коллагена 1-го типа, важнейшей структурной единицы органического матрикса кости. Цинк является также агентом спонтанной агрегации тромбоцитов. Являясь ингибитором 5-альфа-редуктазы, цинк регулирует уровень метаболита тестостерона – дигидротестостерона [40–43]. Исходя из этого, можно предположить, что полученные нами результаты (исходное повышение уровня цинка в ранние сроки беременности) является свидетельством наличия воспалительного процесса в организме беременной, возможно связанного с урогенитальными микоплазмами.

**Согласно последним европейским исследованиям и рекомендациям ежедневное употребление взрослым населением 400 мкг фолиевой кислоты приводит к значительному снижению уровня гомоцистеина и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний среди взрослого населения**

Общеизвестно, что в сыворотке крови медь находится в двух фракциях, при этом большая часть (до 95%) прочно связана с белками сыворотки крови, образуя церулоплазмин. Большинство исследователей причисляют церулоплазмин к белкам острой фазы воспаления, благодаря его ингибирующему влиянию на супероксидное и ферритин-зависимое перекисное окисление липидов. Имеются данные о том, что количество церулоплазмينا находится

в прямой зависимости от уровня эстрогенов [44]. Являясь частью фермента супероксиддисмутазы (СОД), медь обеспечивает защиту от свободных радикалов, принимает участие в окислительно-восстановительных процессах, направленных на борьбу с воспалением [45].

**Полученные нами данные свидетельствуют о том, что в группе обследованных беременных, инфицированных урогенитальными микоплазмами, с ранних сроков беременности (8–10 нед.) в 66,7% случаев выявлено выраженное снижение содержания фолиевой кислоты в сыворотке крови на фоне повышенного содержания меди и цинка**

Медь входит в состав многих важнейших ферментов (супероксиддисмутазы, тирозиназы, аминоксидазы, цитохром-С-оксидазы, допамин-*b*-монооксигеназы, уратоксидазы, каталазы, глутатионпероксидазы и др.), гормонов, витаминов. С ней связаны разные виды обмена веществ, процессы кроветворения, синтеза гемоглобина, костеобразования, развития эластической соединительной ткани, роста организма и многое другое, что в какой-то мере может объяснять повышение уровня меди при беременности [46].

По мнению ряда исследователей, уровень церулоплазмينا находится в обратной зависимости от величины удельного периферического сопротивления сосудов, в прямой зависимости с уровнем цинка, уровнем фибриногена, триодинонина (Т3) [44]. Концентрация IgM и процент фагоцитирующих клеток прямо и значительно коррелируют с содержанием меди в крови [47, 48].

Полученные нами данные об исходном повышении уровня меди, коррелирующего с повышением уровня фибриногена и СОЭ с ранних сроков беременности у половины пациенток, инфицированных урогенитальными микоплазмами, также указывают на возможное наличие воспалительного процесса, что согласуется с исследованиями других авторов [49].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что в группе обследованных беременных, инфицированных урогенитальными микоплазмами, с ранних сроков беременности (8–10 нед.) в 66,7% случаев выявлено выраженное снижение содержания фолиевой кислоты в сыворотке крови на фоне повышенного содержания меди и цинка. На фоне приема поливитаминосодержащего препарата Элевит произошла нормализация уровня фолиевой кислоты в 72,5% случаев. Прием препарата Элевит не приводил к достоверному повышению уровня меди и цинка в сыворотке крови у обследованных пациенток. Установленная взаимосвязь между повышением уровня меди, цинка и уровнем фибриногена и величиной СОЭ в сыворотке крови у беременных, инфицированных урогенитальными микоплазмами, может указывать на наличие воспалительного процесса в организме беременной, начиная с ранних сроков беременности.

