

Важность микронутриентов при беременности

П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй, Н.С. Холодова

«Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

В данной обзорной статье отражены лабораторные исследования микронутриентов, проводимые за последние 14 лет. В работе показано, что в I триместре беременности дефицит витаминов и микроэлементов может приводить к нарушениям внутриутробного развития и даже к гибели плода.

Во II и III триместрах беременности изменения витаминно-минерального статуса не вызывает явных аномалий внутриутробного развития, но тем не менее может нарушиться формирование структуры и функции органов и систем. Эти исследования свидетельствуют, что коррекция дефицита микроэлементов и витаминов во время беременности определяет их важную роль не только для здоровья женщины в целом, но и для полноценного развития здорового ребенка.

Ключевые слова: микронутриенты, витамины, микроэлементы, беременность, внутриутробное развитие плода.

В настоящее время не вызывает сомнения, что благоприятное течение беременности, ее исход напрямую зависят от состояния здоровья матери. Микронутриенты, которые содержатся в рационе беременной, непосредственно влияют не только на ее организм, но и на состояние здоровья развивающегося плода.

В последние годы в исследованиях, проводимых лабораторией обмена витаминов и микроэлементов (МЭ), установлено, что коррекция дефицита микронутриентов во время беременности определяет их важную роль не только для здоровья женщины в целом, но и для полноценного развития и здоровья ребенка.

Учитывая, что на сегодняшний день у большинства женщин реальное потребление макро- и микроэлементов, витаминов с продуктами питания значительно ниже уровня, обеспечивающего благоприятное течение беременности и лактации, возникает необходимость в экзогенной коррекции дефицита с учетом их специфических потребностей.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 1987–1988 гг. отметила, что среди 14 778 беременных из 22 стран мира среднее количество используемых препаратов составило 2,9 (от 1 до 15). В. Радзинский, Г. Тотчиев (2011) [1] отмечают, что в ходе проведенного исследования в Приморском крае России в период 2004–2007 гг. установлено, что в среднем каждая беременная принимала 3 лекарственных средства (от 1 до 14). Некоторые из принимаемых препаратов были многокомпонентными. Общее число наименований лекарственных средств составило 2078. Полипрагматизация была отмечена в 85% случаев.

Назначение при физиологической беременности любых лекарственных средств, в том числе витаминно-минеральных комплексов (ВМК), должно быть оценено с позиции риск/польза. Так, применение фармакологических доз витаминов и тем более МЭ у беременных возможно при дефиците, установленном по клиническим и лабораторным критериям. G. Rampersaud и соавторы [2] сообщают, что использование ВМК беременными должно дополнять питание, а не обеспечивать полностью потребность в витаминах и МЭ.

По данным литературы последнего десятилетия, выявлены значительные нарушения, прежде всего по уровню потребления МЭ. В I триместре беременности дефицит микронутриентов может приводить к нарушениям нормального внутри-

утробного развития и даже к гибели плода. Согласно проведенным исследованиям у беременных, особенно в I триместре, недостаток витаминов группы В выявляется у 20–100%, витамина С – у 13–50%, каротиноидов – у 25–94%; полигиповитаминоз наблюдается у 70–80% обследованных [8]. Но в то же время во II и III триместрах беременности изменения витаминно-минерального статуса не вызывают явных аномалий внутриутробного развития, может нарушаться формирование структуры и функции органов и систем (сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, пищеварительной).

Установлено, что недостаток рибофлавина вызывает аномалии развития конечностей у плода, расщепление твердого нёба; витамина А – расщепление твердого нёба и анэнцефалию; фолиевой кислоты – пороки развития сердечно-сосудистой системы, органов зрения (микро- и анофтальмию, катаракту); ЦНС (дефекты зарашения нервной трубки), дефицит витамина С может привести к преждевременному прерыванию беременности [7].

При исследовании Н. Ли и соавторов установлено, что во время беременности происходит изменение функционирования всех систем организма матери, направленных на вынашивание плода. Поскольку для формирования скелета плода требуются минеральные вещества, логично предположить, что при беременности происходит перераспределение кальция в организме и создаются предпосылки для изменения костно-минерального метаболизма [3, 4]. W. Pluskiewicz и соавторы отмечают, что кости являются самым крупным «хранилищем» кальция в организме и, чтобы удовлетворить увеличенную потребность в нем растущего организма, может произойти мобилизация кальция из костной ткани матери [5].

Исследования ряда авторов [6, 9] продемонстрировали, что у беременных есть достаточно большой резерв компенсаторно-приспособительных реакций организма для поддержания кальциево-фосфорного гомеостаза. Во время беременности при адекватной обеспеченности витамина D происходит активация всасывания кальция в кишечнике. Однако в ряде случаев изменения костно-минерального метаболизма в процессе беременности могут приводить к снижению плотности костной ткани, т.е. – к остеопении [9].

R. Nangung, R.C. Tsang отмечают, что нарушения костно-минерального обмена во время беременности влияют не только на состояние костной ткани женщины, но и на плод, приводят к рождению детей (особенно с малой массой тела) с симптомами недостаточной минерализации костной ткани. Кроме того, дефицит кальция у матери может привести к задержке роста плода [9].

В литературе содержатся немногочисленные и неоднозначно интерпретируемые сообщения об изменении костно-минерального обмена во время беременности [11, 12]. При этом работ, посвященных динамическому изучению костно-минерального метаболизма у беременных с нормальной и сниженной плотностью костной ткани, не было обнаружено.

В связи с этим Р.Д. Гаспарян и соавторы [10] занимались динамическим изучением минерального метаболизма в костной ткани в процессе гестации у беременных с нормальной и сниженной плотностью костной ткани, а также оценки эффективности коррекции выявленных нарушений у пациенток. Авторы отмечают, что согласно результатам проведенно-

го анализа жалоб на неспецифические симптомы кальциевой недостаточности во время беременности, по мере прогрессирования беременности, у женщин контрольной группы клинически усиливались симптомы кальциевой недостаточности: в 10–12 нед беременности их предъявляли 24,0% пациенток, а в 30–32 нед – 60%, несмотря на то, что показатели плотности костной ткани находились в пределах референтных значений. В то же время у беременных с скорректированной остеопенией жалобы на неспецифические симптомы кальциевой недостаточности в процессе гестации уменьшились.

Недостаток кальция, магния, меди и цинка повышает риск возникновения спонтанных аборт, а также послеродовую смертность у пациенток; может привести к развитию врожденных уродств плода, гипотрофии плода, задержке внутриутробного развития. В экспериментальных исследованиях установлено, что недостаток никеля повышает риск развития послеродового атонического кровотечения. Снижение в организме матери уровня железа, цинка, меди, марганца играет ведущую роль в патогенезе анемии.

Результаты исследований, проведенных рядом авторов, свидетельствуют, что снижение содержания в организме матери железа и магния коррелирует с частотой рождения недоношенных детей. Ряд исследователей проиллюстрировали роль МЭ в формировании врожденного иммунодефицита, в повышении вероятности младенческой смертности, особенно роли селена [13]. Беременные и кормящие женщины относятся к группе повышенного риска развития йоддефицитных состояний, так как имеют повышенную потребность в йоде.

Йод – важный элемент для синтеза гормонов щитовидной железы. Дефицит йода приводит в первую очередь к снижению синтеза и секреции основного гормона щитовидной железы – тироксина, что по принципу обратной связи стимулирует синтез и секрецию тиреотропного гормона (ТТГ) гипофизом. Регуляция ТТГ тесно связана с уровнем гормонов щитовидной железы – тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) в крови.

