

© Коллектив авторов, 2018

О.А. ГРОМОВА^{1,2}, И.Ю. ТОРШИН¹, Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ³, О.А. ЛИМАНОВА²

О НОВЫХ ТЕНДЕНЦИЯХ В НУТРИЦИОНАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКЕ БЕРЕМЕННОСТИ

¹ФИЦ Информатики и Управления РАН, г. Москва

²ФГБОУ ВО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Иваново

³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

Цель исследования. Провести анализ роли специализированных витаминно-минеральных комплексов (ВМК) в поддержке беременности на основе опубликованных мета-анализов и результатов клинических исследований.

Материал и методы. Проведен отбор релевантных публикаций в научной базе цитирования PubMed и, дополнительно в Google Scholar за последние 10 лет.

Результаты. Отмечается положительная тенденция отказа от менее усвояемых и, в ряде случаев, более токсических неорганических форм микронутриентов к формам с более высокой биодоступностью. Не менее важными особенностями являются использование биологически активных форм микронутриентов и все более широкое применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в составе ВМК для беременных.

Заключение. Применение ВМК у беременных с высокой биодоступностью позволяет осуществить первичную профилактику пороков развития плода. Наличие в составе ВМК омега-3 полиненасыщенных жирных кислот снижает риск развития нарушений функции зрения и перинатальной энцефалопатии у плода.

Ключевые слова: нутрициальная поддержка беременности, профилактика врожденных пороков, липофер, метилфолиевая кислота, докозагексаеновая кислота, прегнотон мама.

Работа выполнена по гранту 16-07-01129 РФФИ.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Лиманова О.А. О новых тенденциях в нутрициальной поддержке беременности. Акушерство и гинекология. 2018; 1: 21-8. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.1.21-28>

О.А. GROMOVA^{1,2}, I.Yu. TORSHIN¹, N.K. TETRUASHVILI³, O.A. LIMANOVA²

NEW TRENDS IN NUTRITIONAL SUPPORT OF PREGNANCY

¹Federal Research Center of Informatics and Management, Russian Academy of Sciences, Moscow

²Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo

³National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after Acad. V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia, Moscow 117997, Ac. Oparina str. 4, Russia

Objective. To analyze the role of specialized vitamin and mineral supplements (VMSs) in supporting pregnancy women on the basis of published meta-analyses and clinical trials.

Material and methods. Relevant publications over the last decade were selected in the Science Citation Database PubMed and additionally in Google Scholar.

Results. There is a positive trend in giving up less digestible and, in some cases, more toxic inorganic forms of micronutrients for more highly bioavailable ones. The equally important features are the use of biologically active forms of micronutrients and the increasing intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the composition of VMSs for pregnant women.

Conclusion. The use of highly bioavailable VMSs by pregnant women allows primary prevention of fetal malformations. The presence of omega-3 polyunsaturated fatty acids in VMSs reduces the risk of visual dysfunctions and perinatal encephalopathy in the fetus.

Keywords: nutritional support of pregnancy, prevention of birth defects, lipofur, methylphosphoric acid, docosahexaenoic acid, pregnoton mom.

The work was done under grant 16-07-01129 of the RFBR.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K., Limanova O.A. New trends in nutritional support for pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2018; (1): 21-8. (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.1.21-28>

Дефициты макро- и микронутриентов во время беременности, особенно в ранние сроки, связаны с развитием плацентита, гипотрофии плода, увеличением риска врожденных аномалий ЦНС и органов зрения. Помимо общеизвестных нутриентов (витамины А, группа В, С, D, Е, селен, цинк, йод, железо и др.), входящих в большинство ВМК для беременных, не менее важное значение для нормального развития беременности имеет обеспеченность активными фолатами и омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) [1].

Потребность организма в фолатах во время беременности увеличивается, поскольку фолаты в комплексе с другими витаминами и цинком принципиально важны для роста и развития плода. Недостаток фолатов приводит к тяжелым последствиям, в том числе дефектам нервной трубки (ДНТ), которые встречаются в 0,5% случаев беременности и составляют 2% в структуре неудачной беременности [2].

Эссенциальные омега-3 ПНЖК способствуют оптимальному развитию мозга не только внутриутробно, но на многие годы вперед (в период детства и отрочества), а также способствуют профилактике послеродовой депрессии [3]. Между активными фолатами, витаминами группы В и омега-3 ПНЖК существует определенный фармакодинамический синергизм: дефицит активных фолатов негативно влияет на метаболизм ПНЖК, а недостаточность омега-3 ПНЖК приводит к нарушениям метаболизма фолатов [4]. В настоящей работе рассмотрены упомянутые выше перспективные микронутриенты, которые целесообразно включать в современные ВМК для беременных.

