

Вклад Омега-3 в микронутриентную поддержку в период беременности

Д.м.н. В.Л. Тютюнник, д.м.н. Н.Е. Кан, к.м.н. Н.А. Ломова, к.м.н. И.В. Климанцев

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»
Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Здоровое питание во время беременности необходимо для гарантии надлежащего роста и развития плода, а также поддержания здоровья матери и подготовки к лактации. С целью снижения риска осложнений со стороны матери, плода и новорожденного, а также кратко- и долгосрочных неблагоприятных результатов необходимо проводить консультации по вопросам питания. Эти мероприятия должны быть неотъемлемой частью дородовой помощи и осуществляться повсеместно всеми специалистами, ведущими беременных. Нормальная беременность успешно протекает в широком диапазоне изменения энергоснабжения и увеличения веса, что поддерживается посредством многочисленных метаболических адаптаций, удовлетворяющих повышенные потребности в питании и энергии в этот период. Нормальное течение беременности обеспечивается полноценным поступлением необходимых микронутриентов, что также напрямую влияет на процесс формирования плода и рождение здорового ребенка. В статье рассматриваются последствия и способы коррекции возможного дефицита необходимых витаминов и микроэлементов. При выборе витаминно-минеральных комплексов следует учитывать рациональность состава, соответствие содержания компонентов комплексу рекомендуемой суточной норме потребления для женщин в период беременности и безопасность.

Ключевые слова: микронутриенты, беременность, полиненасыщенные жирные кислоты, рост плода, витаминно-минеральный комплекс.

Для цитирования: Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Ломова Н.А. Вклад Омега-3 в микронутриентную поддержку в период беременности // РМЖ. 2017. № 15. С. 1087–1091.

ABSTRACT

The role of Omega-3 fatty acids and micro nutrient support in the pregnancy period
Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Lomova N.A., Klimantsev I.V.

Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Moscow

Healthy nutrition during pregnancy should ensure proper growth and development of the fetus, maintain (and improve) the health of the mother and promote lactation. Consulting and nutrition activities should be an integral part of prenatal care and should be performed during pregnancy to reduce the risk of complications for the mother, fetus and newborn, and the risks of short- and long-term adverse outcomes. Increased nutritional and energy requirements during pregnancy are met through numerous metabolic adaptations; pregnancy successfully develops in a wide range of changes in energy supply and weight gain. However, the data suggest that if nutrient restriction exceeds the limits of adaptive reactions, fetal metabolism will develop by an alternative way, which can lead to diseases (type 2 diabetes, hypertension, coronary heart disease and acute cerebrovascular disease) in the adult age. When choosing a vitamin and mineral complexes, one should take into account the rationality of the composition, the correspondence of the components of the complex to the recommended daily dose for pregnant women and safety.

Key words: micro-nutrients, pregnancy, polyunsaturated fatty acids, fetal growth, vitamin and mineral complex.

For citation: Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Lomova N.A., Klimantsev I.V. The role of Omega-3 fatty acids and micro nutrient support in the pregnancy period // RMJ. 2017. № 15. P. 1087–1091.

Роль микронутриентов в процессе формирования плода

Здоровое питание во время беременности должно гарантировать надлежащий рост и развитие плода, поддерживать (и улучшать) здоровье матери и способствовать лактации. Консультирование и мероприятия по вопросам питания должны быть неотъемлемой частью дородовой помощи и осуществляться во время беременности с целью снижения риска осложнений со стороны матери, плода и новорожденного, а также кратко- и долгосрочных неблагоприятных результатов. Неблагоприятный исход беременности чаще встречается у истощенных или страдающих от ожирения женщин по сравнению с беременными, чей вес находится в пределах нормы. Повышенные потребности в питании и энергии во время беременности удовлетворяются посредством многочисленных метаболических адаптаций; беременность успешно протекает в широком диапа-

зоне изменения энергоснабжения и увеличения веса. Однако данные свидетельствуют о том, что если ограничение питательных веществ выходит за пределы адаптивных реакций, метаболизм плода будет развиваться по альтернативному пути, что может привести к заболеваниям (сахарный диабет (СД) 2-го типа, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и инсульт) во взрослом возрасте.

Полноценное поступление необходимых микронутриентов обеспечивает нормальное течение беременности, напрямую влияет на процесс формирования плода и рождение здорового ребенка. Выраженный дефицит фолатов приводит к дефектам нервной трубки, йода – к врожденному гипотиреозу и нейрокогнитивным расстройствам, недостаточность железа – к железодефицитной анемии и увеличивает риск низкого веса ребенка, преждевременных родов и перинатальной (и материнской) смертности.

Жирорастворимые витамины А и D свободно прони-

кают в плаценту путем диффузии. При отсутствии хорошего источника витамина D в диете и при минимальном воздействии солнца рекомендуется его дополнительное потребление в суточной дозе 10 мкг [1, 2]. Транспорт витаминов E и K очень скуден, и их концентрация в тканях плода и новорожденного ниже, чем в тканях организма матери.

Витамин C транспортируется путем облегченной диффузии. Концентрация в кровеносной системе плода выше, чем в крови матери. Витамин C конкурирует с глюкозой за одни и те же плацентарные рецепторы, но даже в случае гипергликемии у матери дефицит витамина C у плода в данном случае отсутствует.

Недостаточность фолата (витамина B₉) встречается у 5% общей популяции [1] и наблюдается в ранних сроках беременности. Фолат является ключевым элементом в синтезе предшественников пуринов и пиримидинов нуклеиновых кислот, в метаболизме некоторых аминокислот и в инициации синтеза протеинов в митохондриях. Уровень содержания его у плода в 2–4 раза выше, чем в кровеносной системе матери. Транспорт фолата через плаценту является сложным процессом, который, вероятно, вовлекает несколько различных транспортных систем. Это может быть скопрометировано диетой (полифенольные соединения содержатся в алкогольных и безалкогольных напитках, некоторые метилксантины найдены в кофе и черном чае), препаратами (ксенобиотики), факторами образа жизни (курение, наркомания и употребление алкоголя) и маркерами патологических состояний. Пониженное поступление фолата ассоциировано с нарушением роста плода и развития нервной си-

стемы. Дополнительное потребление 400 мкг фолата до зачатия и в течение первых 12 нед. беременности рекомендовано в качестве меры, предотвращающей появление дефектов нервной трубки [2, 3–5].

Передача витамина B₁₂ опосредуется через витамин-специфические рецепторы. B₆ транспортируется пассивно, а B₁ и B₂ – путем активного транспорта (концентрации выше в тканях плода).

Концентрация кальция у плода выше, чем в тканях матери, – кальций активно транспортируется через плаценту, то же самое касается и магния. Цинк транспортируется в связанном с альбумином виде, и его концентрация значительно выше в тканях плода. Транспорт железа через плаценту происходит очень активно, особенно в поздние сроки беременности, когда потребности плода наиболее высоки; плацентарные трансферриновые рецепторы способствуют переносу железа, связанного с трансферрином.

Рекомендации по суточному потреблению определенных питательных веществ во время беременности основаны на стандартах и оценке потребности в питательных веществах общей популяции, которые удовлетворяют потребности 97,5% популяции определенного возраста (табл. 1) [1].

Потребности в железе во время беременности варьируют – более 80% приходится на последний триместр. Несмотря на физиологические изменения, которые обеспечивают повышенную резорбцию железа (около 50% увеличения во II триместре и до 4-кратного увеличения в III), по данным, опубликованным ВОЗ, около 42% беременных женщин имеют железодефицитную анемию [6]. Недостаточность железа во время беременности также ассоциирована с повышенным риском преждевременных родов, низкого веса плода (<2500 г) и низких показателей когнитивных проб [1, 7]. Уровень железа должен отслеживаться с самого начала беременности с целью своевременного предотвращения неблагоприятного воздействия на рост плода и послеродовой анемии, так же как для обеспечения адекватного резерва для новорожденного, вскармливаемого грудным молоком в первые 6 мес. Анемия при беременности определяется при уровне гемоглобина (Hb) менее 110 г/л, хотя известно, что в течение II триместра его концентрация обычно снижена на почти 5 г/л. ВОЗ рекомендует не определенное суточное потребление, а общие добавки, т. к. баланс железа зависит не только от свойств диеты, но особенно от количества запасов железа [1, 2]. Ежедневные добавки железа снижают риск анемии, дефицита железа во время беременности и низкого веса плода [8]. Однако, особенно при потреблении 60 мг элементарного железа и выше, возможно возникновение побочных эффектов (констипация, тошнота, рвота и диарея) и риска высокой концентрации гемоглобина в середине и в поздние сроки беременности, что может нанести вред и матери, и плоду (гипертензия в поздних сроках беременности, преэклампсия и осложнения беременности). Таким образом, интермиттирующее потребление пероральных добавок железа (1, 2 или 3 раза в неделю в непоследовательные дни, совместно с фолиевой кислотой и другими витаминами и минералами или без них) было предложено как альтернатива ежедневному потреблению добавок беременными женщинами, не имеющими анемии и получающими адекватную антенатальную помощь [9].