Йодный дефицит, приводит к развитию целого ряда йоддефицитных заболеваний (ЙДЗ). Одним из основных проявлений дефицита йода в окружающей среде становится компенсаторная гиперплазия тиреоидной ткани, приводящая к образованию зоба.

Более чем у 50% женщин после родоразрешения зоб не подвергается обратному развитию. Это отчасти объясняет более высокую частоту заболеваний щитовидной железы у женщин по сравнению с мужчинами [14]. Закладка щитовидной железы у плода происходит на 4–5-й неделе внутриутробного развития. На 10–12-й неделе железа приобретает способность накапливать йод и синтезировать йодтиронин, а к 16–17-й неделе беременности щитовидная железа плода полностью дифференцирована и активно функционирует.

По современным представлениям, плацента частично проницаема для тиреоидных гормонов, через плаценту легко проникает йод. Основной метод массовой профилактики ЙДЗ заключается в использовании в продуктах питания йодированной соли [ВОЗ, 1994], основной метод индивидуальной профилактики и лечения – восполнение дефицита йода с помощью лекарственных препаратов калия йодида [ВОЗ, 2000].

Нормативы потребления йода беременными и кормящими женщинами в разных странах неодинаковы. Они являются высокими в США, Канаде, Германии и Австрии и колеблются в среднем от 220 до 230 мкг/сут для беременных и от 260 до 290 мкг/сут в период лактации.

В странах СНГ не существует разработанных и официально утвержденных рекомендаций, касающихся суточной потребности организма в йоде [15]. Поэтому для населения, в том числе для беременных и кормящих женщин, в настоящее время используются нормативы, рекомендуемые ВОЗ (200–500 мкг/сут) Это на 33% больше, чем для остального контингента

(150 мкг/сут) [15]. Днепропетровская область относится к среднедефицитным регионам – потребность в йоде для беременных и кормящих матерей составляет 150–200 мкг/сут.

Во время физиологической беременности происходит существенное изменение функционирования щитовидной железы. На ее функцию воздействует большое количество факторов, специфических для каждого триместра. Исследователи в своих публикациях отмечают, что хориогонический гонадотропин (ХГ) является одним из важных факторов, влияющих на метаболизм тиреоидных гормонов во время беременности [18]. Этот гормон синтезируется синцитиотрофобластом плодного яйца. Он непосредственно стимулирует функцию щитовидной железы в ранние сроки беременности. По своей химической структуре этот гормон состоит из α - и β -субъединиц, α -субъединица идентична для ХГ и гипофизарных гонадотропинов (ЛГ, ФСГ, ТТГ), поэтому на щитовидную железу ХГ действует как слабый аналог ТТГ.

Как известно, своей максимальной концентрации уровень ХГ достигает к 9–10-й неделе беременности, вследствие чего происходит повышение уровня свободного тироксина и соответственно подавление тиреотропной функции гипофиза (уровень ТТГ снижается). Но в то же время у большинства здоровых пациенток влияние ХГ на щитовидную железу остается минимальным, непродолжительным и не приводит к клиническим симптомам [15].

Другим фактором, влияющим на метаболизм тиреоидных гормонов во время беременности, являются эстрогены. Во время беременности и лактации потребность организма пациентки в йоде возрастает. В этом аспекте D. Glinoe [16] информирует, что во время беременности для поддержания оптимальной концентрации Т4 при снижении функции щитовидной железы синтез гормона увеличивается на 10–15%, в среднем – на 40–50%. Суточная продукция Т4 возрастает до 75–150 мкг, что соответствует 50–100 мкг йода в день.

До настоящего времени недостаточно изучено количество переходящего из организма матери к плоду Т4 до начала функционирования щитовидной железы плода. Однако F. Delange [17] сообщает, что до 40% Т4, определенного в пуповинной крови плода при его рождении, имеет материнское происхождение.

Количество передаваемого йодида плоду установить сложно, так как содержание йода в щитовидной железе увеличивается менее чем с 2 мкг на 17-й неделе беременности до 300 мкг к моменту рождения, а продукция Т4 в среднем составляет 500 мкг и необходимое дополнительное количество Т4 у новорожденных с пониженной функцией щитовидной железы составляет 50–75 мкг/сут [17–21].

В литературе имеются указания, что увеличение потребности организма в йоде во время беременности обусловлено в основном усиленным выведением йодида с мочой, которое должно было приводить к снижению сывороточной концентрации неорганического йода [22]. Но С. Liberman и соавторы [23] установили, что во время беременности не происходит значительного снижения концентрации неорганического йода в плазме крови.

Несмотря на повсеместное проведение йодной профилактики по данным ВОЗ у 1,5 млрд жителей нашей планеты существует риск развития ЙДЗ [ВОЗ, 1994]. Более 500 млн из них проживают в регионах с выраженным дефицитом йода и высокой распространенностью эндемического зоба. Однако в литературе появляется все больше данных о том, что «зобная эндемия» в настоящее время имеет смешанный генез и является результатом сложного взаимодействия эндо- и экзогенных факторов [18].

Восполнение недостатка йода, начиная с ранних сроков беременности, ведет к коррекции таких заболеваний, как: врожденные аномалии развития плода, эндемический кретинизм (умственная отсталость), гипотиреоз и практически к полному предупреждению формирования зоба как у матери, так и у плода.

Известно, что дефицит йода может быть причиной снижения фертильности, повышения частоты мертворождений, врожденных аномалий развития, повышения риска перинатальной смертности. В послеродовой период у кормящих матерей йоддефицит может быть причиной снижения выработки молока. Как сообщает Е. Ших [13], до середины прошлого века считалось, что эндемичные формы патологии щитовидной железы обусловлены монодефицитом йода. Отсюда следовало, что применение монопрепаратов йода является достаточным и эффективным.

Фундаментальные исследования по биохимии, молекулярной фармакологии МЭ свидетельствуют, что в профилактике и терапии йоддефицитных состояний у беременных не следует упускать из виду неразрывную связь метаболизма плода с метаболизмом других микронутриентов.

М. Samir, M.Y. el-Awady считают, что значимым фактором, усугубляющим йодный дефицит организма, является недостаток природного селена, так как последний участвует в метаболизме тиреоидных гормонов. Дефицит селена рассматривают как фактор экономии йода, но в условиях йодного дефицита сопутствующий дефицит селена вызывает снижение функции щитовидной железы, повышает чувствительность тиреоцитов к некрозу [24].

Гормон трийодтиронин (Т3) в организме человека образуется при активном участии ферментов, содержащих селен.

Селен потенцирует действие витамина Е, облегчает антиоксидантную защиту клеточных мембран, участвует в регуляции продукции ТТГ. Доказано, что гиперпродукция последнего при недостаточности селена становится причиной гиперплазии щитовидной железы, связанной со снижением трансформации тироксина в трийодтиронин. Селен повышает реакцию лимфоцитов на различные митогены, усиливает продукцию интерлейкинов, потенцирует клеточный и гуморальные ответы.

Снижение уровня селена в сыворотке крови в период беременности сопровождается изменениями многих показателей гомеостаза, в частности содержания селена в эритроцитах, активности селензависимой глутатионпероксидазы, уровня выведения МЭ с мочой. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что речь идет о перераспределении селена внутри организма вследствие интенсивного эндогенного регулирования, обеспечивающего накопление этого МЭ в тканях плода и амниотической оболочке, снижение его уровня в сыворотке крови, уменьшение экскреции с мочой.