Дефицит фолатов, особенно в прекоцепцию и на ранних стадиях беременности, существенно повышает риск возникновения врожденных пороков (в том числе ДНТ), гипотрофии и недоношенности, а также увеличивает риск выкидыша и таких осложнений беременности, как эклампсия. На более поздних сроках беременности дефицит фолатов повышает риск синдрома Дауна и врожденных пороков сердца [5]. Нехватка фолатов в организме беременной ассоциирована с нарушениями развития речи в последующей жизни ребенка [6].

Для компенсации дефицита фолатов используют такие витаминеры В₉, как фолиевая кислота и 5-метилтетрагидрофолиевая кислота (L-метилфолат). Неметилированная форма витамина В₉, фолиевая кислота, должна подвергаться ферментативному восстановлению метилтетрагидрофолатредуктазой (MTHFR), чтобы стать биологически активным витамином [7].

Метилтетрагидрофолиевая кислота (5-МТГФ, левомефолиевая кислота, L-метилфолат, (6S)-5-метилтетрагидрофолат, метафолин, экстрафолат S) является первичной биологически активной формой фолата, используемой на клеточном уровне для метилирования ДНК и регуляции уровня гомоцистеина. L-метилфолат синтезируется в абсорбирующих клетках тонкой кишки из полиглутамилированного диетического фолата.

Необходимость использования 5-МТГФ обусловлена тем, что от 5 до 25% людей в различных

популяциях характеризуются пониженной активностью фермента метилтетрагидрофолат редуктазы (МТГФР), который является центральным ферментом метаболизма фолатов. Поэтому беременным предпочтительнее принимать именно метилтетрагидрофолат, который, в отличие от фолиевой кислоты, уже не требует биотрансформации и является биологически активной формой фолатов. Пик концентрации активного метаболита в плазме при аналогичной дозировке в несколько раз выше, чем при приеме просто фолиевой кислоты, что указывает на фармакокинетическое преимущество приема метилтетрагидрофолата [8].

При развитии мозга и органов зрения плода большую роль играют эссенциальные липиды – полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Омега-3 ПНЖК не синтезируются в организме человека и крайне важно ежедневно получать их в достаточном количестве и в сбалансированном составе. У большинства россиянок репродуктивного возраста отмечается недостаточное потребление омега-3 ПНЖК [9]. По результатам независимого опроса в России препараты омега-3 ПНЖК принимают не более 1% беременных. В то же время каждый год возрастает число детей с нарушениями функции зрения и с перинатальной энцефалопатией – заболеваниями, во многом обусловленными дефицитом омега-3 [10]. Дети, рожденные от женщин, у которых содержание омега-3 ПНЖК в молоке было выше, обладают лучшими когнитивными способностями.

Основным механизмом фармакологического действия и омега-3, и омега-6 ПНЖК на физиологию человека является их участие в метаболических процессах, формирующих так называемый «каскад арахидоновой кислоты». Арахидоновая кислота (АРК) – разновидность омега-6 ПНЖК, присутствующая в значительном количестве в фосфолипидах, составляющих клеточные мембраны. Основной механизм физиологического воздействия омега-3 ПНЖК заключается в уменьшении воспаления через снижение синтеза простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов. Это обеспечивает широкий круг клинического применения препаратов на основе омега-3 ПНЖК за счет процесса, известного как «разрешение воспаления» [11] (рисунок).

Противовоспалительные эффекты эйкозаноидов и докозаноидов, синтезируемых из омега-3 ПНЖК, важны для поддержания беременности [10]. Показано, что достаточное потребление омега-3 ПНЖК во время беременности снижает риск преждевременных родов [12]. Результаты мета-анализа подтвердили снижение частоты преждевременных родов при приеме омега-3 ПНЖК: на сроке 34–36 нед. – на 8%, ранее 34 нед. – на 31% [13]. Прием омега-3 снижает риск преэклампсии и преждевременного отхождения вод при родах [16]. По данным мета-анализа, дотации омега-3 ПНЖК приводят к снижению риска преждевременных родов на 58%, а длительность гестации возрастает почти на 2 недели [17]. Дополнительно в ходе клинических исследований были выявлены и другие позитивные

эффекты, связанные с приемом омега-3 ПНЖК во время беременности: увеличение объема околоплодных вод при маловодии [18]; эффективная профилактика депрессии во время беременности и после родов [19]; профилактика сниженной массы тела при рождении (в частности, крупномасштабное исследование 12 373 беременных показало, что низкие концентрации омега-3 ПНЖК в плазме крови были связаны с более низкой массой тела новорожденных (отношение шансов 1:4) [4]); снижение риска развития аллергий у детей [20] (например, пищевая аллергия на яйца встречалась только у 9% детей, рожденных от матерей, получавших 900 мг/сут омега-3 ПНЖК во время беременности, а в контроле – у 15% детей). Дети от матерей, получавших дотации омега-3 ПНЖК во время беременности, имели более высокую степень восприятия и воспроизведения речи по шкалам МакАртура и Бейли на 12, 14 и 18-й месяцы жизни [21].