Дополнительные добавки, содержащие железо, фолаты, кальций, магний и цинк, часто рекомендуются при

Таблица 1. Референтные значения потребления микроэлементов для беременных

Микроэлемент/день	Референтные значения			
	США	ВОЗ	Европа	
Витамины	Тиамин (мг)	1,4	1,4	1,0
	Рибофлавин (мг)	1,4	1,4	1,6
	Ниацин ¹ (мг)	18	18	14
	Витамин B ₆ (мг)	1,9	1,9	1,3
	Витамин B ₁₂ (мкг)	2,6	2,6	1,6
	Фолиевая кислота (мкг)	600 ²	370–400 ³	400 ⁴
	Витамин C (мг)	80	55	50
	Витамин A ⁵ (мкг)	750	800	700
	Витамин D ⁶ (мкг)	15 ⁷	5	10 ⁸
	Витамин E ⁹	15 мг	0,15–2 мг/кг	>3 мг/кг
Минералы	Кальций (мг)	1000–1300	1000–1200	700
	Фосфор (мг)	700–1250	1200	550
	Магний (мг)	400	220	150–500
	Натрий (мг)	1500 ¹⁰	<2000	1600
	Калий (мг)	4700 ¹⁰	3510	3500
	Железо (мг)	27	X ¹¹	17–21
	Цинк (мг)	12	7,3–13,3	7
	Медь (мг)	1	1	1,2
	Селен (мкг)	60	26–30	60
	Йод (мкг)	220	200	140

¹ как эквивалент ниацина; ² как эквивалент фолата в пище; ³ основано на потребностях в запасе; ⁴ предполагая биодоступность половины чистой фолиевой кислоты; ⁵ как эквивалент ретинола; ⁶ как холекальциферол; ⁷ предполагая минимальное воздействие солнечного света; ⁸ требуется добавка, если инсоляция ограничена и ИМТ>30 кг/м²; ⁹ как α-токоферол; ¹⁰ адекватное потребление; ¹¹ нет рекомендаций, рекомендуется добавка

многоплодной беременности.

Полиненасыщенные жирные кислоты

Исключительно важную роль в течении беременности и формировании практически всех органов и систем новорожденного играют Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Омега-3 ПНЖК относятся к эссенциальным (незаменимым) жирным кислотам. Они не синтезируются в организме человека и должны ежедневно в достаточном количестве и сбалансированном составе поступать извне. По данным НИИ питания РАН, дефицит потребления Омега-3 ПНЖК у большей части детского и взрослого населения России составляет около 80%. Для беременных потребность в микронутриентах, в т. ч. и Омега-3 ПНЖК, на 25% выше, чем для небеременных женщин того же возраста. Это связано с тем, что мать должна обеспечивать Омега-3 ПНЖК себя и ребенка.

Основными функциями ПНЖК являются их участие в формировании фосфолипидов клеточных мембран и синтез эйкозаноидов (биологически активных веществ – тканевых гормонов): простаглицлинов (ПЦ), простаглицлинов (ПГ), лейкотриенов (ЛТ) и тромбоксанов (ТК). Эти вещества играют активную роль в регуляции функций всего организма, особенно сердечно-сосудистой системы.

Омега-3 ПНЖК – эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) играют важную роль в обеспечении жизнедеятельности человеческого организма. Омега-3 ПНЖК формируют адекватную ответную реакцию клеток организма на действие внешних патогенных факторов, регулируют липидный обмен, предупреждают развитие воспаления, образование тромбов, нарушения сердечного ритма.

Свободные ЭПК и ДГК являются важными структурными компонентами клеточных мембран; они модифицируют (ингибируют) функции трансмембранных ионных каналов всех органов и тканей (головного мозга, зрительного анализатора и др.). ЭПК усиливает эффективность антиоксидантных систем организма, нормализует процессы транспорта липидов в кровяном русле, репарацию клеточных мембран, активацию иммунокомпетентных клеток, способствует улучшению всасывания жиров в ЖКТ [10]. ЭПК способствует нормализации состояния при гиперлипидемиях, артериальной гипертензии, склонности к тромбозам, СД, бронхиальной астме, кожных заболеваниях и иммунодефицитных состояниях. Широкий спектр клинико-фармакологических эффектов и высокая безопасность Омега-3 ПНЖК (ЭПК и ДГК) позволяет эффективно применять их как у здоровых беременных для обеспечения нормального течения беременности, так и для своевременной профилактики и лечения осложнений беременности [10, 11].

Лекарственные препараты Омега-3 ПНЖК производятся из натурального сырья, характеризуются физиологичностью действия, хорошей переносимостью и высокой безопасностью (отсутствие тератогенного и эмбриотоксического действия).

Беременность является тем состоянием, при котором выявляется скрытая в организме (приобретенная и генетически обусловленная) тромбофилия. Дополнительные факторы риска потенцируют эффекты тромбофилии у беременных и способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний, СД и др. [11]. Своевременная профилактика тромбофилий предупреждает риск развития синдрома потери плода, преэклампсии, сер-

дечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, в т. ч. и при приеме заместительной гормональной терапии, оральные контрацептивов. В комплексную терапию этих состояний целесообразно включать Омега-3 ПНЖК.

Омега-3 ПНЖК активно аккумулируются в ЦНС с 30-й нед. внутриутробного развития до 3-го месяца жизни новорожденного и оказывают значительное влияние на формирование головного мозга и умственное развитие детей. Поскольку наш мозг на 60% состоит из жиров, достаточное поступление Омега-3 ПНЖК в организм беременной и кормящей женщины жизненно необходимо для правильного формирования и развития ЦНС плода [11, 12]. Омега-3 ПНЖК являются структурными компонентами клеток иммунной, нервной и сердечно-сосудистой системы, сетчатки глаза, обеспечивая их оптимальное функционирование.

Вклад ПНЖК в формирование здорового плода в период беременности

В развитии ребенка есть два критических момента, когда он нуждается в Омега-3 ПНЖК: во время фетального развития и после родов, пока не закончится биохимическое развитие сетчатки и мозга. Если беременная женщина не потребляет достаточное количество Омега-3 ПНЖК с едой, ее организм изымает их из собственных запасов. Особенно высока потребность в ДГК в организме беременной женщины в III триместре беременности, когда происходит быстрый рост мозга плода. Доношенные дети рождаются с запасом ДГК в жировых отложениях, приблизительно равным 1,05 мг. В течение первых 6 мес. жизни вскармливаемые грудным молоком дети продолжают потреблять большие количества ДГК, которые откладываются в тканях мозга. Исследования доказали, что у матерей, принимавших во время беременности Омега-3 ПНЖК, рождаются дети с более высоким умственным развитием [13]. Омега-3 ПНЖК также отвечают за нормальное развитие мелкой моторики и моторно-зрительной координации, в то время как их недостаток приводит к формированию предрасположенности к асоциальному поведению. Так, дети, рожденные матерями, употреблявшими Омега-3 ПНЖК в период беременности, демонстрировали наилучшие показатели в моторном развитии. Результаты исследования показали, что у детей, чьи мамы в период беременности не принимали Омега-3 ПНЖК, коэффициент IQ был на 6 пунктов ниже среднего, кроме того, у них часто отмечались проблемы в установлении и поддержании контактов, что является предиктором асоциального поведения в будущем [13, 14].

Омега-3 ПНЖК являются важным структурным компонентом серого вещества головного мозга и обеспечивают развитие интеллектуальных способностей, зрительного анализатора, мелкой моторики и моторно-зрительной координации ребенка.

Согласно рекомендациям ВОЗ, беременным и кормящим женщинам необходим ежедневный прием как минимум 300 мг ДГК. Установлено, что уровень материнских Омега-3 ПНЖК (ДГК), играющих важную роль в развитии мозга плода, снижается в процессе беременности за счет их активного потребления организмом плода.

Результаты проспективных когортных многоцентровых исследований дают основание применять Омега-3 ПНЖК для лечения и профилактики патологических состояний у

беременных, таких как привычное невынашивание, преждевременные роды различного генеза, в т. ч. инфекционного, при тромбофилических нарушениях любого генеза с развитием плацентарной недостаточности, задержкой внутриутробного развития, в лечении послеродовых депрессий. Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по тактике ведения беременных с артериальной гипертензией, в комплексную терапию преэклампсии рекомендовано включать Омега-3 ПНЖК (для улучшения реологических и коагуляционных свойств крови). При осложненном течении беременности рекомендуют включать Омега-3 ПНЖК в схемы антитромботической терапии женщин с антифосфолипидным синдромом и другими нарушениями гомеостаза.