При низком содержании селена в организме беременных резко возрастает риск детской смертности и развития у плода и новорожденного сердечно-сосудистой патологии, злокачественных новообразований, мышечной дистрофии, заболеваний дыхательной системы. Уровень селена у беременных снижается не только из-за недостаточного поступления его с пищей и водой, но и вследствие усиления обменных процессов, необходимых для роста и развития плода [18].

W. Walker и соавторы [25] считают, что адекватное поступление селена важно и в раннем детском возрасте, когда все метаболические процессы особенно напряжены и сочетаются с определенной незрелостью механизмов их регуляции. Основным методом профилактики неблагоприятных последствий этого элемента является профилактический прием лекарственных средств, содержащих селен. Суточная потребность в селене зависит от возраста и составляет 20–100 мкг, а в период беременности – 65 мкг [18]. Учитывая, что ребенок в первые месяцы жизни получает селен исключительно от матери, а продукты детского питания не всегда содержат его в достаточном количестве, особое значение приобретает обеспеченность этим МЭ пациенток как на протяжении беременности, так и в период лактации.

U. Von Mandach и соавторы [26] отмечают, что дефицит селена приводит к снижению активности этих ферментов и усугубляет последующий дефицит плода. Недостаточное содержание в организме **железа** приводит к нарушению синтеза тиреоидных гормонов, так как при этом снижается активность тиреоидной пероксидазы. M.V. Zimmermann и соавторы [28] и ряд других авторов установили связь между железодефицитной анемией и нарушением тиреоидной функции. Это подтверждают и другие исследователи.

M. Ward и соавторы [27] считают, что дефицит железа снижает синтез тиреоидных гормонов путем снижения активности гензависимой тиреопероксидазы. Поэтому железодефицитная анемия (ЖДА) снижает эффективность препаратов йода в терапии и профилактике йоддефицитных заболеваний. Так как дефицит йода часто наблюдается на фоне низкой обеспеченности другими микронутриентами, то совместные дефициты микронутриентов могут усиливать негативные эффекты друг друга, тем самым значительно снижая эффективность терапии и профилактики состояний монокомпонентными препаратами.

Как указывают Y. Yan и соавторы [31], помимо селена и железа есть и другие синергисты, необходимые для проявления биологического эффекта йода: это и витамин А, и цианкобаламин, и фолаты, и витамин D, и витамин B₆. Данные сведения подтверждают целесообразность профилактического применения йода во время беременности именно в составе витаминно-минеральных комплексов. К таким комплексам относится лекарственный препарат витрум форте, содержащий йод и его синергисты, в том числе железо и селен.

По данным литературы [21], в мире дефицит железа регистрируют более чем у 1,5 млрд человек, при этом ЖДА – примерно у 500 млн. Потребность в железе у беременных гораздо выше, чем у небеременных. Распространенность дефицита железа среди беременных в индустриально развитых странах мира не превышает 20%, тогда как в развивающихся странах может достигать 80%.

К. Ногой и соавторы [29] отмечают, что данные литературы о необходимости проведения профилактики препаратами железа остаются противоречивыми. ВОЗ рекомендует принимать 60 мг железа в сутки всем беременным в тех регионах, где распространенность ЖДА меньше 20%, и 120 мг – где она превышает этот уровень.

L.H. Allen [30] рекомендует 30 мг элементарного железа в сутки в течение II и III триместров всем пациенткам без определения показателей обмена железа. Целесообразно подчеркнуть, что рационально составленные витаминно-минеральные комплексы являются оптимальным средством для проведения профилактики ЖДА в течение всей беременности.

У нас в Украине нашел широкое профилактическое применение при беременности препарат Гино-Тардиферон, производитель Rue du Lycee, 45500 Gien, France. Действующее вещество Гино-Тардиферона: 1 таблетка содержит железа (II) сульфат сесквигидрат 256,3 мг, что эквивалентно 80 мг железа, кислоту фолиевую 0,35 мг, с целью профилактики железодефицитных анемий беременных – 1 таблетка натошак. Терапевтические исследования на животных не установили мальформаций у потомства мышей и крыс, которые получали в период беременности препараты железа в дозах в 1100 раз выше, чем терапевтический уровень для человека.

При анемии у беременных необходимо установить причины ее возникновения, поскольку препарат Гино-Тардиферон содержит сахарозу, он противопоказан пациентам с непереносимостью фруктозы, синдромом мальабсорбции глюкозы. Целесообразно отметить, что яйцо, молоко, черный чай, кофе, хлеб, сырые злаки, молочные продукты подавляют всасывание железа. Пероральные препараты, которые содержат железо, нельзя принимать на протяжении 1–2 ч после употребления вышеупомянутых продуктов питания.

Рядом исследователей доказано, что цинк и железо обладают аддитивным эффектом в профилактике и лечении анемий у беременных. В проведенных в Америке К. Toulis и соавторами [32] исследованиях установлено, что комбинированное введение цинка с железом и фолиевой кислотой приводит к более быстрому и выраженному повышению уровня гемоглобина в плазме крови пациенток по сравнению с таковой у пациенток, получавших комбинацию, содержащую только железо и фолиевую кислоту. Авторы данной работы приводят ряд доказательств наличия аддитивного эффекта железа, цинка, фолиевой кислоты и витаминов группы В на метаболическом уровне.

Ученые при проведении в США исследования считают, что профилактическое применение витаминно-минеральных комплексов, содержащих цинк, железо и фолиевую кислоту, снижают риск развития анемии беременных в 2 раза.

Цинк – важнейшая часть многих фингерных белков, регулирующих уровень транскрипции других внутриклеточных белков. Цинксодержащие ферменты относятся ко всем шести классам ферментов, участвующих в метаболических процессах. При всех аутоиммунных заболеваниях и иммунодефицитных состояниях обнаруживается дефицит цинка той или иной степени выраженности [33, 34].

J. Chesters и соавторы отмечают, что цинк обеспечивает контроль экспрессии генов в процессе репликации и дифференцировки клеток, поэтому ранние стадии эмбриогенеза и ранние фазы клеточного цикла наиболее чувствительны к дефициту цинка [35]. У беременных отмечена прямая корреляция между снижением концентрации цинка в сыворотке крови и частотой слабости родовой деятельности, атоническими кровотечениями, преждевременными родами и рождением новорожденных с врожденными пороками. Кроме того, цинк участвует в формировании чувствительности к различным гормонам факторов роста и т.д. На фоне дефицита цинка может происходить задержка полового развития у мальчиков и утрата сперматозоидами способности к оплодотворению у мужчин.

Цинк потенцирует клеточно-опосредованные защитные реакции организма по отношению к бактериям и вирусам, влияет на процессы антителообразования [36]. М. Ozata и соавторы считают, что цинк является компонентом ядерного рецептора ТЗ. Это объясняет необходимость данного МЭ для реализации биологического эффекта тиреоидных гормонов [37].

Снижение уровня содержания цинка в организме сопровождается угнетением активности металлопротеиназ, обеспечивающих инактивацию вирусных, внутриклеточных и бактериальных агентов, что приводит к нарушению фагоцитоза и, в конечном счете, к персистенции инфекции. Дефицит меди и цинка не только вызывает угнетение процесса выработки и дифференцировки Т-лимфоцитов, при этом отмечается и нарушение продукции цитокинов [18].