Важно отметить, что между фолатами и омега-3 ПНЖК существуют неразрывные синергичные взаимодействия. С одной стороны, биологические эффекты активных фолатов осуществляются посредством синтезируемого из фолатов S-аденозилметионина, участвующего в реакциях метилирования ДНК при участии рибофлавина (витамин В₂), никотинамида (витамин РР), пиридоксина (витамин В₆) и цианокобаламина (витамин В₁₂). Фолаты непосредственно воздействуют на экспрессию генов метаболизма углеводов, регуляции клеточного цикла и апоптоза. Развивающиеся на фоне дефицита активных фолатов нарушения метилирования ДНК будут нарушать экспрессию генов, кодирующих ферменты метаболизма омега-3

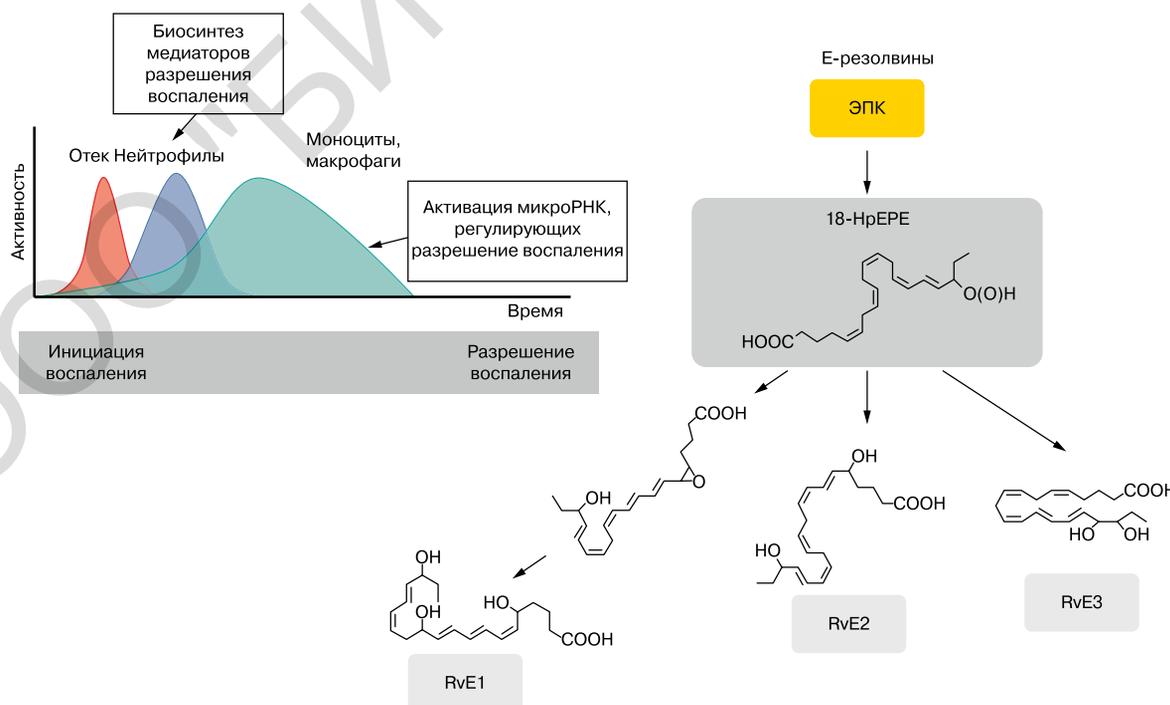
ПНЖК. С другой стороны, противовоспалительные, антиапоптотические и нейропротективные эффекты омега-3 ПНЖК обусловлены их производными – резолвинами и нейропротектинами. Омега-3 ПНЖК и их производные включаются в состав фосфолипидов, которые действуют как промежуточные сигнальные молекулы и также взаимодействуют с разными факторами транскрипции. Эти взаимодействия оказывают непосредственное влияние на экспрессию генов, вовлеченных в метаболизм фолатов и гомоцистеина [4].

Помимо омега-3 ПНЖК, синергистами фолатов является и ряд других микронутриентов (в частности, другие витамины группы В и цинк). Синергичность действия проявляется, прежде всего, в профилактике пороков развития и поддержании энергетического метаболизма постоянно растущих тканей плода. Дефицит многих витаминов группы В типичен для беременных (особенно при наличии гестационного диабета и рвоте беременных), что делает обязательной коррекцию дефицита витаминов посредством специальных ВМК для беременных [22].

Витамин В₁ повышает секрецию молока у лактирующих женщин, в связи с чем используется в комплексе мер по лечению ранней гипогалактии (чаще в сочетании с витаминами С, В₂, В₆).