Данные международных мультицентровых исследований позволяют рекомендовать использование Омега-3 ПНЖК при таких акушерско-гинекологических состояниях, как: периконцепционная профилактика, нормальное течение беременности, преждевременное прерывание беременности, преэклампсия, тромбофилия, метаболический синдром, синдром системного воспалительного ответа, послеродовой период и лактация.

Профилактика и коррекция витаминно-минеральной недостаточности у беременных и родильниц биологически активным комплексом Прегнакеа Плюс

В последние годы на отечественном рынке представлено достаточно большое количество поливитаминных комплексов для женщин, планирующих беременность, беременных и кормящих грудью. Чтобы принять взвешенное решение при выборе поливитаминного комплекса, стоит учесть несколько важных аспектов: состав препарата, дозировки входящих в него веществ и их адекватность потребностям организма в особый период жизни, сочетаемость между собой, переносимость, наличие побочных эффектов, опыт применения, доступность и т. д.

Новый в линейке препаратов компании «Витабиотикс» биологически активный комплекс Прегнакеа Плюс БАД содержит источники жирных кислот и витаминно-минеральный комплекс (ВМК) общеукрепляющего действия, осуществляющий поддержку сердечно-сосудистой системы, нормализацию липидного обмена, снижающий риск нарушений углеводного обмена.

Сбалансированная формула Прегнакеа Плюс учитывает все последние научные достижения и исследования с целью обеспечения здорового материнства и соответствует самым высоким требованиям европейского стандарта качества GMP.

В комплексе Прегнакеа Плюс все витамины и микроэлементы содержатся в оптимальных суточных дозировках. Прегнакеа Плюс предназначен для поддержания здоровья матери и ребенка во время беременности и в период кормления грудью. Комплекс Прегнакеа Плюс обеспечивает необходимое количество питательных веществ, включая рекомендуемый уровень 400 мкг фолиевой кислоты и 10 мкг витамина D, содержит дополнительные капсулы Омега-3, чтобы обеспечить богатый источник ДГК, которая способствует нормальному развитию мозга и глаз плода. Комплекс содержит витамин К, который, согласно последним научным наблюдениям многих специалистов, помогает снизить раннюю смертность новорожденных, вызванную кровотечениями нетравматического генеза. Витамин К не-

обходим для синтеза многих белков в организме, в частности, факторов свертывания крови, но микрофлорой кишечника младенца он не вырабатывается. Витамин А, будучи липофильным, способен накапливаться и оказывать нежелательное тератогенное действие, поэтому вместо витамина А в Прегнакеа Плюс присутствует бета-каротин – его натуральный и безопасный аналог. Обращает на себя внимание и присутствие в Прегнакеа Плюс йода – микроэлемента, который входит далеко не во все поливитаминные комплексы, в то время как дефицит йода является очень распространенной проблемой и отражается на работе щитовидной железы матери и умственном развитии ребенка. Каждая капсула Прегнакеа Плюс содержит 300 мг ДГК и 60 мг ЭПК, что соответствует уровню их потребления, рекомендуемому экспертами Международной организации по изучению жирных кислот и липидов, а также ВОЗ. Также, согласно рекомендациям ВНОК по тактике ведения беременных с артериальной гипертензией, в комплексную терапию гестозов рекомендовано включать Омега-3 ПНЖК (для улучшения реологических и коагуляционных свойств крови). Эти компоненты Омега-3 положительно влияют на функционирование мозга в целом, памяти, мыслительные способности человека, зрительные функции. Вот почему ДГК и ЭПК должны присутствовать в рационе человека, особенно во время беременности и в первые годы жизни малыша. В капсулах Прегнакеа Плюс содержится высокоочищенный рыбий жир, произведенный в Норвегии.

Новая формула Прегнакеа Плюс – это:

- Омега-3 ПНЖК (300 мг ДГК и 60 мг ЭПК) – незаменимые жирные кислоты, необходимые для развития нервной и зрительной систем, организма в целом;
- фолиевая кислота (400 мкг), которая способствует

Таблица 2. Состав препарата Прегнакеа Плюс

Наименование компонента	Суточное поступление (1 таблетка и 1 капсула)	% от РСН**
Докозагексаеновая кислота	300 мг	43
Эйкозапентаеновая кислота	60 мг	10
Смесь натуральных каротиноидов	2 мг	-
Витамин В ₁	3 мг	214*
Витамин В ₂	2 мг	125*
Витамин В ₆	6 мг	300*
Витамин В ₁₂	6 мкг	600*
Витамин D ₃	10 мкг	200*
Фолиевая кислота	400 мкг	200*
Витамин К	70 мкг	58
Пантотеновая кислота	6 мг	100
Биотин	150 мкг	300*
Витамин С	70 мг	117*
Витамин Е	20 мг	200*
Витамин РР	20 мг	111*
Цинк	15 мг	100
Железо	17 мг	121*
Селен	30 мг	43
Магний	150 мг	38
Медь	1 мг	100
Йод	140 мкг	93

* не превышает максимально допустимый уровень потребления;
 **согласно ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки».

делению эритроцитов, белковому обмену, синтезу ДНК и РНК, росту новых клеток, формированию плаценты;

- железо и витамины группы В, которые участвуют в формировании эритроцитов, выработке энергии, обмене жиров, белков и углеводов.

Комплекс Прегнакеа Плюс необходимо принимать по 1 капсуле и 1 таблетке 1 р./сут. Для удобства беременной каждый блистер продатирован (пн, вт, ср, чт, пт, сб, вс).

ВМК включает зеленый блистер, в котором содержатся 28 таблеток: 19 необходимых витаминов, макро- и микроэлементов, фолиевая кислота; а также розовый блистер – 28 капсул Омега-3 (табл. 2).

Все ингредиенты включены в состав таблетки в дозах, безопасных для беременной и ребенка. Совместно с Прегнакеа Плюс можно использовать препараты и БАД, содержащие кальций, такие как Остеокеа.

Заключение

Повышение потребности в питании и энергии во время беременности происходит в связи с физиологическими изменениями в организме матери и метаболическими нуждами плода. Для этого необходимы многочисленные физиологические адаптации, включая изменения в обмене питательных веществ, управляемые гормонами плаценты. Тем не менее данные свидетельствуют о том, что если потребности в питании и энергии не удовлетворяются (особенно в условиях сильной депривации), то могут возникнуть нежелательные изменения

веса, размера и телосложения плода, а также метаболизма даже у практически здорового младенца, приводящие к заболеваниям в более позднем возрасте.

Здоровое питание во время беременности должно обеспечивать надлежащий рост плода, поддерживать материнское здоровье и лактацию.

Требованиям безопасности при максимальной эффективности соответствует новая формула Прегнакеа Плюс Омега-3. Ее применение позволяет проводить максимально эффективную периконцепционную профилактику и микронутриентную поддержку в период беременности и послеродовой период.

Литература

1. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Nutrition in pregnancy // Scientific Advisory Committee Opinion Paper 18. 2010. Available from: <http://www.rcog.org.uk/>.
2. Institute of Medicine of National Academies. Food and Nutrition Board [Internet] // Dietary reference intakes tables and application. Updated: 9. 12. 2011. Available from www.nap.edu.
3. Hutson J.R., Stade B., Lehotay D.C. et al. Folic acid transport to the human fetus is decreased in pregnancies with chronic alcohol Exposure // PLoS ONE. 2012. Vol. 7(5). P. e38057.
4. Keating E., Goncalves P., Campos I. et al. Folic acid uptake by the human syncytiotrophoblast: interference by pharmacotherapy, drugs of abuse and pathological conditions // Reprod Toxicol. 2009. Vol. 28(4). P. 511-520.
5. Kontic-Vucinic O., Sulovic N., Radunovic N. Micronutrients in womens reproductive health: I. Vitamins // Int J Fertil Womens Med. 2006. Vol. 51. P. 106-115.
6. World Health Organization/US Centers for Disease Control and Prevention. In: De Benoist B., McLean E., Egli I., Cogswell M., editors. Worldwide Prevalence of Anaemia 1993-2005 // Global Database on Anaemia. Geneva: World Health Organization. 2008. P. 1-40.
7. Lozoff B., Jimenez E., Smith J.B. Double burden of iron deficiency in infancy and low

ПРОФИЛАКТИКА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Проживание в больших городах, экологически неблагоприятный фон, курение во время беременности ассоциированы с увеличением числа таких осложнений, как преждевременные роды, задержка внутриутробного роста плода, мертворождение и низкий вес при рождении. Патогенетические механизмы данных осложнений включают в себя оксидативный стресс, борьба с которым возможна путем введения в ежедневный рацион беременной женщины витаминных добавок, обладающих антиоксидантным действием. Курильщики имеют более низкий уровень содержания в сыворотке крови таких важных антиоксидантов, как витамины Е, С и омега-3 жирные кислоты. Добавка витаминных комплексов, содержащих омега-3 жирные кислоты, у беременных, проживающих в больших мегаполисах, неблагоприятных экологических регионах и/или злоупотребляющих табакокурением, несет профилактический эффект и может снижать риск реализации преждевременных родов и задержки роста плода среди данной когорты пациентов.