Дефицит цинка может приводить к усиленному накоплению в организме кадмия, свинца, меди (функциональных антагонистов цинка) и железа, особенно на фоне дефицита белков в рационе. Суточная потребность в цинке составляет 5–15 мг для детей и 15–20 мг для взрослых [38]. Установлено, что дефицит цинка (но не селена и меди) потенцирует эффект дефицита йода в развитии эндемического зоба [24].

Недостаток цинка может оказаться тератогенным и вызывать развитие дефектов нервной трубки плода. У новорожденных, родившихся у матерей, получавших во время беременности цинк, отмечалась более высокая оценка при рождении по шкале Апгар [13]. М. Johnson, К. Porter [39] указывают, что прием цинка во время беременности является важным профилактическим фактором, снижающим частоту возникновения показателей для проведения абдоминального родоразрешения.

К. Toulis и соавторы (2010) [32] сообщают, что несмотря на трудности определения содержания цинка в организме с

использованием вероятностного подхода, было установлено, что около 82% беременных в мире испытывают цинковую недостаточность. Поэтому применение цинксодержащих витаминно-минеральных комплексов во время беременности является целесообразным.

Медь – один из основных независимых МЭ, входящих в состав важнейших ферментов, определяющих в организме жизненно важные процессы, например дыхание и эритропоэз [40]. Изучение воздействия меди с железом в процессе кроветворения началось еще полтора века тому назад. В 1848 г. Millan сообщил о существовании особой формы «хлороза», обусловленной дефицитом меди. Дальнейшее наблюдение за молодыми женщинами, работающими на производстве меди, позволили сделать заключение о том, что медь каким-то образом препятствует развитию анемии. Первое исследование, проведенное Mendini в 1862 году, продемонстрировало эффективность меди в лечении анемии, что было подтверждено в последующих работах (1890 и 1930 гг.).

Как сообщает Р. Fox [41] в 1927 г. Warburg и Krebs заявили о существовании Cu/Fe-связи, в том числе и обратной, когда статус железа влияет на метаболизм меди. В 1950–1960 гг. Wintrobe и Cartwright с соавторами выделили и стали изучать возможные точки приложения действия меди на обмен железа: синтез гемоглобина; всасывание в кишечнике; высвобождение из депо и утилизацию в клетке во время синтеза.

Разработка этих аспектов проблемы продолжается и сегодня с учетом современных достижений молекулярной биологии. В частности, изучение двух белков меди церулоплазмينا и недавно открытого гепестина (hephaestin) позволило выделить два молекулярных звена, объединяющих метаболизм меди и железа [41].

Медь участвует в созревании и стимуляции ретикулоцитов и других гемопоэтических клеток путем активации цитохром-оксидазы. Медь способствует устойчивости клеточных мембран и мобилизации железа, его транспорту из ткани в костный мозг. Медь считается основным активатором гемоглобина. При дефиците меди нарушаются эритро- и гранулоцитопоэз, что способствует развитию гипохромной анемии и нейтропении [40].

По данным Р. Reeves и соавторов [42], наиболее ярким проявлением дефицита меди в организме являются низкая активность церулоплазмينا в сыворотке; низкая концентрация меди и железа в крови; низкое содержание меди в печени; изменения гематологических показателей, включающих микроцитоз, гипохромную анемию, снижение уровня Hb (гемоглобин) и Ht (HCT) (гематокрит), эритроцитов, MCHC (средняя концентрация Hb в эритроците, норма: 30–38 г/дл), при ЖДА–MCHC <33 г/дл и повышение RDW (показатель анизоцитоза эритроцитов, норма: 11,5–14,5%, при ЖДА–RDW – повышен. Таким образом, имеются данные о существовании медьзависимых факторов в гемопоэтической системе, которые способствуют усвоению железа и эритропоэзу [40].

Частота диагностики дефектов нервной трубки (ДНТ) составляет 0,2–0,5%, например, в России ежегодно погибают до 300 новорожденных с этим диагнозом, что составляет примерно 2% в структуре общей детской смертности [43]. Адекватное поступление фолатов является необходимым для синтеза ДНК и РНК, ДНТ являются врожденными пороками развития, иногда фатальными, характеризующимися анэнцефалией или расщеплением позвоночника (spina bifida). Дефекты возникают на 21–27-й день гестации. Это период, когда многие пациентки еще не знают о своей беременности [13].

Приведенные данные рандомизированных исследований демонстрируют сокращение формирования ДНТ в 60–100% наблюдений при дополнительном потреблении пациенткой фолиевой кислоты на фоне полноценного разнообразного питания на протяжении одного месяца до зачатия и в течение 1 мес после зачатия.

Клетки, предшественники нервного гребня и нейроэпителиальных клеток имеют очень высокий уровень рецепторов для фолатов, из чего следует, что эти клетки имеют повышенную потребность в данных биологических соединений. Так, согласно теории U.H. Shooknoff и соавторов (2010), снижение уровня поступления фолиевой кислоты с пищей запускает процесс гиперэкспрессии гена, кодирующего микро-РНК miR-34a, мишенью которой является ген MTHFR. Это приводит к блоку синтеза 5-метилена тетрагидрофолата и запускает каскад реакций, приводящих к повышению уровня гомоцистеина. При наличии дефицита фолатов и дефекта гена MTHFR, вызванного заменой C677T, наблюдается критическое нарушение процессов, необходимых для нормального эмбриогенеза.

Поэтому, по нашему мнению, необходимо проводить прекоцепционную профилактику всем пациенткам, планирующим беременность, согласно их генотипу по C677T MTHFR. Так, при наличии С/Т-генотипа (гетерозиготный генотип) необходимо принимать до 2 мг/сут фолиевой кислоты и витамина В₆, В₁₂ минимум 3 мес (а лучше 6) до наступления беременности и в I триместре беременности.

В случае обнаружения у пациентки Т/Т-генотипа по С667Т MTHFR, необходимо рекомендовать прием до 5 мг/сут фолиевой кислоты и витамины В₆, В₁₂ в те же сроки [63–66].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что эффективность первичной профилактики у пар, принимавших фолиевую кислоту до зачатия, частота ДНТ плода, по итогам многолетних наблюдений, снижается в 3 раза по сравнению с популяционной распространенностью данной группы пороков.

S. Voutilainen и соавторы [44] указывают, что фолиевая кислота напрямую участвует в формировании сосудистого русла плаценты. Нарушения ангиогенеза в этой области ассоциированы с патогенезом преэклампсии и фетоплацентарной дисфункции, в том числе задержкой роста и антенатальной гибелью плода. Фолиевая кислота также способствует предотвращению других видов врожденных пороков, в том числе пороков сердца и недоразвития конечностей. Также необходимо отметить, что низкий уровень потребления фолиевой кислоты во время беременности ассоциируется с повышенной частотой преждевременных родов и низкой массой тела детей до рождения. Кроме того, данные литературы свидетельствуют, что повышенное содержание в сыворотке крови гомоцистеина является индикатором функциональной фолатной недостаточности и связывается с повышенным риском выкидыша и такими осложнениями беременности, как эклампсия и преждевременная отслойка плаценты [27].

Дефицит фолиевой кислоты приводит к реализации наиболее неблагоприятных звеньев патогенеза артериальной гипертензии у беременных и к тотальной ангиопатии, микротромбозам, нарастанию инсулинорезистентности [27, 43]. Следовательно, есть основания для продолжения дополнительного потребления фолиевой кислоты в течение всей беременности, даже после закрытия нервной трубки, с целью снижения риска других возможных осложнений.