В составе кофакторов флавиноадениндинуклеотид (ФАД) и флавиномононуклеотид (ФМН) витамин В₂ (рибофлавин) входит более чем в 180 ферментов, многие из которых участвуют в биосинтезе АТФ. Рибофлавин необходим для развития нервной системы, кожи, слизистых оболочек, печени плода, также стимулирует кроветворение. При нутрициальном

Рисунок. Синтез химических медиаторов разрешения воспаления из ЭПК и ДГК



дефиците рибофлавина в 3 раза возрастает риск развития дефектов конечностей [23], расщелин неба у плода и риск преэклампсии у беременной [24].

V_3 (РР, никотинамид) необходим для активности ферментов биосинтеза АТФ. Низкие уровни диетарного потребления рибофлавина (менее 1,2 мг/сут) и никотинамида (менее 13,5 мг/сут) соответствовали более чем двукратному повышению риска рождения ребенка с врожденными пороками сердца [25]. Гиповитаминоз витамина РР может длительное время протекать латентно, без характерных клинических проявлений. В дальнейшем появляются вялость, депрессия, повышенная утомляемость, эпизодические головокружения и головная боль, раздражительность, нарушение сна, тахикардия с ощущениями сердцебиения, цианоз губ, лица, кистей, бледность и сухость кожи [22].

Пантотеновая кислота (витамин V_5) входит в состав ацетил-кофермента А (ацетил-КоА), который является одним из важнейших кофакторов для ферментов, вовлеченных в катаболизм жирных кислот, аминокислот и сахаров. Поэтому витамин V_5 синергичен прежде всего с другими витаминами группы В, вовлеченными в синтез АТФ (витамины V_1 , V_2 , V_3). Следовательно, дефицит пантотеновой кислоты во время беременности будет стимулировать гипотрофию тканей плода.

В составе кофактора пиридоксальфосфата пиридоксин (витамин V_6) необходим для поддержания активности более 120 белков протеома человека. Совместно с фолатами и витамином V_{12} витамин V_6 участвует в обезвреживании гомоцистеина и метилировании ДНК. Дефицит витамина V_6 у беременных весьма распространен, особенно на ранних сроках беременности (50–100% беременных, в зависимости от региона) [26]. Дефицит пиридоксина сопряжен с повышенной частотой судорог икроножных мышц, парестезий, с тревожным состоянием психики, рвотой на ранних сроках беременности, кариесом зубов [27]. При этом именно у беременных с дефицитом витамина V_6 кариес может развиваться очень быстро. Эффективность применения пиридоксина при рвоте беременных показана в классе доказательности «А».

Витамин Н (биотин) принимает участие в процессах катаболизма жиров и углеводов, синтеза АТФ, способствует улучшению состояния кожи, ногтей и волос. Недостаток биотина у беременных сопровождается шелушением кожи головы и лица, усталостью, депрессией, тошнотой, диффузным выпадением волос. Дефицит биотина может привести к развитию врожденных пороков [28].

Витамин V_{12} (цианкобаламин) является кофактором ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина и фолатов. Тяжелый дефицит витамина V_{12} ведет к серьезным аномалиям развития плода и прерыванию беременности [29]. Гиповитаминоз V_{12} возникает у беременных с дисбиозом кишечной флоры, может приводить к врожденным порокам развития скелета вследствие нарушения кальций-фосфорного обмена [30]. Установлена взаимосвязь между низким уровнем V_{12} во время беременности у матери и ожирением и резистентностью к инсулину у детей в возрасте 6 лет [31].

Ионы цинка принципиально необходимы для стабилизации фрагментов структуры белка, известных как «цинковые пальцы». Данный тип цинк-связывающего фрагмента структуры белка входит в состав более 1100 факторов транскрипции, стабилизируя их пространственную структуру, обеспечивая специфичность взаимодействия этих транскрипционных факторов с ДНК [32]. Поэтому цинк принципиально необходим для поддержания нормофизиологической генной экспрессии и, следовательно, нормального развития тканей плода. Ранние стадии эмбриогенеза наиболее чувствительны к дефициту цинка, поэтому у 13–18% беременных с дефицитом цинка отмечается развитие тяжелых пороков плода (гидроцефалия, анофтальмия), а также расщепления неба, пороков сердца и др. Отмечена прямая корреляция между снижением концентрации цинка в сыворотке крови у беременных и риском слабости родовой деятельности, преждевременных родов и послеродовых инфекций [33]. Наиболее приемлемым является использование органических низкотоксичных солей цинка, характеризующихся высокой биодоступностью (40–50%) и приемлемыми органолептическими свойствами (такими как цитрат цинка, входящий в состав, например, ВМК для беременных прегнотон мама).