Ключевые слова: задержка роста плода, омега-3 жирные кислоты, витаминные добавки, курение, преждевременные роды, злоупотребление табаком.

N.A. LOMOVA, Z.V. KHACHATRYAN, D.A. MANTROVA, A.A. KHACHATURYAN, N.E. KAN, V.L. TYUTYUNNIK

Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

PREVENTION OF FETAL GROWTH RESTRICTION IN PREGNANCY

Living in large cities, environmentally unfriendly background, smoking during pregnancy are associated with increasing number of complications, such as premature birth, intrauterine growth restriction, stillbirth and low birth weight. Pathogenetic mechanisms of these complications include oxidative stress, which can be combated by adding vitamin supplements with antioxidant activity to the daily routine of a pregnant woman. Smokers have a lower serum level of such important antioxidants as vitamins E, C and omega-3 fatty acids. The additional intake of vitamin complexes containing omega-3 fatty acids by pregnant women living in large megacities, adverse ecological regions and/or abusing smoking, has a preventive effect and can reduce the risk of premature delivery and fetal growth restriction among this cohort of patients.

Keywords: fetal growth restriction, omega-3 fatty acids, vitamin supplements, smoking, premature birth, tobacco abuse.

Проживание в больших городах, экологически неблагоприятный фон, курение во время беременности ассоциированы с увеличением числа таких осложнений, как преждевременные роды, задержка внутриутробного роста плода, мертворождение и низкий вес детей при рождении. Патогенетические механизмы данных осложнений включают в себя развитие оксидативного стресса, борьба с которым возможна путем введения в ежедневный рацион беременной женщины витаминных добавок, обладающих антиоксидантным действием [1, 2].

При нормальном функционировании клетки скорости образования и удаления активных форм кислорода (АФК) относительно постоянны. Механизм поддержания окислительно-восстановительного баланса основан на запуске сигнального каскада, чувствительного к АФК, что приводит к увеличению экспрессии антиоксидантных ферментов. Запуск окислительно-восстановительной сигнализации происходит при нарушении баланса либо при нарушении концентрации АФК. Если первое увеличение АФК относительно мало, клетка компенсирует его и возвращает систему в прежнее сбалансированное состояние. Хронический метаболический сдвиг в результате устойчивого дисбаланса между оксидантами и антиоксидантами называется

окислительным стрессом [2]. Он сопровождается более сотни заболеваний (атеросклероз, сахарный диабет и др.), являясь одним из факторов старения. «Плацентарный» оксидативный стресс вносит вклад во многие осложнения беременности, включая самопроизвольный аборт, преэклампсию и преждевременные роды [1–3]. Общеизвестно, что АФК могут индуцировать спектр изменений, следующих от гомеостатической индукции ферментов к апоптотической клеточной гибели. Нарушение баланса между системами генерации АФК, локализованными преимущественно во внутренней мембране и матриксе митохондрий, и защитными антиоксидантными системами приводит к хроническому повышению уровня АФК в клетках и тканях. Долговременное воздействие АФК на клетки и ткани организма приводит к нарушению тканевого гомеостаза, дисфункции тканей и органов, системным нарушениям на уровне целого организма [2].

Омега-3 жирные кислоты представляют собой полиненасыщенные жирные кислоты, которые играют важную роль в антиоксидантной защите организма. Потребление в составе витаминных добавок дополнительного количества жирных кислот омега-3 вызывает кардиопротекторный эффект, является безопасным и практически не несет побочных эффектов [4].

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), принадлежащие к числу незаменимых факторов питания, стали предметом значительного внимания исследователей и специалистов как в нашей стране, так и за рубежом. За последние два десятилетия были накоплены данные, указывающие на важную роль этих соединений в нормальном развитии и поддержании баланса между физиологическими и патологическими процессами в организме. В клетках и тканях ПНЖК встречаются не в свободном состоянии, а в ковалентно связанной форме в составе липидов различных классов: триацилглицеролов (триглицеридов), фосфоглицеридов (фосфолипидов), кардиолипина, сфинголипидов, эфиров стеролов и жирных кислот (например, эфиры холестерина, восков). Являясь компонентами липидов, ПНЖК выполняют ряд важных функций. ПНЖК в составе фосфолипидов и других сложных липидов выполняют важную пластическую функцию, входя в состав биомембран. ПНЖК длиной 20 углеродных атомов (эйкозаноые) служат предшественниками семейств регуляторных веществ – эйкозаноидов, к которым относятся простагландины, тромбоксаны и лейкотриены. Способность синтезировать некоторые ПНЖК, состоящие из 18 углеродных атомов и содержащие две и три двойные связи, клетки животных и человека утратили. Эти ПНЖК – линолевая (18:2) и α -линоленовая (18:3) являются поэтому незаменимыми или эссенциальными для человека и должны поступать с пищей, поскольку именно эти ПНЖК являются пред-

шественниками двух больших семейств длинноцепочечных ПНЖК (ДЦ ПНЖК) ω -6 (линолевая) и ω -3 (α -линоленовая кислота), выполняющих в организме очень важные функции – пластическую и регуляторную.

Омега-3 ПНЖК – эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) играют важную роль в обеспечении жизнедеятельности человеческого организма. Омега-3 ПНЖК формируют адекватную ответную реакцию клеток организма на действие внешних патогенных факторов, регулируют липидный обмен, предупреждают развитие воспаления, образование тромбов, нарушения сердечного ритма.

Свободные ЭПК и ДГК являются важными структурными компонентами клеточных мембран; они модифицируют – ингибируют функции трансмембранных ионных каналов всех органов и тканей (головного мозга, зрительного анализатора и др.). ЭПК усиливает эффективность антиоксидантных систем организма, нормализует процессы транспорта липидов в кровяном русле, репарацию клеточных мембран, активацию иммунокомпетентных клеток, способствует улучшению всасывания жиров в желудочно-кишечном тракте. ЭПК способствует нормализации состояния при гиперлипотеинемиях, гипертонической болезни, склонности к тромбозам, сахаром диабете, бронхиальной астме, кожных заболеваниях и иммунодефицитных состояниях. ДГК в первую очередь накапливается в мембранных структурах головного мозга и репродуктивной системы.

www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

Образующийся из омега-3 ПНЖК простациклин 3 (ПЦ3) оказывает вазодилатирующий эффект и снижает артериальное давление, тромбоксан 3 (ТК3) – выраженный антиагрегационный эффект, лейкотриен 5 серии (ЛТ5) – выраженный противовоспалительный эффект. Таким образом, эйкозаноиды, синтезируемые из омега-3 ПНЖК, обладают противовоспалительным и антитромботическим действием, способностью регулировать тонус сосудов [5].

Результаты большого числа исследований, проведенных на протяжении последних двадцати лет, дают основание применять омега-3 ПНЖК для лечения и профилактики таких патологических состояний у беременных, как привычное невынашивание, преждевременные роды, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, в лечении послеродовых депрессий [4, 6].

Содержащиеся в табачном дыме оксид углерода и никотин влияют на внутриматочный рост плода за счет уменьшения способности гемоглобина к доставке кислорода либо вследствие спазма маточных артерий и нарушений в связи с этим плацентарной перфузии. Вдыхание табачного дыма независимо от содержания никотина приводит к выраженной гипоксии плода

Курильщики имеют более низкий уровень содержания в сыворотке крови таких важных антиоксидантов, как витамины Е, С и омега-3 жирные кислоты, поскольку курение оказывает ингибирующее действие на метаболизм, биодоступность и абсорбцию омега-3 жирных кислот [7, 8]. На сегодняшний день доказана роль курения во время беременности в реализации различных ее осложнений, а также низкий вес детей при рождении и более высокий уровень перинатальной смертности [9]. Несмотря на это, от 5–25% женщин во всем мире продолжают курить во время беременности.

Диагноз фетального табачного синдрома можно поставить в следующих случаях: курение 5 сигарет в день и более в течение беременности; артериальная гипертензия во время беременности (диагноз «преэклампсия» был исключен); симметричное замедление роста плода в 37 нед. (масса тела при рождении менее 2500 г, индекс отношения массы (г) к длине (см) – более 2,32), исключены врожденные аномалии развития, инфекции. Исследование, проведенное в Норвегии S. Nilsen и соавт. (1984), показало, что у женщин, выкуривающих более 10 сигарет в день, рождаются дети с массой тела в среднем на 327 г меньше и длиной на 1,2 см меньше, чем у некурящих. Оказалось, что курение оказывает влияние на массу плаценты, уменьшая ее в среднем на 52 г. Развитие плода у курящих матерей снижено и по многим другим параметрам (длина тела, окружность головы и грудной клетки). Анализ материалов, полученных в канадском городе Онтарио, показал, что число новорожденных с массой тела менее 2500 г было больше на 52% у женщин,

куривших менее 1 пачки сигарет в день, и на 130% у женщин, куривших 1 пачку и более в день, по сравнению с некурящими женщинами. По разным данным, у курящих женщин недоношенные дети рождаются в 6,5–33,5% случаев, в то время как у некурящих – всего в 0,8–11,2% случаев. Данные J. King и соавт. (1984) убедительно доказали, что у курящих женщин в 2,2 раза чаще рождаются дети массой тела менее 2500 г. В целом масса тела детей, рожденных от курящих матерей, на 150–350 г меньше массы тела детей, рожденных от некурящих матерей.