Магний. Как известно магний является одним из ключевых МЭ, находящихся в одном ряду с натрием, калием и кальцием по степени важности для организма человека. Магний участвует в процессах синтеза и деградации многочисленных нейромедиаторов, катехоламинов (норадреналина), ацетилхолина, глицина [11]. Магний является весьма важным компонентом в сбалансированной питательной поддержке при развитии гестоза. В настоящее время общеизвестно, что недостаток эндогенного магния проявляется комплексом симптомов, характеризующих спазмофилию и включающих нервно-мышечные симптомы.

Известно, что ионы магния, цинка, марганца, кобальта поддерживают соли мочи в растворенном состоянии, что препятствует их кристаллизации и образованию камней в мочевыводя-

щих путях, особенно при беременности [45]. Магний – необходимый элемент для нашего организма со средним содержанием 17 ммоль/кг. В. Sibai [46] отмечает, что примерно 99% общего количества магния находится в клетках. Абсорбция магния происходит избирательно, на уровне слизистой оболочки тонкой кишки, и составляет 40–50% от поступившего магния в организм. Около 2/3 внутриклеточного магния распределяется в костной ткани или поперечнополосатых мышцах, а также в эритроцитах.

К. Dadak (2013) [47] отметил, что магний важен для функционирования многих органов, но в большей степени – именно для плаценты. Хорошо известно, что плацента синтезирует более 150 белков и гормонов и 70% из них являются магниезависимыми. Это одна из основных причин повышенной потребности в магии беременных пациенток.

J. Higdon [48] сообщает, что дефицит магния может привести к нарушению имплантации эмбриона и тем самым повысить риск самопроизвольного аборта. Для благополучного течения и исхода беременности важно адекватное функционирование системы адаптации, при дефиците магния реакции адаптации могут нарушаться. В. Серов и соавторы (2012) [49] указывают, что проявление дефицита магния у беременных, кроме судорожных подергиваний в икроножных мышцах, симптомов со стороны нервной системы, могут быть и более серьезные состояния, такие, как: кальциноз плаценты (как следствие нарушения обмена кальция в условиях дефицита магния); длительная угроза прерывания беременности; преждевременные роды; нарушение (слабость) родовой деятельности; нарушение раскрытия шейки матки в родах; нарушение периода изгнания плода в родах; боль в спине, пояснице и тазовом отделе; симфизопатия и симфизит; преэклампсия и эклампсия.

К. Дадак (2013), О. Громова и соавторы (2013) [47, 50] иллюстрируют, что дефицит магния часто ассоциирован с дефицитом пиридоксина (витамина В₆), который является его синергистом и способствует более полноценному усвоению магния из пищи и фармацевтических препаратов. А также доказано, что восполнение дефицита магния цитратом магния в сочетании с пиридоксином в составе комплексной терапии беременных с угрозой тромботических осложнений способствует снижению риска развития тромбоза [51].

Важность микронутриентов с антиоксидантной активностью

Как известно, витамины С, Е, А и β-кератин обеспечивают неферментативную антиоксидантную защиту организма за счет инактивации на разных уровнях высокотоксичных форм кислорода, непрерывно образующихся в процессе нормальной жизнедеятельности любой клетки. При подавляющем числе заболеваний количество токсических форм кислорода возрастает. При этом точки зрения в отношении антиоксидантов различны. По мнению V. Triggiani и соавторов [52], витамин Е является незаменимым компонентом для правильного развития плода у крыс.

В публикациях описаны результаты экспериментальных исследований, подтверждающие, что состояния, связанные с нарушениями всасывания витамина Е, приводят к статистически значимому повышению эмбриональной летальности у мышей. М. Zimmermann, J. Kohrle [53] обнаружили, что при патологическом течении беременности концентрация в крови α-токоферола ниже, чем при физиологическом течении беременности соответствующего гестационного срока. Е. Ших (2014) [13] указывает, что в патогенезе преэклампсии и эклампсии обсуждается роль оксидантного стресса. В связи с этим витамины с антиоксидантным потенциалом могут иметь положительное терапевтическое значение у беременных групп риска. Ранее назначение витаминов–оксидантов Е и С пациенткам с высоким риском развития преэклампсии имеет положительный клинический эффект.

В. Darbw и соавторы [54] установили, что среди 283 беременных с повышенным риском развития преэклампсии у пациенток, принимавших витамины Е и С, риск развития преэклампсии был в 2 раза ниже, чем в группе плацебо. В данном исследовании авторы установили, что при назначении витаминов было выявлено улучшение функции эндотелия, уменьшение степени выраженности плацентарной дисфункции и снижение концентрации изопростонов. Применение антиоксидантов у беременных в комплексе традиционной терапии эклампсии и преэклампсии, развившейся на фоне эпилепсии, способствует снижению интенсивности окислительного стресса, нормализации механизмов антирадикальной защиты при этой патологии, сопровождается клинически значимым улучшением внутриутробного плода и кровотока в системе мать–плацента–плод.

Необходимо отметить, что, по данным литературы, эклампсия в ряде стран, в частности в России, занимает одно из первых трех мест в структуре материнской смертности, периодически уступая первенство кровотечениям, септическим осложнениям и смертности от экстрагенитальных заболеваний. В литературе описан ряд исследований, которые подтверждают иммуномодулирующую активность аскорбиновой кислоты. Аскорбиновая кислота повышает количество лимфоцитов, увеличивает продукцию интерферонов, стимулирует макрофаги, усиливает продукцию ими высокоактивных форм и соединений кислорода.

Так, в эксперименте было продемонстрировано, что при использовании аскорбиновой кислоты в дозе от 500 мг до 3 г в день ускоряется деление лимфоцитов в ответ на внешнюю агрессию вирусов. Кроме того, в ряде экспериментальных исследований установлено, что аскорбиновая кислота концентрируется в нейтрофильных гранулоцитах, которые принимают участие в уничтожении носителей инфекции с помощью свободных радикалов, при этом сами нейтрофильные гранулоциты, содержащие витамин С, защищены от повреждающего действия свободных радикалов.

Витамин Е обладает иммуностимулирующим эффектом: усиливает передачу сигнала для активации иммунокомпетентных клеток в ходе иммунного ответа [13, 54]. Витамин Е предупреждает образование связей между низкомолекулярными соединениями и белками организма в печени и крови (например, при воздействии ионизирующего облучения). Вследствие чего тормозится укрупнение иммунных комплексов и образование повреждающих молекул. Такой эффект, очевидно, обусловлен антиоксидантными свойствами токоферола.

При иммунодефицитах витамин Е способствует защите Т- и β-лимфоцитов от угнетающего действия свободных радикалов и, как следствие, нормализует активность иммунной системы. В литературе имеются данные, свидетельствующие, что среди людей, принимавших витамин Е, заболеваемость инфекциями была на 30% меньше.

Исследования, проведенные в Университете Тафтса, показали, что в таких диетических продуктах, как в плодах вишни-черешни (в 100 граммах содержится 54 килокалории), гораздо больше антиоксидантов, чем в чернике, клубнике, ежевике и малине.

Факт наличия синергизма фармакологических эффектов является известным для токоферола при сочетании его с аскорбиновой кислотой и витамином А. Витамин А обеспечивает формирование иммунных (защитных) клеток, выстилку дыхательной системы и пищеварительного тракта, служащих естественным барьером на пути проникновения инфекции.

Витамин А так же, как и токоферол, способен проявлять свойства антиоксиданта. И, кроме того, он является достаточно эффективным стимулятором иммунитета, активируя цитотоксические функции Т-лимфоцитов и макрофагов, которые обеспечивают противоопухолевую, противовирусную

защиту, устойчивость к аутоиммунным и иммунодефицитным состояниям.