Недостаток железа – самый распространенный дефицит микронутриентов среди беременных. Он ведет к развитию анемии (ЖДА) и нарушениям в развитии плода (низкий вес). Распространенность ЖДА в мире составляет 42% [34], в России также порядка 40% [35].

Компенсация железодефицита с помощью ВМК длится достаточно долго. Поэтому профилактический прием железосодержащих препаратов целесообразно начинать за несколько недель до планируемого зачатия. ЖДА возникает у большинства беременных. Поэтому препараты железа обязательно назначают при беременности, а также при подготовке к беременности.

Биоусвояемость железа из неорганических форм (сульфат железа, оксид железа) весьма низка (менее 10%), что обуславливает высокие дозировки и связанные с ними нежелательные побочные эффекты (прежде всего, тошнота, запоры, раздражения ЖКТ), проявляющиеся у 25–35% пациенток. Прием микроинкапсулированного пирофосфата («липосомное» железо) беременными с железодефицитом в течение 12 недель на 80% увеличил уровень ферритина. Рост уровня гемоглобина и степени насыщения трансферрина также был достоверным [36].

Частота побочных эффектов была значительно ниже при приеме липосомного железа перорально ($P < 0,001$), так что пероральное липосомное железо является безопасной и эффективной альтернативой в/в введению глюконата железа для коррекции анемии [37]. Поскольку железо в ВМК прегноне мама представлено «липосомной» формой, то можно ожидать, что прием этой формы в количестве 14 мг/сут в пересчете на железо будет достоверно увеличивать ферритиновое депо железа.

Недостаток йода во время беременности является фактором риска развития кретинизма у ребенка и зоба у роженицы. Компенсирование этого дефицита

является обязательным условием для нормальных родов, так как большинство россиянок репродуктивного возраста проживают в йододефицитных регионах. Потребление беременными 200 мкг/сут йода дополнительно к рациону питания нормализует уровень йода в организме и ликвидирует опасность йододефицита как для матери, так и для плода [38, 39].

Витамин Е является эндогенным антиоксидантом и участвует в процессах тканевого дыхания, метаболизме белков, жиров и углеводов. Дефицит витамина Е распространен среди беременных (15–20%). Дефицит витамина Е у недоношенных новорожденных сопровождается повышенным риском гемолитической анемии и в нарушении зрения. Прием витамина Е снижает риск отслойки плаценты [40].

Данные многочисленных фундаментальных и клинических исследований указывают на взаимосвязь между сниженной обеспеченностью витамином D и риском возникновения гестационного диабета. Дефицит витамина D₃ встречается достаточно часто даже в относительно обеспеченных европейских странах (до 30% женщин репродуктивного возраста). Прием витамина D₃ у беременных снижает риск преэклампсии, преждевременных родов и недостатка веса новорожденных [41]. В состав прегнотона мама витамин D₃ входит в количестве 200 МЕ (при суточной норме для беременных 600 МЕ/сут), что позволяет при необходимости проводить дополнительную коррекцию недостаточности витамина D₃ соответствующими монопрепаратами.

Недостаток витамина С часто встречается среди беременных. Есть данные, что прием витамина С снижает риск преждевременного отслоения плаценты и преждевременного отхождения вод при родах [42]. Показано, что прием аскорбиновой кислоты беременными снижал риск инфекций мочеполовой системы более чем в 2 раза (12% против 29%) [43].

Недостаточность селена у беременных значительно чаще встречается при повторных родах, особенно при коротких интервалах между родами. Отмечена взаимосвязь между дефицитом селена во время беременности и повышенным риском внезапной смерти у детей в раннем возрасте, развитием селен-дефицитной кардиомиопатии у роженицы. Дефицит селена может приводить к преждевременному прерыванию беременности, задержке развития плода, преэклампсии [44], послеродовой депрессии [45], повышенной материнской смертности [10, 22].

Заключение

В настоящее время среди производителей ВМК для беременных наблюдается положительная тенденция отхода от менее усвояемых и, в ряде случаев, более токсических неорганических форм микронутриентов (например, сульфат железа) к формам с более высокой биодоступностью (органическое соли, комбинированные формы, липосомное железо). Не менее важными тенденциями являются использование биологически активных форм микронутриентов (например, активных фолатов) и все более широкое применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в составе ВМК для беременных.