Исследование воздействия витаминных добавок, содержащих в своем составе омега-3 жирные кислоты, на исходы беременности в группе женщин, проживающих в больших мегаполисах, неблагоприятных экологических регионах и/или продолжающих курить в период гестации, является перспективным [10, 11].

Нами были обследованы 58 беременных женщин на сроке гестации 22–36,6 нед. в возрасте от 19 до 40 лет с самопроизвольным выкидышем или преждевременными родами в анамнезе. Критерии исключения составляли врожденные пороки развития плода, потребление рыбьего жира (≥ 500 мг/сут) за месяц до регистрации, использование антикоагулянтов, хроническая артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет, эпилепсия, заболевания щитовидной железы, ИЦН. Принимая во внимание ПР в анамнезе у включенных в исследование беременных, все они получали терапию прогестероном до 36 недель гестации. Все беременные получали витаминную добавку, содержащую омега-3 (1200 мг эйкозапентаеновой кислоты и 800 мг докозагексаеновой кислоты): в общей сложности 2000 мг омега-3 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот ежедневно.

У всех пациенток, включенных в исследование, в обязательном порядке уточнялся их статус курения в зависимости от количества выкуриваемых в день сигарет. В последующем все беременные были разделены на две подгруппы – курильщиков и некурящих. Количество курящих составило 19% ($n = 11$).

В результате нашего исследования когорты беременных группы высокого риска реализации преждевременных родов дополнительный прием витаминных добавок с омега-3 жирными кислотами (2000 мг) был ассоциирован со снижением числа преждевременных родов и задержки роста плода у курящих матерей. Можно предположить, что механизм действия омега-3 жирных кислот среди курящих беременных заключался в изменении баланса простагландинов PGE2 и PGF2 α и простациклина (PGI2). Снижение уровня омега-3 жирных кислот ведет к повышению синтеза простагландинов PGE2 и PGF2 α , которые и являются триггерными факторами маточной активности [11, 12].

Имеются данные о том, что курение во время беременности отрицательно влияет также на состояние периферического кровообращения у женщин и способствует уменьшению респираторных движений плода. Содержащиеся в табачном дыме оксид углерода и никотин влияют на внутриматочный рост плода за счет уменьшения способности гемоглобина к доставке кислорода либо вслед-

ствие плазматочных артерий и нарушений в связи с этим плацентарной перфузии. Вдыхание табачного дыма независимо от содержания никотина приводит к выраженной гипоксии плода, обусловленной оксидом углерода, который свободно через плаценту матери проникает в кровь плода, связывает гемоглобин и образует карбоксигемоглобин. Концентрация карбоксигемоглобина в крови плода в среднем на 10–15% превышает его содержание в крови матери, что в первую очередь приводит к снижению парциального давления кислорода в артериальной крови плода, в среднем на 33,8%, и к росту насыщения артериальной крови углекислым газом, в среднем на 15,7%. Снижение массы плода у курящих матерей может быть связано с хронической гипоксией тканей плода, вызванной карбоксигемоглобином. Окислительный стресс, вызванный токсичным действием сигаретного дыма на организм беременной женщины и плода, нивелируется антиоксидантным эффектом витаминных добавок, включающих омега-3 жирные кислоты [12, 13]. Так

как курение во время беременности приводит к колоссальному снижению уровня омега-3 жирных кислот в сыворотке, введение витаминных добавок, усиленных данным компонентом, на небольшой выборке курящих матерей в нашем исследовании позволило получить достоверные результаты.

Таким образом, результаты исследования показывают, что ежедневная добавка омега-3 жирных кислот у беременных женщин, страдающих табакокурением, может способствовать снижению риска реализации преждевременных родов и задержки роста плода. Однако, несмотря на возросшие за последнее время возможности фармакологии, очевидным остается тот факт, что курение и планирование беременности – несовместимые вещи. Оба будущих родителя должны отказаться от негативной привычки как можно раньше.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казанцева Е.В., Долгушина Н.В., Донников А.Е., Беднягин Л.А., Баранова Е.Е., Терешков П.П. Влияние пренатальной экспозиции бензапирена, стирола и формальдегида на массу тела при рождении в зависимости от полиморфизмов генов системы детоксикации. *Акушерство и гинекология*, 2016, 7: 68-78. / Kazantseva EV, Dolgushina NV, Donnikov AE, Bednyagin LA, Baranova EE, Tereshkov PP. Effect of prenatal exposure of benzapyrene, styrene and formaldehyde on birth weight, depending on the polymorphisms of the detoxification genes. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2016, 7: 68-78.
2. Высоких М.Ю., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Курчакова Т.А., Суханова Ю.А., Володина М.А., Тарасова Н.В., Цвиркун Д.В., Меджидова М.К., Арушанова А.Г. Диагностическая значимость определения содержания малонового диальдегида и активности каталазы при преждевременных родах. *Акушерство и гинекология*, 2017, 4: 62-67. / Vysokikh MYu, Tyutyunnik VL, Kan NE, Kurchakova TA, Sukhanova YuA, Volodina MA, Tarasova NV, Tsvirkun DV, Medzhidova MK, Arushanova AG. Diagnostic significance of measurement of concentration of malonic dialdehyde and catalase activity in premature birth. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2017, 4: 62-67.
3. Curtin SC, Matthews TJ. Smoking Prevalence and Cessation Before and During Pregnancy: Data From the Birth Certificate, 2014. *Natl Vital Stat Rep*, 2016, 65: 1-14.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Серов В.Н. О профилактической, лечебной и избыточной дозе омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в прегравидарный период, во время беременности и кормления грудью. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*, 2014, 4(45): 28–36. / Gromova OA, Torshin IYu, Limanova OA, Serov VN. On the preventive, curative and excessive dose of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the pregravid period, during pregnancy and lactation. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Akusherstvo i Ginekologiya*, 2014, 4 (45): 28-36
5. Saccone G, Berghella V. Omega-3 supplementation to prevent recurrent preterm birth: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 213: 135-40.
6. 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.
7. Rabinovitz S. Effects of omega-3 fatty acids on tobacco craving in cigarette smokers: A double blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Psychopharmacol*, 2014, 28: 804-9.
8. Harper M, Thom E, Klebanoff MA, et al. Omega-3 fatty acid supplementation to prevent recurrent preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2010, 115: 234-42.
9. Freeman MP, Cohen LS, Mcinerney K. Omega-3 Fatty acids and gestational length in a high-risk psychiatric population due to psychiatric morbidity and medication exposure during pregnancy. *J Clin Psychopharmacol*, 2014, 34: 627-32.
10. Saccone G, Berghella V. Omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids to prevent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2015, 125: 663-72.
11. Imhoff-Kunsch B, Briggs V, Goldenberg T, Ramakrishnan U. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake during pregnancy on maternal, infant, and child health outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2012, 26(Suppl 1): 91-107.
12. Salvig JD, Lamont RF. Evidence regarding an effect of marine n-3 fatty acids on preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011, 90: 825-38.
13. Abramovici A, Gandlely RE, Clifton RG, et al. Prenatal vitamin C and E supplementation in smokers is associated with reduced placental abruption and preterm birth: a secondary analysis. *Bjog*, 2015, 122: 1740-7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ломова Наталья Анатольевна – к.м.н., научный сотрудник акушерского отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Хачатрян Зарине Варужановна – аспирант ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Мантрова Диана Алексеевна – аспирант акушерского отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Хачатурян Анюта Ашотовна – аспирант ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Кан Наталья Енкыновна – д.м.н., заведующая акушерским отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Тютюнник Виктор Леонидович – д.м.н., заведующий 1-м акушерским физиологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Дифференцированный подход к микронутриентному сопровождению планирующих, беременных и кормящих женщин

О.И. Лисицына✉, ORCID: 0000-0002-7775-3508, e-mail: o_yazykova@inbox.ru
Е.Г. Хилькевич, ORCID: 0000-0001-8826-8439, e-mail: e_khilkevich@oparina4.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Адекватное сбалансированное питание женщины является одним из важнейших аспектов на этапах прегравидарной подготовки, в период беременности и лактации. Так, в период беременности и лактации потребность в витаминах и минералах увеличивается на 20–50%. Учитывая, что материнский организм является единственным источником витаминов и минералов для растущего и развивающегося плода, полноценное питание матери становится одним из основополагающих факторов становления здоровья ребенка в будущем. Особое внимание уделяют дотации фолатов, йода, железа, омега-3 жирных кислот и витамина D. Данные микроэлементы имеют принципиальное значение для полноценного развития плода, профилактики развития преэклампсии, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов и врожденных пороков развития плода. Однако, согласно исследованиям, значительное количество женщин в периоды прегравидарной подготовки, беременности и лактации испытывают дефицит витаминов и минералов. Причем у 70–80% обследованных выявляется сочетанный дефицит трех и более витаминов вне зависимости от возраста, региона проживания, профессиональной принадлежности и сезона. В случаях, когда в указанные периоды женщине не удается достичь адекватной и сбалансированной диеты, витаминно-минеральная поддержка способствует снижению риска осложнений беременности и врожденных пороков развития плода. Индивидуальный дифференцированный подход в назначении витаминно-минеральных комплексов женщинам в указанные периоды является перспективным с точки зрения эффективной профилактики осложнений беременности и врожденных пороков развития плода.