## ЛИТЕРАТУРА

- Jessica A. Grieger and Vicki L. Clifton. A Review of the Impact of Dietary Intakes in Human Pregnancy on Infant Birthweight. *Nutrients* 2015, 7(1): 153-178.
- Blumfield ML, Hure AJ, Macdonald-Wicks L, Smith R, Collins CE. A systematic review and meta-analysis of micronutrient intakes during pregnancy in developed countries. *Nutr Rev*. 2013 Feb, 71(2): 118-32. doi: 10.1111/nure.12003. Epub 2013 Jan 7.
- Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. WITHDRAWN: Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13, (4): CD001056.
- Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14, 11: CD004905.
- Lassi ZS, Salam RA, Haider BA, Bhutta ZA. Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28, 3: CD006896.
- Zatollah Asemi, Mansooreh Samimi, Zohreh Tabassi, Esmailzadeh Ahmad Multivitamin Versus Multivitamin-mineral Supplementation and Pregnancy Outcomes: A Single-blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med*. Apr 2014, 5(4): 439-446.
- Brough L, Rees GA, Crawford MA, Morton RH, Dorman EK. Effect of multiple-micronutrient supplementation on maternal nutrient status, infant birth weight and gestational age at birth in a low-income, multi-ethnic population. *Br J Nutr*. 2010, 104: 437-45.
- Christian P. Micronutrients, birth weight, and survival. *Annu Rev Nutr*. 2010, 30: 83-104.
- Lu WP, Lu MS, Li ZH, Zhang CX. Effects of multi-micronutrient supplementation during pregnancy on postnatal growth of children under 5 years of age: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014 Feb 20, 9(2): e88496.
- Ramakrishnan U, Grant FK, Goldenberg T, Bui V, Imdad A, Bhutta ZA. Effect of multiple micronutrient supplementation on pregnancy and infant outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012 Jul 16, 26 Suppl 1: 153-67.
- Nilsen RM, Vollset SE, Rasmussen SA. Folic acid and multivitamin supplement use and risk of placental abruption: a population-based registry study. *Am J Epidemiol* 2008, 167 (7): 867-74.
- Noura Al-Jameil, Hajera Tabassum, Huda Al-Mayouf, Haya Ibrahim Aljohar, Naif Dakhil Alenzi, Sereen Mahmoud Hijazy, Farah Aziz Khan. Analysis of serum trace elements-copper, manganese and zinc in preeclamptic pregnant women by inductively coupled plasma optical emission spectrometry: a prospective case controlled study in Riyadh, Saudi Arabia. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014, 7(5): 1900-1910.
- Hiten D. Mistry, Carolyn A. Gill, Lesia O. Kurlak, Paul T. Seed, John E. Hesketh, Catherine Méplan, Lutz Schomburg, Lucy C. Chappell, Linda Morgan, Lucilla Poston, and on behalf of the SCOPE Consortium. Association between maternal micronutrient status, oxidative stress, and common genetic variants in antioxidant enzymes at 15 weeks gestation in nulliparous women who subsequently develop preeclampsia. *Free Radic Biol Med*. Jan 2015, 78: 147-155.
- Sarwar MS, Ahmed S, Ullah MS, Kabir H, Rahman GK, Hasnat A, Islam MS. Comparative study of serum zinc, copper, manganese, and iron in preeclamptic pregnant women. *Biol Trace Elem Res*. 2013 Jul, 154(1): 14-20.
- Silberstein T, Saphier M, Mashiach Y, Paz-Tal O, Saphier O. Elements in maternal blood and amniotic fluid determined by ICP-MS. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015 Jan, 28(1): 88-92.
- Mistry HD, Kurlak LO, Young SD, Briley AL, Pipkin FB, Baker PN, Poston L. Maternal selenium, copper and zinc concentrations in pregnancy associated with small-for-gestational-age infants. *Matern Child Nutr*. 2014 Jul, 10(3): 327-34.
- Rahmanian M, Jahed FS, Yousefi B, Ghorbani R. Maternal serum copper and zinc levels and pre-mature rupture of the foetal membranes. *J Pak Med Assoc*. 2014 Jul, 64(7): 770-4.
- Verena Sengpiel, Jonas Baelcis, Ronny Myhre, Solveig Myking, Aase Devold Pay, Margaretha Haugen, Anne-Lise Brantsæter, Helle Margrete Meltzer, Roy M Nilsen, Per Magnus, Stein Emil Vollset, Staffan Nilsson, and Bo Jacobsson. Folic acid supplementation, dietary folate intake during pregnancy and risk for spontaneous preterm delivery: a prospective observational cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013, 13: 160.
- Kim MW, Ahn KH, Ryu KJ, Hong SC, Lee JS, Nava-Ocampo AA, Oh MJ, Kim HJ. Preventive effects of folic acid supplementation on adverse maternal and fetal outcomes. *PLoS One*. 2014 May 19, 9(5): e97273
- Bergen NE, Jaddoe VW, Timmermans S, Hofman A, Lindemans J, Russcher H, Raat H, Steegers-Theunissen RP, Steegers EA. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study. *BJOG*. 2012 May, 119(6): 739-51.
- Zhao M, Chen YH, Chen X, Dong XT, Zhou J, Wang H, Wu SX, Zhang C, Xu DX. Folic acid supplementation during pregnancy protects against lipopolysaccharide-induced neural tube defects in mice. *Toxicol Lett*. 2014 Jan 13, 224(2): 201-8.