Отечественный ВМК для беременных прегнотон мама соответствует всем описанным выше тенденциям. Вместо низкоусвояемых сульфата железа и сульфата цинка прегнотон мама содержит «липосомное» железо (14 мг) и органическую соль цитрат цинка (11 мг), соответственно. В ВМК включены субстанция ДГК (200 мг/капс.) и фолатная субстанция, содержащая 5-метилгидрофолат и фолиевую кислоту (400 мкг/капс.). Кроме того, в состав ВМК включены такие важные для поддержки беременности микронутриенты, как витамины С (аскорбиновая кислота, 55 мг), D (холекальциферол, 5 мкг, т.е. 200 МЕ), Е (токоферола ацетат, 13 мг), В₁ (тиамина гидрохлорид, 1,2 мг), В₂ (рибофлавин, 1,6 мг), В₃ (ниацинамид, 15 мг), В₅ (пантотенат кальция, 6 мг), В₆ (пиридоксина гидрохлорид, 1,9 мг), В₁₂ (цианокобаламин, 3,5 мкг), Н (биотин, 60 мкг), калия йодид (150 мкг элементного йода), натрия селенит (50 мкг элементного селена). ВМК прегнотон мама ориентирован на компенсирование повышенной потребности в ключевых микронутриентах (йод, железо, фолат) беременных и готовящихся к беременности женщин. Рекомендации по применению: по одной капсуле в день во время еды.

Литература/References

1. Цейцель Э. Первичная профилактика врожденных дефектов: поливитамины или фолиевая кислота? Гинекология. 2012; 14(5): 38–46. [Tseitsel E. Primary prevention of birth defects: multivitamins or folic acid? Ginekologiya. 2012; 14(5): 38–46. (in Russian)]
2. Махова А.А., Максимов М.Л. Коррекция витаминного статуса у беременных. РМЖ. 2014; 22(14): 1014–8. [Makhova A.A., Maksimov M.L. Correction of vitamin status in pregnant women. Russian Medical Journal. 2014; 22 (14): 1014–8. (in Russian)]
3. Торшин И.Ю., Гусев Е.И., Громова О.А., Калачева А.Г., Рудаков К.В. Мировой опыт изучения эффектов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: влияние на когнитивный потенциал и некоторые психические расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2011; 111(11): 79–86. [Torshin I.Yu., Gusev E.I., Gromova O.A., Kalacheva A.G., Rudakov K.V. World experience of studying the effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids: the effect on cognitive potential and some mental disorders. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2011; 111(11): 79–86. (in Russian)]
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и активные фолаты: перспективы комплексного применения для нутрициальной поддержки беременности и профилактики пороков развития (литературный обзор). Гинекология. 2013; 15(2): 71–7. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and active folates: perspectives of complex use for nutritional support of pregnancy and prevention of developmental defects (literary review). Ginekologiya. 2013; 15 (2): 71–7. (in Russian)]
5. Feng Y, Wang S, Chen R, Tong X, Wu Z, Mo X. Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of epidemiological observational studies. Sci. Rep. 2015; 5: 8506.
6. Громова О.А., Лиманова О.А., Керимкулова Н.В., Торшин И.Ю., Рудаков К.В. Дозирование фолиевой кислоты до, во время и после беременности: все точки над „i“. Акушерство и гинекология. 2014; 6: 88–95. [Gromova O.A., Limanova O.A., Kerimkulova N.V., Torshin I.Yu., Rudakova K.V. Folic acid dosage before, during, and after pregnancy: to dot the i's and cross the t's. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2014; 6: 88–95. (in Russian)]

7. Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin. Pharmacokinet. 2010; 49(8): 535-48.
8. Prinz-Langenohl R., Brämswig S., Tobolski O., Smulders Y.M., Smith D.E., Finglas P.M., Pietrzik K. [6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C-->T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. Br. J. Pharmacol. 2009; 158(8): 2014-21.
9. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Калачева А.Г., Хабарпасhev А., Карпучин Д., Кудрин А., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Белинская А.Ю., Гришина Т.Р., Громов А.Н., Федотова Л.Э., Рудаков К.В., Громова О.А. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 13(2): 5-15. [Limanova O.A., Torshin I.Yu., Sardaryan I.S., Kalacheva A.G., Hababpashev A., Karpuchin D., Kudrin A., Yudina N.V., Egorova E.Yu., Belinskaya A.Yu., Grishina T.R., Gromov A.N., Fedotova L.E., Rudakov K.V., Gromova O.A. Micronutrient supply and women's health: intellectual analysis of clinical and epidemiological data. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2014; 13(2): 5-15. (in Russian)]
10. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы: между Сциллой и Харибдой: о мисконцепциях и других чудовищах. М.: МЦНМО; 2013. 764с. [Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamins and minerals: between Scylla and Charybdis: about misconceptions and other monsters. Moscow: МЦНМО; 2013. 764p. (in Russian)]
11. Serhan C.N., Chiang N., Dalli J. The resolution code of acute inflammation: Novel pro-resolving lipid mediators in resolution. Semin. Immunol. 2015; 27(3): 200-15.
12. Makrides M., Best K. Docosahexaenoic acid and preterm birth. Ann. Nutr. Metab. 2016; 69(1): 29-34.
13. Makrides M., Duley L., Olsen Sjurdur F. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. Cochrane Database Syst. Rev. 2006; (3): CD003402.
14. Harris M.A., Reece M.S., McGregor J.A., Wilson J.W., Burke S.M., Wheeler M. et al. The effect of Omega-3 docosahexaenoic acid supplementation on gestational length: randomized trial of supplementation compared to nutrition education for increasing n-3 intake from foods. Biomed. Res. Int. 2015; 2015: 123078.
15. Carvajal J.A. Docosahexaenoic acid supplementation early in pregnancy may prevent deep placentation disorders. Biomed. Res. Int. 2014; 2014: 526895.
16. Pietrantonio E., Del Chierico F., Rigon G., Vernocchi P., Salvatori G., Manco M. et al. Docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy: a potential tool to prevent membrane rupture and preterm labor. Int. J. Mol. Sci. 2014; 15(5): 8024-36.
17. Kar S., Wong M., Rogozinska E., Thangaratnam S. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: A systematic review and meta-analysis of randomized studies. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016; 198: 40-6.
18. Ismail A.M., Ramadan M.F., Ali M.K., Abbas A.M., El Saman A.M., Makarem M.H. A randomized controlled study of the efficacy of 4 weeks of supplementation with ω -3 poly-unsaturated fatty acids in cases of unexplained oligohydramnios. J. Perinatol. 2016; 36(11): 944-7.
19. Pinto T.J., Vilela A.A., Farias D.R., Lepsch J., Cunha G.M., Vaz J.S. et al. Serum n-3 polyunsaturated fatty acids are inversely associated with longitudinal changes in depressive symptoms during pregnancy. Epidemiol. Psychiatr. Sci. 2017; 26(2): 157-68.
20. Gunaratne A.W., Makrides M., Collins C.T. Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood. Cochrane Database Syst. Rev. 2015; (7): CD010085.
21. Scaglione F., Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. Xenobiotica. 2014; 44(5): 480-8.
22. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 867с. [Rebrov V.G., Gromova O.A. Vitamins, macro and microelements. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 867p. (in Russian)]
23. Robitaille J., Carmichael S.L., Shaw G.M., Olney R.S.; National Birth Defects Prevention Study. Maternal nutrient intake and risks for transverse and longitudinal limb deficiencies: data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2003. Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 2009; 85(9): 773-9.
24. Neugebauer J., Zanré Y., Wacker J. Riboflavin supplementation and preeclampsia. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2006; 93(2): 136-7.
25. Smedts H.P., Rakhshandehroo M., Verkleij-Hagoort A.C., de Vries J.H., Ottenkamp J., Steegers E.A., Steegers-Theunissen R.P. Maternal intake of fat, riboflavin and nicotinamide and the risk of having offspring with congenital heart defects. Eur. J. Nutr. 2008; 47(7): 357-65.
26. Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Абрамова Т.В., Сокольников А.А., Гмошинская М.В., Кошелева О.В., Переверзева О.Г., Вржесинская О.А., Карагулян О.Р. Витаминный статус беременных женщин, проживающих в московском регионе: влияние приема витаминно-минеральных комплексов. Фарматека. 2017; 3: 41-5. [Beketova N.A., Kodentsova V.M., Abramova T.V., Sokolnikov A.A., Gmshinskaya M.V., Kosheleva O.V., Pereverzeva O.G., Vrshesinskaya O.A., Karagulyan O.R. Vitamin status of pregnant women living in the Moscow region: the influence of vitamin and mineral complexes. Farmateka. 2017; 3: 41-5. (in Russian)]
27. Salam R.A., Zuberi N.F., Bhutta Z.A. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation during pregnancy or labour for maternal and neonatal outcomes. Cochrane Database Syst. Rev. 2015; (6): CD000179.
28. Mock D.M. Biotin: from nutrition to therapeutics. J. Nutr. 2017; 147(8): 1487-92.
29. Finkelstein J.L., Layden A.J., Stover P.J. Vitamin B-12 and perinatal health. Adv. Nutr. 2015; 6(5): 552-63.
30. Grainger R.B., O'dell B.L., Hogan A.G. Congenital malformations as related to deficiencies of riboflavin and vitamin B12, source of protein, calcium to phosphorus ratio and skeletal phosphorus metabolism. J. Nutr. 1954; 54(1): 33-48.
31. Deshmukh U., Katre P., Yajnik C.S. Influence of maternal vitamin B12 and folate on growth and insulin resistance in the offspring. Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser. 2013; 74: 145-54; discussion 154-6.
32. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Витамины и микроэлементы в профилактике малых пороков развития. Акушерство и гинекология. 2017; 8: 10-20. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. Vitamins and trace elements in the prevention of minor malformations. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2017; (8): 10-20. (in Russian) <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.8.10-20>]
33. Ota E., Mori R., Middleton P., Tobe-Gai R., Mahomed K., Miyazaki C., Bhutta Z.A. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. Cochrane Database Syst. Rev. 2015; (2): CD000230.
34. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Dowswell T., Viteri F.E. Daily oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2012; (12): CD004736.
35. Протопонова Т.А. Железodefицитная анемия и беременность. РМЖ. 2012; 20(17): 862-6. [Protoporova T.A. Iron deficiency anemia and pregnancy. Russian Medical Journal. 2012; 20 (17): 862-6. (in Russian)]
36. Blanco-Rojo R., Pérez-Granados A.M., Toxqui L., González-Vizcayno C., Delgado M.A., Vaquero M.P. Efficacy of a microencapsulated iron pyrophosphate-fortified fruit juice: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in Spanish iron-deficient women. Br. J. Nutr. 2011; 105(11): 1652-9.
37. Pisani A., Riccio E., Sabbatini M., Andreucci M., Del Rio A., Visciano B. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. Nephrol. Dial. Transplant. 2015; 30(4): 645-52.
38. Rogan W.J., Paulson J.A., Baum C., Brock-Utne A.C., Brumberg H.L., Campbell C.C. et al.; Council on Environmental Health. Iodine deficiency, pollutant chemicals, and the thyroid: new information on an old problem. Pediatrics. 2014; 133(6): 1163-6.
39. Reynolds A.N., Skeaff S.A. Maternal adherence with recommendations for folic acid and iodine supplements: A cross-sectional survey. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2017; Oct 9.