В статье рассмотрены принципы адекватной витаминнопрофилактики на этапе прегравидарной подготовки и в разные периоды беременности.

Ключевые слова: беременность, витаминнопрофилактика, витаминно-минеральные комплексы, фолаты, метафолин, железо, йод, витамин D, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, гестационный сахарный диабет, инсулинорезистентность

Для цитирования: Лисицына О.И., Хилькевич Е.Г. Дифференцированный подход к микронутриентному сопровождению планирующих, беременных и кормящих женщин. *Медицинский совет*. 2020;(3):78–84. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-78-84.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Differentiated approach to vitamin deficiency prevention at the stages of pregravid preparation and management of pregnancy

Olga I. Lisitsyna✉, ORCID: 0000-0002-7775-3508, e-mail: o_yazykova@inbox.ru
Elena G. Khilkevich, ORCID: 0000-0001-8826-8439, e-mail: e_khilkevich@oparina4.ru

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Adequate balanced nutrition of a woman is one of the most important aspects at the stages of pregravid preparation, during pregnancy and lactation. The needs for vitamins and minerals increase by 20–50% during pregnancy and lactation. Considering that the mother's body is the only source of vitamins and minerals for the growing and developing fetus, adequate nutrition of the mother becomes one of the underlying determinants of the development period of the child's health in the future. Particular attention should be paid to the supplement of folates, iodine, iron, omega-3 fatty acids and vitamin D. These microelements are critical to the healthy development of the fetus, the prevention of preeclampsia, gestational diabetes, premature birth and fetal congenital anomalies. However, the studies show that a significant number of women suffer from shortage of vitamins and minerals during pregravid preparation, pregnancy and lactation. Moreover, a combined deficiency of three or more vitamins is identified in 70–80% of the examined women, regardless of age, region of residence, occupation and season. In cases when a woman fails to achieve an adequate and balanced diet during these periods, vitamin and mineral support helps reduce the risk of pregnancy complications and fetal congenital anomalies. An individual differentiated approach to the prescription of vitamin-

mineral complexes for women in these periods is perspective in terms of effective prevention of pregnancy complications and fetal congenital anomalies.

The article discusses the principles of adequate vitamin deficiency prevention at the stage of pregravid preparation and at different stages of pregnancy.

Keywords: pregnancy, vitamin prevention, vitamin and mineral complexes, folates, metapholine, iron, iodine, vitamin D, omega-3 polyunsaturated fatty acids, gestational diabetes mellitus, insulin resistance

For citation: Lisitsyna O.I., Khilkevich E.G. Differentiated approach to vitamin deficiency prevention at the stages of pregravid preparation and management of pregnancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):78–84. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-78-84.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Адекватное сбалансированное питание женщины является одним из важнейших аспектов на этапах прегравидарной подготовки, в период беременности и лактации. Значительное влияние на состояние и становление здоровья матери и плода оказывают питательные вещества, поступающие в организм в указанные периоды. Так, в период беременности и лактации потребность в витаминах и минералах может увеличиваться на 20–50% [1].

В зависимости от диеты, образа жизни, возраста, физической активности, веса тела до беременности, отягощенности клинического анамнеза, региона проживания, женщины по разным причинам могут нуждаться в дополнительном получении витаминов и минералов. Кроме того, следует учитывать, что полноценность питания женщины также зависит от ее социально-экономического статуса и информированности [1].

В случаях, когда в указанные периоды женщине не удается достичь адекватной и сбалансированной диеты, витаминно-минеральная поддержка способствует снижению риска осложнений беременности и врожденных пороков развития плода. Тогда задачей консультирующего врача акушера-гинеколога становится грамотный дифференцированный подход к витаминпрофилактике на этапах подготовки и ведения беременности, а также во время лактации.

Учитывая, что материнский организм является единственным источником витаминов и минералов для растущего и развивающегося плода, полноценное питание матери становится одним из основополагающих факторов становления здоровья ребенка в будущем. Однако, согласно исследованиям, значительное количество женщин в периоды прегравидарной подготовки, беременности и лактации испытывают дефицит витаминов и минералов [2]. Причем у 70–80% обследованных выявляется сочетанный дефицит трех и более витаминов независимо от возраста, региона проживания, профессиональной принадлежности и сезона [3].

Так, по данным исследований, диета современной женщины часто характеризуется повышенным потреблением соли и сахара, избыточным потреблением жира, повышением калорийности рациона над уровнем энергозатрат. В то же время анализ фактического питания беременных женщин говорит о недостаточном потреблении витаминов и минералов. Дефицит витаминов группы В

выявляется в 20–50% случаев, витамина С – у 13–21%, витамина В2, D и каротина – у 49–66% [3].

Во время первого триместра происходит фундаментальный рост плода, состояние питания матери влияет на раннее эмбриональное развитие, органогенез, развитие нервной системы. Во время второго и третьего триместров развитие продолжается и происходит в значительной степени накопление питательных веществ плодом для использования их в периоде после рождения [4].

Следует подчеркнуть, что для поддержания здоровой беременности необходимо обеспечение организма матери всеми питательными веществами на достаточном уровне. Однако особое внимание уделяется следующим ключевым веществам: фолатам, йоду, железу, омега-3 жирным кислотам и витамину D (табл. 1).

● **Таблица 1.** Стандартные дозы дотации фолатов, йода, железа, омега-3 жирных кислот и витамина D согласно документу «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08»

● **Table 1.** Standard doses of supplements of folate, iodine, iron, omega-3 fatty acids and vitamin D according to “Physiological Standards for Energy and Nutrients for Various Groups of the Russian Federation Population: Guidelines MR 2.3.1.2432-08”

Нутриент	Прегравидарная подготовка/ 1-я половина беременности	2-я половина беременности
Фолаты, мкг	400	600
Йод, мкг	150	220
Железо, мг	18	33
Витамин D, мкг	10	12,5
Омега-3 жирные кислоты, % от ккал	1–2	1–2

ФОЛАТЫ

Исследования по всему миру доказывают необходимость обязательного приема фолиевой кислоты (ФК) на этапах прегравидарной подготовки и ведения беременности. Прием ФК на этапах подготовки и ведения беременности значительно снижает риск развития первичных и вторичных случаев заболеваемости дефектов нервной

трубки (ДНТ) [5, 6]. Дефицит фолатов во время беременности ассоциирован с повышенным риском развития дородового кровотечения, низкой массой плода при рождении и увеличением перинатальной смертности [7]. По результатам крупного метаанализа прием ФК в периконцептуальном периоде снижает первичную распространенность ДНТ на 41% [8]. Данные исследований свидетельствуют о снижении частоты преждевременных родов и риска развития преэклампсии у женщин, принимавших ФК на этапах подготовки и ведения беременности [9–11]. Витаминно-минеральная поддержка беременности, включающая дотацию ФК, ассоциирована со снижением риска развития заболеваний аутистического спектра у детей [12]. Исследователи отмечают, что выраженность симптомов заболеваний аутистического спектра у детей имеет прямую корреляционную зависимость от выраженности дефицита ряда витаминов (витамин А, витамин D и ФК) у их матерей во время беременности [13].

Йод

На сегодняшний день йододефицит является проблемой всех без исключения регионов России. Йод – необходимый микроэлемент для синтеза гормонов щитовидной железой. Во время беременности потребность в йоде увеличивается на 50% [4]. Учитывая, что полную функциональную активность щитовидная железа плода приобретает после 20 недель внутриутробного развития, обеспечение его тиреоидными гормонами в указанный период осуществляется за счет организма матери. Дефицит йода во время беременности может привести к нарушениям формирования центральной нервной системы у плода, аномалиям развития плода, угрозе прерывания беременности и хронической внутриутробной гипоксии плода. И только от адекватного обеспечения организма матери йодом во время беременности будет зависеть достаточное обеспечение плода гормонами щитовидной железы [14, 15].