Согласно резолюции Department of Ophthalmology, Johns Hopkins University School of Medicine (США) [56] результаты экспериментов на животных свидетельствуют, что витамин А и ретиноиды играют одну из главных ролей в формировании иммунитета.

N. Mario и соавторы [57] в своих исследованиях проиллюстрировали, что прием витамина А привел к снижению заболеваемости и смертности при различных инфекционных болезнях типа кори, инфекционной диареи, связанной с корью пневмонии, инфицированности вирусом иммунодефицита и малярии. Авторы сообщают, что иммунные реакции женщин, страдающих инфекционными заболеваниями, существенно изменяются при дополнительном приеме витамина А. Диапазон изменений зависит от типа инфекции и того, какие задействованы иммунные реакции.

Следует отметить, что МЭ селен также обладает антиоксидантной активностью. Проведено многоцентровое исследование по изучению влияния селена на число респираторных заболеваний у недоношенных детей в Новой Зеландии. Выполняли обследование 534 девочек, рожденных с массой тела до 1500 г, с первой недели жизни до первой менструации. Селен назначали в дозе 7 мкг/кг в день парентерально в младенческом возрасте или 5 мг/кг в день перорально в старшем возрасте. Авторы [58] описали увеличение содержания селена и глутатионпероксидазы в сыворотке крови, в группе, принимавшей селен, по сравнению с плацебо-группой. При этом в раннем возрасте отмечена коррелятивная зависимость между низким содержанием селена и повышенным риском смерти из-за вирусных респираторных заболеваний.

Исходя из результатов проведенных выше исследований, логично предположить, что применение комплексов, содержащих минералы и витамины, с целью активации неспецифического иммунитета, должно быть более эффективным, чем применение отдельных компонентов. Это подтверждается публикациями эффективности приема витаминно-минеральных комплексов для снижения риска заболеваний острыми респираторными вирусными инфекциями [13].

SU.VI Max (Supplementation en Vitamines et Mineraux AntiOxidant Studi), проведенное во Франции многоцентровое исследование включало наблюдение в течение 8 лет за 12 735 пациентами. Обследованы пациентки в возрасте 35–60 лет и мужчины 45–60 лет. Обследуемые ежедневно получали селен 100 мкг, цинк – 20 мкг и антиоксидантные витамины: С – 120 мг, Е-30 мг, β-каротин – 6 мг (100–300% от рекомендуемой дозы). Результаты исследований свидетельствуют, что назначение МЭ с витаминами снижало риск развития ОРЗ и ОРВИ.

Подобный результат был получен в многоцентровом исследовании MIN.VIT.AOX [58].

Целесообразно отметить важность и других МЭ, таких, как марганец, молибден и хром.

Марганец играет главную роль в регуляции свободнорадикальных процессов клеточного метаболизма, в частности реализации функции тромбоцитов, обеспечения нормальной секреции инсулина, синтез холестерина, регуляцию хондрогенеза. Концентрация марганца в плазме отражает усвоение этого элемента с пищей. Уровень марганца у женщин, потребляющих его по 15 мг/сут, был выше по сравнению с теми, кто употреблял этот элемент по 1,7 мг/сут.

Убедительных данных, свидетельствующих о том, что дефицит марганца представляет собой клиническую или социальную проблему, нет [40]. Gambling Lorraine и соавторы отмечают, что марганец выводится преимущественно с желчью. Повышение его уровня отмечено у пациенток с хроническими обструктивными заболеваниями печени и билиарного тракта, получающих парентеральное питание (включая стандартизированное по содержанию марганца) [59].

Анализ функциональных взаимосвязей между функциями железа и марганца показал, что марганец влияет на функцию 22 белков, вовлеченных в гомеостаз железа. Эти белки можно сгруппировать в 5 биохимических функциональных групп. Каждый из этих белков связывает либо ион железа, либо ген, либо молекулярный кислород. Большинство белков вовлечены в ответ организма на состоянии гипоксии [60].

Основываясь на многочисленных исследованиях, которые продолжаются и в настоящее время, следует отметить, что медь и марганец тесно связаны с обменами железа и, следовательно, участвуют в кроветворении. Данная проблема еще до конца не изучена, продолжались открытия генов и их мутации, вовлеченных в метаболизм меди, марганца и железа, могут стать факторами для более глубокого понимания связей между этими элементами, их физиологическими и патологическими последствиями [40].

Молибден способствует метаболизму углеводов и жиров. Является важной частью фермента, отвечающего за утилизацию железа.

Хром участвует в регуляции уровня глюкозы в крови в качестве фактора толерантности к глюкозе. Уровень хрома снижается при беременности, после рождения ребенка и при ряде патологических состояний дефицит хрома приводит к развитию метаболического синдрома.

Таким образом, дефицит незаменимых пищевых веществ, в том числе МЭ и витаминов, во время беременности, когда потребность организма пациентки в этих пищевых веществах особенно велика, наносит ущерб здоровью беременной, повышает риск перинатальной патологии, увеличивает перинатальную смертность, часто являясь одной из причин недоношенности, врожденных пороков и различной патологии у детей как со стороны физического, так и психологического развития, особенно при дефиците цинка, йода и других.

Следовательно, основным источником питания беременных служат свежие овощи, фрукты и цитрусовые, морская рыба, морские продукты, мясо: крольчатина, телятина, индюшатина. Безусловно, при тепловой обработке, хранении овощей, фруктов существенно снижается минерало-витаминная ценность различного продукта. Так, потери при кулинарной обработке, в зависимости от витамина и МЭ, вида продуктов и способа обработки, могут составлять от 10% до 90%.

Значительная часть витаминов и МЭ разрушается при консервировании, хранении и интенсивной технологической обработке пищевых продуктов [60].

В данный период в мире используют три основные тактики профилактики дефицита микронутриентов: фортификация, пищевая диверсификация и саплементация. Фортификация (fortification – перевод с англ.) – обогащение продуктов питания недостающими компонентами. Для профи-

лактики комбинированного витаминно-минерального дефицита во многих странах мира успешно применяют обязательную фортификацию пшеничной муки соответствующими комплексами; йодирование соли, фортификацию витамином А растительного масла и другие.

Пищевая диверсификация (от англ. diversification – разнообразие, расширение ассортимента) – это программа, направленная на изменение пищевых привычек населения. Наибольший результат приносит стратегия саплементации (от англ. supplementation – дополнение, добавление) – прием витаминно-минеральных комплексов [13]. Именно эту стратегию рекомендуют использовать в группах риска, особенно в тех случаях, когда другие стратегии не работают или еще недостаточно налажены [16].

Целесообразно использование витаминов у беременных пациенток, которые оправданы экономически и с профилактической целью, что подтверждают данные Центра изучения витаминов (Нью-Джерси, США). В проведенной работе изучали возможность снижения риска развития врожденных пороков, рождения недоношенных детей и возникновения сердечно-сосудистых заболеваний при приеме поливитаминных препаратов.

В. Тютюник и соавторы [62] указывают, что тщательный анализ результатов свидетельствует, что расходы здравоохранения с указанными выше медицинскими проблемами могут быть уменьшены адекватной витаминной коррекцией на 40%, 60% и 38% соответственно.