ДУМАЕМ О БУДУЩЕМ
ВМЕСТЕ С ВАМИ



PREGNOTON MAMA ПРЕГНОТОН®

для женщин до, во время
и после беременности



Extrafolate
Omega 3
Lipofer

Высокоактивная форма фолата

Стандартизованная по ДГК

Липосомное железо

+ 13 необходимых витаминов и минералов

 **АКВИОН**



8 800 200 86 86
бесплатная горячая линия
plan-baby.ru

СГР № RU.77.99.11.003.E.005092.11.17 от 24.11.2017 г. Реклама.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

40. *Rumbold A., Ota E., Hori H., Miyazaki C., Crowther C.A.* Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (9): CD004069.
41. *De-Regil L.M., Palacios C., Lombardo L.K., Peña-Rosas J.P.* Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; (1): CD008873.
42. *Rumbold A., Ota E., Nagata C., Shahrook S., Crowther C.A.* Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (9): CD004072.
43. *Head K.A.* Natural approaches to prevention and treatment of infections of the lower urinary tract. *Altern. Med. Rev.* 2008; 13(3): 227-44.
44. *Rayman M.P., Searle E., Kelly L., Johnsen S., Bodman-Smith K., Bath S.C.* et al. Effect of selenium on markers of risk of pre-eclampsia in UK pregnant women: a randomised, controlled pilot trial. *Br. J. Nutr.* 2014;112(1): 99-111.
45. *Mokhber N., Namjoo M., Tara F., Boskabadi H., Rayman M.P., Ghayour-Mobarhan M.* et al. Effect of supplementation with selenium on postpartum depression: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011; 24(1): 104-8.

Поступила 08.12.2017

Принята в печать 22.12.2017

Received 08.12.2017

Accepted 22.12.2017

Сведения об авторах:

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России. Адрес: 153000, Россия, Иваново, Шереметевский пр., д. 8. Телефон: 8 (4932) 41-65-25. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., доцент кафедры интеллектуальные системы ГБОУ ВПО Московский физико-технический институт. Адрес: 141700, Россия, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский переулок, д. 9. Телефон: 8 (499) 135-24-89, 8 (4932) 41-65-25

Тетруашвили Нана Картлосовна, д.м.н., профессор, зав. 2-м отделением акушерским патологии беременности ФГБУ НЦАГИП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-11-83. E-mail: n_tetruashvili@oparina4.ru

Лиманова Ольга Адольфовна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России. Адрес: 153000, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8

About the authors:

Gromova Olga Alekseevna, MD, professor of Ivanovo State Medical Academy. 153000, Russia, Ivanovo, Sheremetiev pr. 8. Tel.: +74932301766. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Torshin Ivan Yurievich, candidate of physic-mathematical sciences, associate professor, Moscow Institute of Physics and Technology. 141700, Russia, Moscow Region, Dolgoprudny, Institutsky pereulok, 9. Tel.: +74991352489, +74932416525

Tetruashvili Nana Kartlosovna, Doctor of Medicine, Head of the Department of Pregnancy Loss Prevention and Therapy, Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954381183. E-mail: tetrauly@mail.ru

Limanova Olga Adolfovna, PhD, associate professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia. 153000, Russia, Ivanovo, Sheremetiev pr. 8