ЖЕЛЕЗО

Железо – незаменимый микроэлемент, необходимый для полноценного роста и развития плода. Все клетки организма нуждаются в железе. Железо выступает кофактором для ферментов оксидаз, оксигеназ и некоторых антиоксидантов, участвуя в реакциях окислительного фосфорилирования и энергетического обмена [16].

Кроме того, железо является основным компонентом гемоглобина, белка, который позволяет эритроцитам транспортировать кислород ко всем органам и тканям. Удовлетворение метаболических потребностей растущего плода требует увеличения объема циркулирующей крови, что обуславливает и возрастающую потребность в железе [4]. Железодефицитная анемия – одно из часто встречающихся осложнений беременности, которое связано с повышенным риском преждевременных родов, кесарева сечения, низкого веса плода при рождении и неонатальной смертности [17].

Следует отметить, что, по данным крупного Кохрейновского обзора, включавшего 43 274 наблюдения, превентивное назначение беременным женщинам витаминно-минеральных комплексов, содержащих железо, снижает риск развития анемии на 70% в сравнении с плацебо или ВМК, не содержащими железо [18]. Пример ВМК, содержащего железо, рассмотрен в *табл. 2*.

- **Таблица 2.** ВМК и профилактика дефицита железа во время беременности
- **Table 2.** Intrauterine contraception and prevention of iron deficiency during pregnancy

Прегавидарная подготовка/ I триместр	II–III триместры беременности
Элевит 1: содержит 14 мг железа и способствует поддержанию адекватного уровня указанного микроэлемента на ранних сроках беременности	Элевит 2: содержит 29 мг железа, что позволяет обеспечить повышенную потребность в микроэlemente во время 2-го и 3-го триместров беременности

Дефицит железа во время беременности у матери оказывает отрицательное влияние на когнитивное развитие ребенка в будущем [16].

Следует учитывать, что для адекватного поддержания функции железа в организме также необходимы В2, В6, витамин С, марганец, цинк, медь и молибден [19].

ОМЕГА-3 ПОЛИЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Значительное влияние на здоровье плода оказывает достаточное насыщение организма матери омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК). Омега-3 ПНЖК включают а-линоленовую (АЛК), эйкозапентаеновую (ЭПК) и докозагексаеновую (ДГК) кислоты. Указанные омега-3 ПНЖК не синтезируются в организме и являются незаменимыми. Рекомендуется прямое употребление продуктов, наиболее богатых ЭПК и ДГК: рыбы и морепродуктов [4].

Учитывая сказанное, вызывает интерес появление новых ВМК, содержащих омега-3 ПНЖК. Так, например, Элевит 2 содержит две самые ценные формы омега-3: ЭПК и ДГК, необходимые для полноценного развития головного мозга и сердца плода.

Омега-3 жирные кислоты являются одними из ключевых факторов поддержания здоровой беременности. Особое значение имеют достаточные их уровни для полноценного развития центральной нервной системы плода. ДГК подвергается активному транспорту через плаценту и в повышенных концентрациях накапливается в головном мозге плода [4]. Результаты исследований показали, что дети, чьи матери получали достаточное количество омега-3 ПНЖК во время беременности, обладали более высоким уровнем интеллекта и лучшим функционированием центральной нервной системы. Кроме того, многочисленные обсервационные и интервенционные исследования показали положительную корреляционную связь между более высокими уровнями омега-3

ПНЖК в пуповинной крови новорожденных и последующим снижением риска развития детских аллергических заболеваний, таких как астма, atopический дерматит и аллергический ринит [20–22].

ВИТАМИН D И БЕРЕМЕННОСТЬ

Распространенность дефицита витамина D среди беременных женщин достигает 45% [23].

Витамин D играет особенную роль в ряде процессов в организме. На сегодняшний день широко известно, что, кроме традиционного участия в фосфорно-кальциевом обмене, витамин D обладает рядом функций и эффектов на ткани и органы всего организма. Показана связь гиповитаминоза D с повышенным риском развития или прогрессирования респираторных инфекций, сахарного диабета, аутоиммунных, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Доказано участие витамина D в регуляции репродуктивных процессов у женщин и мужчин [24, 25]. Рецепторы к витамину D (VDR) обнаружены в тканях гипофиза и гипоталамуса, яичников, маточных труб, эндометрия и миометрия, шейки матки, плаценты и молочных желез [26, 27].

Витамин D играет ключевую роль в процессах имплантации и развития плаценты. Так, известно, что витамин D обладает способностью к активации генов-мишеней, таких как HoxA10, ответственных за развитие и рецептивность эндометрия. Кроме того, витамин D модулирует материнский иммунный ответ, предотвращая отторжение эмбриона, несущего отцовские гены. Хорошо известно, что витамин D ингибирует цитокины Th1 и стимулирует цитокины Th2, способствуя имплантации и развитию беременности [26].

После наступления беременности метаболизм кальция в организме матери модулируется с учетом возрастающих потребностей в минерализации скелета плода. Иницируется рост всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте, дополнительно увеличивается синтез кальцитриола (основная циркулирующая форма витамина D) в почках матери и плаценте, наблюдается двукратное увеличение его уровня в плазме крови в сравнении с его уровнем до беременности [27, 28]. Достаточное поступление витамина D в организм матери во время беременности значительно снижает риск развития рахита у детей [29].

Доказано, что дефицит витамина D во время беременности ассоциирован с повышенным риском развития преэклампсии, гестационного сахарного диабета, спонтанной беременности и преждевременных родов [30–33].

Так, с прогрессированием беременности увеличение уровней хорионического гонадотропина человека, кортизола, пролактина, прогестерона и эстрогенов приводит к развитию инсулинорезистентности в периферических тканях. Пациентки с нормальной функцией поджелудочной железы легко компенсируют указанные изменения. В случаях же, когда компенсаторных возможностей организма не хватает, развивается гипергликемия и гестационный сахарный диабет (ГСД) [34]. Распространенность

- **Таблица 3.** Прямые и отдаленные последствия ГСД
- **Table 3.** Direct and remote effects of gestational diabetes mellitus

Осложнения беременности:

- Угроза прерывания беременности у 30–50% пациенток с ГСД
- Многоводие в 20–60% случаев
- Развитие гипертензивных осложнений, преэклампсии, беременность в 25–65% случаев
- Частота кесарева сечения у пациенток с ГСД достигает 46,6%

Для плода:

- Развитие диабетической фетопатии в 30–60% случаев
- Повышение риска развития ожирения и СД в дальнейшем

Для матери:

- Повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. Развитие СД в течение 10 лет в 50% случаев

ГСД в Российской Федерации составляет 2–4% [35, 36]. Ряд прямых и отдаленных последствий ГСД представлен в *табл. 3* [35–40].

Доказано, что витамин D способствует улучшению функционирования В-клеток поджелудочной железы, оказывает стимулирующее воздействие на экспрессию рецепторов к инсулину, снижает инсулинорезистентность [41]. Предполагается, что активация VDR играет определенную роль в секреции инсулина в ответ на повышение уровней гликемии, а также в процессах утилизации глюкозы в скелетных мышцах, жировой ткани и печени [42]. В большом количестве исследований показано значительное снижение выраженности инсулинорезистентности на фоне приема витамина D [43].

ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНОВ В КОМПЛЕКСЕ

Следует учитывать, что биологическая эффективность ряда витаминов зависит от достаточной насыщенности организма другими витаминами. Так, превращение витамина B6 в его активные формы происходит при участии витамина B2, а синтез биологически активных форм витамина B3 (PP, никотиновой кислоты) нарушается при недостатке витамина B6. В свою очередь, производные витамина B3 участвуют в превращении фолиевой кислоты (витамин B9) в ее коферментную форму – тетрагидрофолиевую кислоту [3, 44].

Аскорбиновая кислота (витамин C) участвует в образовании в печени транспортной формы витамина D (25-OHD), а в почках – его активных гормональных форм. Коферментные формы витамина B2 также участвуют в процессах превращения витамина D в его активную гормональную форму (1,25 (OH)2D), а коферментные формы витамина B6 необходимы для модификации рецепторов к витамину D (VDR). Витамин K участвует в трансформации кальцийсвязывающих белков, синтез которых активируют активные гормональные формы витамина D [3, 44]. Витамины C и B2 необходимы для всасывания и транспорта железа [3].

Опираясь на вышесказанное, рациональным представляется подход дотации комплекса витаминов с целью действенной реализации их биологических свойств и эффектов.

● **Таблица 4.** Дифференцированный подход к микронутриентному сопровождению планирующих, беременных и кормящих женщин
 ● **Table 4.** Differentiated approach to micronutrient support for planning pregnancy, pregnant and breast-feeding women

	Прегаивидарная подготовка	I триместр	II триместр	III триместр	Период лактации
Женщины с низким риском перинатальных осложнений	Элевит 1		Элевит 2		Элевит 3 Кормление
Женщины групп среднего и высокого рисков развития перинатальных осложнений	Элевит Пронаталь				

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство женщин на этапе прегаивидарной подготовки, во время беременности и лактации нуждаются в дополнительной поддержке витаминами и минералами. Для решения указанных задач целесообразным представляется назначение витаминно-минеральных комплексов, например линейки «Элевит», адаптированной к потребностям женщин разных групп риска (табл. 4).