На центральном интернет-сайте в США под игидой ведомства National Guideline Clearing house размещена информация Национального центра рекомендаций. На сайте зарегистрировано 278 общественных медицинских организаций из разных стран мира. Указания относительно использования витаминов и профилактики осложнений беременности включают 71 пакет рекомендаций, сформулированных медицинскими организациями США, Финляндии, Канады, Сингапура. Результаты множества одобренных публикаций свидетельствуют, что пероральный прием витаминов и МЭ рекомендован для профилактики анемии, послеродового кровотечения, других состояний и в целом является общепризнанным стандартным компонентом дородовой помощи для здоровых беременных.

В настоящее время в Германии также широко обсуждают вопрос о необходимости принятия государственной программы, предусматривающей грамотную витаминизацию всех пациенток детородного возраста.

Таким образом, на основании множества публикаций необходимым является более широкое применение программ саплементации – приема витаминов и МЭ, направленное на улучшение внутриутробного состояния плода и кровотока в системе мать–плацента–плод и, безусловно, на снижение перинатальной патологии и перинатальной смертности.

Важливість мікронутрієнтів при вагітності

П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй, Н.С. Холодова

У даній оглядовій статті відображені лабораторні дослідження мікронутрієнтів, що проводилися в останні 14 років. У роботі показано, що в I триметрі вагітності дефіцит вітамінів та мікроелементів може призводити до порушення внутрішньоутробного розвитку і навіть до загибелі плода.

У II та III триместрах вагітності зміни вітамінно-мінерального статусу не спричиняють явних аномалій внутрішньоутробного розвитку, але тим не менше може порушити формування структур і функцій органів та систем. Ці дослідження свідчать, що корекція дефіциту мікроелементів та вітамінів під час вагітності визначає їхню важливу роль не лише для здоров'я жінки в цілому, але і для повноцінного розвитку здорової дитини.

Ключові слова: мікронутрієнти, вітаміни, мікроелементи, вагітність, внутрішньоутробний розвиток плода.

The importance of micronutrients in pregnancy

P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan, Y.S. Pogulyay, N.S. Kholodova

In the present review article the laboratory investigations of micronutrients during the recent 13 years are depicted. The work shows that in the first trimester of pregnancy the deficiency in vitamins and microelements may lead to damages of intrauterine development and even death of the fetus.

In the second and third trimesters of the pregnancy changes of vitamin - mineral status don't cause any significant abnormalities of intrauterine development, nevertheless, the formation of structures and functions of organs and systems may be damaged. These studies testify that the correction of the microelements and vitamins deficiency during the pregnancy defines their important role not only for woman's health in general, but also for sound development of a healthy child.

Key words: micronutrients, vitamins, minerals, pregnancy, fetal development.