- Zhao M, Chen YH, Dong XT, Zhou J, Chen X, Wang H, Wu SX, Xia MZ, Zhang C, Xu DX. Folic acid protects against lipopolysaccharide-induced preterm delivery and intrauterine growth restriction through its anti-inflammatory effect in mice. *PLoS One*. 2013 Dec 6, 8(12): e82713.
- Andrew J. Copp, Philip Stanier, Nicholas D. E. Greene. Neural tube defects - recent advances, unsolved questions and controversies. *Lancet Neurol*. Aug 2013, 12(8): 799-810.
- Rebecca J Schmidt, Daniel J Tancredi, Sally Ozonoff, Robin L Hansen, Jaana Hartiala, Hooman Allayee, Linda C Schmidt, Flora Tassone, Irva Hertz-Picciotto. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *Am J Clin Nutr*. Jul 2012, 96(1): 80-89.
- Lynne M. Bird, Wen-Hann Tan, Carlos A. Bacino, Sarika U. Peters, Steven A. A Therapeutic Trial of Pro-methylation Dietary Supplements in Angelman Syndrome. *Am J Med Genet A*. Dec 2011, 155(12): 2956-2963.
- Jiang D, Hong Q, Shen Y, Xu Y, Zhu H, Li Y, Xu C, Ouyang G, Duan S. The diagnostic value of DNA methylation in leukemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 May 8, 9(5).
- Reynolds EH. The neurology of folic acid deficiency. *Handb Clin Neurol*. 2014, 120: 927-43.
- Apolline Imbard, Jean-François Benoist, Henk J. Blom. Neural Tube Defects, Folic Acid and Methylation. *Int J Environ Res Public Health*. Sep 2013, 10(9): 4352-4389.
- Krawinkel MB, Strohm D, Weissenborn A. Revised D-A-CH intake recommendations for folate: how much is needed? *Eur J Clin Nutr*. Jun 2014, 68(6): 719-723.
- Живоглазова ЛД. Течение беременности у женщин и состояние новорожденных в зависимости от обеспеченности микронутриентами: автореф. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2010.
- Горбачев В.В., Горбачева В.Н. Витамины. Микро- и макроэлементы. Справочник. Минск: Книжный Дом, 2002.
- Доронин А.Ф., Шендеров Б.А. Функциональное питание. Изд-во «Грантъ», 2002.
- Ших Е.В. Взаимодействие компонентов витаминно-минеральных комплексов и рациональная витаминотерапия. *Consilium medicum*, 2004, 6, 12.
- Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2006, 28: 680-9.
- Yasmin H. Neggers. Increasing Prevalence, Changes in Diagnostic Criteria, and Nutritional Risk Factors for Autism Spectrum Disorders. *ISRN Nutr*. 2014: 514026.
- Richard E. Frye, Daniel Rossignol, Manuel F. Casanova, Gregory L. Brown, Victoria Martin, Stephen Edelson, Robert Coben et al. A Review of Traditional and Novel Treatments for Seizures in Autism Spectrum Disorder: Findings from a Systematic Review and Expert Panel. *Front Public Health*. 2013, 1: 31
- Suren P, Roth C, Brenahan M et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *The Journal of the American Medical Association*. 2013, 309(6): 570-577
- Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010.
- MMWR Surveill Summ. 2014 Mar 28, 63(2): 1-21. Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 Principal Investigators, Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
- Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А., Скальная М.Г., Громова О.А. Иммунофармакология микроэлементов. М., 2000.
- Jankowski-Hennig MA, Clegg MS, Daston GP, Rogers JM, Keen CL. Zinc-deficient rat embryos have increased caspase 3-like activity and apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000, 271: 250-256.
- Mackenzie GG, Zago MP, Keen CL, Oteiza PI. Low intracellular zinc impairs the translocation of activated nf-kappa b to the nuclei in human neuroblastoma imr-32 cells. *J Biol Chem*. 2002, 277, 34610-34617.
- Kamil Jurowski, Bernadeta Szewczyk, Gabriel Nowak, Wojciech Piekoszewski. Biological consequences of zinc deficiency in the pathomechanisms of selected diseases. *J Biol Inorg Chem*. 2014, 19(7): 1069-1079
- Иванова О.М. Анатомический и молекулярный принципы в новых технологиях исследования типового патологического процесса ишемической болезни сердца и сопровождающих ее расстройств функциональных систем. Автореф. канд. дисс., М., 2001.
- Yanfang Wang, Victoria Hodgkinson, Sha Zhu, Gary A. Weisman, Michael J. Petris. Advances in the Understanding of Mammalian Copper Transporters. *Adv Nutr*. Mar 2011, 2(2): 129-137.
- Borella P, Szilagyi A, Than G, Csaba I, Giardino A, Facchinetti F. Maternal plasma concentrations of magnesium, calcium, zinc and copper in normal and pathological pregnancies. *Sci Total Environ*. 1990 Dec 1, 99(1-2): 67-76
- Жаворонков А.А., Кудрин А.В. Микроэлементы и естественная киллерная активность. *Арх. патологии*, 1999, 58, 3, 65-70.
- Victoria Hodgkinson, Michael J. Petris. Copper Homeostasis at the Host-Pathogen Interface. *J Biol Chem*. Apr 20, 2012, 287(17): 13549-13555
- Kaveri S. Chaturvedi, Jeffrey P. Henderson. Pathogenic adaptations to host-derived antibacterial copper. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014, 4: 3.