Сведения об авторах

- Веропотвелян Петр Николаевич** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua
- Веропотвелян Николай Петрович** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua
- Погуляй Юлия Сергеевна** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua
- Холодова Надежда Сергеевна** – Биохимическая лаборатория медико-генетического центра, г. Кривой Рог, 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радзинский В.Е., Тотчиев Г.Ф. Полипрагмазия при лечении беременных женщин. Фарматека 2011; 13: 226: 10–11.
2. Rampersaud G.C., Kauwell G.P.A., Bailey L.B. Folate: A Key to Optimizing Health and Reducing Disease Risk in the Elderly. J Am Col Nutr 2003; 22: 1–8.
3. Li H., Hou S., Wang L. et al. Wei Sheng. Yan Jiu 2003; 32: 5: 443–446.
4. Arden N.K., Major P., Poole J.R. et al. QJM 2002; 95: 1: 15–21.
5. Pluskiewicz W., Drazdzowska B., Stolecki M. Osteoporosis Int 2002; 13: 6: 519.
6. Wysobmerski J.J., J. Mammary Gland Biol Neoplasia 2002; 7: 3: 267–276.
7. Кодецова В.Н., Вржесинская О.А. Витамины в питании беременных. Consilium medicum 2002; 4: 1: 20–25.
8. Давидов В.И. К вопросу о витаминной обеспеченности беременных женщин. Оптимальное питание – здоровье нации. Матер. 8-го Всероссийского конгресса, – М., 2005.
9. Namgung R., Tsang R.G. Chim Acta 2003; 333: 1: 1–11.
10. Гаслярин Н.Д., Логутова Л.С., Домина Е.Б., Григорьева Д.В., Витушко С.А., Шойбонов Б.Б. Нарушение минерального обмена и его коррекция препаратом Кальций-Д3 Никомед у беременных с остеопенией //Рос. вест. акушера-гинеколога, 2007. – № 4. – С. 57–61.
11. O'Brien K.O., Nathanson M.S., Mancini J. et al. Am J Clin Nu-tr 2003; 78: 6: 1188–1193.
12. Zeni S.N., Ortela Soler G.R., Lazzari A. et al. Bone 2003; 33: 4: 606–613.
13. Ших Е.В. Роль микронутриентов в сохранении здоровья матери и профилактике патологических состояний новорожденных // Рос. вест. акушера-гинеколога, 2014, 2 (т. 14). – С. 37–42.
14. Зайдиева З.С., Якунина Н.А., Прозоров В.В. Лечение и профилактика дефицита йода во время беременности //РМЖ 2008; 19: 1218–1221.
15. Скурихин И.М., Тугельян В.А. Химический состав российских продуктов питания. – М., 2002.
16. Glincoer D. Trends Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 9. – P. 403–411.
17. Delange F. Postgrad. Med. J. – 2001. – Vol. 77, № 906. – P. 217–222.
18. Трошина Е.А., Секинаева А.В., Абдулсабиров Ф.М. Дефицит микроэлементов во время беременности //Акуш. и гинек., 2009, 1. – С. 7–11.
19. Mahillon L., Peers W., Bourdoux P. et al. Biol. Neonate. – 1998. – Vol. 56, № 4. – P. 210–217.
20. Beekers G. The Thyroid and Pregnancy //Eds G. Beekers, D. Reinwein. – Stut-tgart. 1991. – P. 25–34.
21. Van Vliet G. //Thyroid. – 1999. – Vol. 9, № 1. – P. 79–84.
22. Iazarus J.H., Kokandi A. //Clin Endocrinol (Oxf). – 2000. – Vol. 63, № 3. – P. 265–278.
23. Liberman C.S., Pino S.C., Fang S.L. et al. //Clin Endocrinol. – 1998. – Vol. 83, № 10. – P. 3545–3549.
24. Samir M., el-Adawy M.Y. //Clin Otolaryngol. – 1998. – Vol. 23, № 6. – P. 512–514.
25. Walker W.A., Watkins J.B. Nutrition in Pediatric. – London 1997. – P. 91–114.
26. Von Mandach U., Huch R., Huch A. Maternal and cord serum I vitamin E levels in normal and abnormal pregnancy. Int J Vitam j Nutr Res 2009; 64: 26–32.
27. Ward M., McNulty H, Cuskelly G.J. Response of red blood cell folate to intervention: implications for folate recommendations j for the prevention of neuronal tube defects. Am J Clin Nutr 2010; 71: 5 Suppl: 1308–1311.
28. Zimmermann M.B., Burgi H., Hurrell R.F. //J Clin Endocrinol. – 2007. – Vol. 92, № 9. – P. 3436–3440.
29. Horon K., Niilen S., Uivik R. //Acta Obstet Gynec Scand 2001; 80: 683–688.
30. Allen L.H. Nutr Rev 1997; 55: 91–100.
31. Yan Y.Q., Chen Z.P., Yang X.M., Liu H., Zhang J.X., Zhong W., Yao W., Zhao J.K, Zhang Z.Z, Hua J.L., Li J.S., Yu X.Q., Wang E.R. Attention to the hiding iodine deficiency in pregnant and lactating women after universal salt iodization: A multi-community studj in China. J Endocrinol Invest 2005; 28: 547–553.
32. Toulis K.A., Anastasilakis A.D., Tzellos T.G., Goulis D.G., Kouvelas D. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a metaanalysis. Thyroid 2010; 20:10:1163–1173.
33. Можейко Л.Ф., Рубахова Н.Н., Лапотко М.Л., Вареник В.С., Войнова А.А. Значение витаминов и микроэлементов при беременности //Медицинские новости, 2007. – № 6. – С. 32–36.
34. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Капалина О.Н., Горук П.С. Микроэлементы и беременности //ПАГ, 2012, 2, 95–100.
35. Chesters J.K, Boyne R. et al. Zinc dependent promoters in cell replication and differentiation. Trace Elements in Man and Animals – TEMA-8/Eds M. Anke, D. Meissner, CF.Mills. Dresden. 1996. – P. 136–40.
36. Takahashi K. //J Immunol. – 1999. – Vol. 13, № 12. – P. 6686–6693.
37. Ozata M, Salk M, Aydin A et al. Biol Trace Elem Res. – 1999. – Vol. 69, № 3. – P. 211–216.
38. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А. и др. Профилактика и лечение йододефицитных заболеваний в группах повышенного риска: Пособие для врачей. – М., 2004.
39. Johnson M.A., Porter K.N. Micronutrient supplementation and infection in institutionalized elders. Nutr Res 2007; 55: 11: 400–404.
40. Коноводова Е.Н. Железодифицитные состояния: когда и кому назначать Тотему? //Здоровье женщины, 2011, № 2 (58). – С. 112–116.
41. Fox PL The copper-iron chronicles: the story of an intimate relationship. Biometales. 2003;16(1): 9–40.
42. Reeves P.G, Nicholas V, Ralston C, et al. Contrasting and Cooperative Effects of Copper and Iron Deficiencies in Male Rats Fed Different Concentrations of Manganese and Different Sources of Sulfur Amino Acids in an AIN-93G-Based Diet. J Nutr 2004; 134: 416–25.
43. Ших Е.В., Ильенко Л.И. Клинико-фармакологические аспекты применения витаминно-минеральных комплексов у женщин в период беременности. – М.: Медпрактика, 2007.
44. Voutilainen S., Rissanen T.H., Virtanen J., Lakka T.A., Salonen J.T. Low dietary folate intake is as excess incidence of acute coronary events: The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. Circulation 2011; 103: 22: 2674–2680.
45. Mushiabi M.C., Halligan A.W., Williamson K. Recent achievements in pathogenesis of preeclampsia. Br J Anaesth 1996; 76: 133–148.
46. Sibai B.M. Prevention of preeclampsia: A big disappointment. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 5: 1275–1278.
47. Dadak K. Defitsit magniya v akusherstve i ginekologii. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya. 2013; 2: 6–14.
48. Higdon J. An evidence-based approach to vitamins and minerals. New York, Stuttgart: Thieme; 2005.
49. Серов В.Н., Керимкулова И.В., Торшин И.Ю., Громова О.А. Зарубежный и российский опыт применения магния в акушерстве и гинекологии. Доказательные исследования //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012; 11(4): 62–72. //Sеров V.N., Kerimkulova N.X., Torshin I.Yu., Gromova O.A. Zarubezhnyy i rossyskiy opyt primeneniya magniya v akusherstve i ginekologii. Dokazatelnyye issledovaniya //Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2012; 11(4): 62–72.
50. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований, как обоснование необходимости совместного использования эстрогенсодержащих препаратов с препаратами магния и пиридоксина //Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013; 3: 35–50.
51. Джобавэ Э.М., Некрасова К.Р., Артизанова Д.П., Хейдар Л.А., Судакова Г.Ю., Дanelян С.Ж., Блинов Д.В., Доброхотова Ю.Э. Дисфункция эндотелия и система гемостаза в группах риска по развитию акушерской патологии. Системный подход к диагностике и терапии //Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 1: 45–53. //Dzhobava E.M., Nekrasova K.R., Artizanova D.P., Heydar L.A., Sbdakova G.Yu., Danelyan S.Zh., Blinov D.V., Dobrohotova Yu.E. Disfunktsiya endoteliya i sistema gemostaza v gruppah riska po razvitiyu akusherskoy patologii. Sistemnyy podhod k diagnostike i terapii //Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya. 2013; 1: 45–53.
52. Triggiani V., Tafaro E., Giagulli V.A., Sabba C., Resta F., Licchelli B., Guastamacchia E. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders. Endocr Mctabol Immun Dis Drag Targets 2009; 9: 3: 277–294.
53. Zimmermann M.B., Kohrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. Thyroid 2002; 12:10: 867878.
54. Darbw B.A., Winterborn C.C., Inder T.E., Graham P.J., Harding J.E., Weston P.J. The effect of selenium supplementation on outcome in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. The new Zealand Neonatal Study Group. J Pediatr 2009; 136: 4:473–480.
55. Regina Brigelius-Flohe, Frank J. Kelly, Jukka T. Salonen, Jiri Neuzil, Jean-Marc Zingg, Angelo Azzi. The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. Am J Clin Nutr 2010; 10: 76: 703–716.
56. Girodon F., Galan P., Monget A.L., Boutron-Runault M.S., Brunet- Lecomte P. Im-pact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infection in institutionalized elderly patients: a randomised controlled trial. MIN.VIT.AOX. geriatric network. Arch Intern Med 1998; 159: 7: 748–754.
57. Mario Roxas N.D., Julie Jurenka M.T. (ASCP) Colds and influenza: A Review of diagnosis conventional, considerations. Alternat Med Rev 2007; 12: 1:45–49.
58. Pathak P., Kapil U. Role of trace elements zinc, copper magnesium during pregnancy and its outcome. Indian J Pediar 2009; 13:71: 1003–1005.
59. Gambling Lorraine, Ruth Danzeisen, Cedric Fosset et al. Iron and Interactions in Development and the Effect on Pregnancy Outcome. J Nutr 2003; 133: 1554S–1556S.
60. Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджиев А.К. Анализ молекулярных механизмов воздействия железа (II), меди, марганца в патогенезе железодифицитной анемии //Здоровье женщины, 2010, № 5 (51). – С. 117–122.
61. Шарманов Т.Ш., Смагулова И.Е., Балгимбеков Ш.А. Профилактика дефицита важнейших микронутриентов у женщин репродуктивного возраста и детей //Здоровье и болезнь, 2009; 2: 11–14.
62. Тютюнник В.Л., Якунина Н.А., Щетинина Н.С. Профилактика гиповитаминоза в акушерской практике //РМЖ, 2006; J4: 18: 15–20.
63. Boot MJ, Steegers-Theunissen RPM, Poelmann RE, Iperen LV. Folic acid and homocysteine affect neural crest and neuroepithelial cell outgrowth and differentiation in vitro. Dev.Dyn 227, 301–307.
64. J.M. Shookhoff and G. Ian Gallicano*A New Perspective on Neural Tube Defects: Folic Acid and MicroRNA Misexpression http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20229516 /
65. Copp AJ, Greene ND, Murdoch JN. 2003. The genetic basis of mammalian neurulation. Nat Rev Genet 4:784–792.
66. Mathers JC. 2005. Reversal of DNA hypomethylation by folic acid supplements:Possible role in colorectal prevention. Gut 54:579–581.

Статья поступила в редакцию 23.07.2014