Так, для женщин с низким риском перинатальных осложнений на этапах прегаивидарной подготовки и до 12 недель беременности возможно назначение комплекса Элевит 1, содержащего особо значимые для данного этапа витамин D (200 МЕ) и метафолин (400 мкг), железо и йод. А на время II и III триместра продолжить назначение комплекса Элевит 2, дополненного необходимыми для данных этапов двумя

видами омега-3 ПНЖК (ДГК и ЭПК) и усиленной дозировкой железа (29 мг).

В свою очередь, для женщин среднего и высокого риска перинатальных осложнений на этапе прегаивидарной подготовки и во время беременности возможно назначение комплекса Элевит Пронаталь, содержащего усиленные дозировки фолиевой кислоты (800 мкг), а также железа и витамина D.

Учитывая вышесказанное, индивидуальный дифференцированный подход в назначении витаминно-минеральной поддержки женщинам на этапах подготовки и ведения беременности является перспективным с точки зрения эффективной профилактики осложнений беременности и врожденных пороков развития плода.

Поступила / Received 16.03.2020
 Поступила после рецензирования / Revised 01.04.2020
 Принята в печать / Accepted 03.04.2020

Список литературы

- Güler B., Bilgiç D., Okumuş H., Yağcan H., Alan M. An investigation of vitamin and mineral supplement recommendation among first-trimester pregnancies. *J Perinat Med.* 2019;47(9):958–962. doi: 10.1515/jpm-2019-0178.
- Сидоренко В.Н. Витаминотерапия – как профилактика акушерских осложнений. *Медицинский журнал.* 2016;(4):154–157. Режим доступа: <https://medmag.bsmu.by/category59/article2651/>.
- Коденцова В.М. Витамины и минералы как фактор предупреждения дефектов развития плода и осложнений беременности. *Медицинский совет.* 2016;(9):106–114. doi: 10.21518/2079-701X-2016-9-106-114.
- Beluska-Turkan K., Korczak R., Hartell B., Hartell B., Moskal K., Maukonen J., Alexander D.E. et al. Nutritional gaps and supplementation in the first 1000 days. *Nutrients.* 2019;11(12). pii: E2891. doi: 10.3390/nu11122891.
- Blencowe H., Cousens S., Modell B., Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol.* 2010;39(Suppl 1):110–121. doi: 10.1093/ije/dyq028.
- De-Regil L.M., Peña-Rosas J.P., Fernández-Gaxiola A.C., Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12):CD007950. doi: 10.1002/14651858.CD007950.pub3.
- Scholl T.O., Johnson W.G. Folic acid: Influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5):1295–1303. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1295s.
- Imdad A., Yakoob M.Y., Bhutta Z.A. The effect of folic acid, protein energy and multiple micronutrient supplements in pregnancy on stillbirths. *BMC Public Health.* 2011;11(Suppl 3). P. 4. doi: 10.1186/1471-2458-11-S3-S4.
- Wen S.W., Guo Y., Rodger M., White R.R., Yang Q., Smith G.N. et al. Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of pre-eclampsia-A cohort study. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149818. doi: 10.1371/journal.pone.0149818.
- Martinussen M.P., Bracken M.B., Triche E.W., Jacobsen G.W., Risnes K.R. Folic acid supplementation in early pregnancy and the risk of preeclampsia, small for gestational age offspring and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;195:94–99. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.022.
- Wang Y., Cao Z., Peng Z., Xin X., Zhang Y., Yang Y. et al. Folic acid supplementation, preconception body mass index, and preterm delivery: findings from the preconception cohort data in a Chinese rural population. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15(9):336. doi: 10.1186/s12884-015-0766-y.
- Levine S.Z., Kodesh A., Vicrocin A., Smith L., Uher R., Reichenberg A., Sandin S. Association of maternal use of folic acid and multivitamin supplements in the periods before and during pregnancy with the risk of autism spectrum disorder in offspring. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(2):176–184. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4050.
- Tan M., Yang T., Zhu J., Li Q., Lai X., Li Y. et al. Maternal folic acid and micronutrient supplementation is associated with vitamin levels and symptoms in children with autism spectrum disorders. *Reprod Toxicol.* 2020;91:109–115. doi: 10.1016/j.reprotox.2019.11.009.
- Трошина Е.А. Йододефицитные заболевания и беременность. Современные аспекты профилактики. *Трудный пациент.* 2012;10(8–9):16–20. Режим доступа: <http://t-patient.ru/articles/341/>.
- Chittimoju S.B., Pearce E.N. Iodine Deficiency and Supplementation in Pregnancy. *Clin Obs. Gynecol.* 2019;62(2):330–338. doi: 10.1097/GRF.0000000000000428.
- Wang Y., Wu Y., Li T., Wang X., Zhu C. Iron metabolism and brain development in premature infants. *Front Physiol.* 2019;10:463. doi: 10.3389/fphys.2019.00463.
- Kumar K.J., Asha N., Murthy D.S., Sujatha M., Manjunath V. Maternal anemia in various trimesters and its effect on newborn weight and maturity: An observational study. *Int J Prev Med.* 2013;4(2):193–199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3604852>.
- Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Garcia-Casal M.N., Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD004736. doi: 10.1002/14651858.CD004736.pub5.
- Громова Т.Р., Керимкулова О.А., Гришина Н.В., Калачева А.Г., Галустьян А.Н. Положительные и отрицательные взаимодействия микронутриентов и роль витаминно-минеральных комплексов для поддержки беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2012;11(2):63–70. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_17754274_59793832.pdf.
- Jordan R.G. Prenatal omega-3 fatty acids: Review and recommendations. *J Midwifery Womens Health.* 2010;55(6):520–528. doi: 10.1016/j.jmwh.2010.02.018.
- Hibbeln J.R., Davis J.M., Steer C., Emmett P., Rogers I., Williams C., Golding J. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet.* 2007;369(9561):578–585. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60277-3.
- Blüner N., Renz H. Consumption of ω3-fatty acids during perinatal life: Role in immuno-modulation and allergy prevention. *J Perinat Med.* 2007;35(Suppl 1):12–18. doi: 10.1515/JPM.2007.031.

23. Eggemoen Å.R., Falk R.S., Knutsen K.V., Lagerløv P., Sletner L., Birkeland K.I., Jenum A.K. Vitamin D deficiency and supplementation in pregnancy in a multiethnic population-based cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:7. doi: 10.1186/s12884-016-0796-0.
24. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080–1086. doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080s.
25. Colonese F., Laganà A.S., Colonese E., Sofo V., Salmeri F.M., Granese R., Triolo O. The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: An overview on a hot topic. *Biomed Res Int*. 2015;2015:986281. doi: 10.1155/2015/986281.
26. Cyprian F., Lefkou E., Varoudi K., Girardi G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front Immunol*. 2019;22(10):2739. doi: 10.3389/fimmu.2019.02739.
27. Luk J., Torrealday S., Neal Perry G., Pal L. Relevance of vitamin D in reproduction. *Hum Reprod*. 2012;27(10):3015–3027. doi: 10.1093/humrep/des248.
28. Urrutia R.P., Thorp J.M. Vitamin D in pregnancy: Current concepts. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012;24(2):57–64. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283505ab3.
29. Zhu K., Whitehouse A.J., Hart P.H., Kusel M., Mountain J., Lye S., Pennell C., Walsh J.P. Maternal vitamin D status during pregnancy and bone mass in offspring at 20 years of age: A prospective cohort study. *J Bone Miner Res*. 2014;29(5):1088–1095. doi: 10.1002/jbmr.2138.
30. Zhang H., Huang Z., Xiao L., Jiang X., Chen D., Wei Y. Meta-analysis of the effect of the maternal vitamin D level on the risk of spontaneous pregnancy loss. *Int J Gynecol Obstet*. 2017;138(3):242–249. doi: 10.1002/ijgo.12209.
31. Akbari S., Khodadadi B., Ahmadi S., Abbaszadeh S., Shahsavari F. Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia: A systematic review and updated meta-analysis. *Taiwan J Obs Gynecol*. 2018;57(2):241–247. doi: 10.1016/j.tjog.2018.02.013.
32. Taneja A., Gupta S., Kaur G., Jain N., Kaur J., Kaur S. Vitamin D: Its Deficiency and Effect of Supplementation on Maternal Outcome. *J Assoc Physicians India*. 2020;68(3):47–50. Available at: https://www.japi.org/march_2020/05.html.
33. Nema J., Sundrani D., Joshi S. Role of vitamin D in influencing angiogenesis in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2019;38(4):201–207. doi: 10.1080/10641955.2019.1647231.
34. Carr D., Gabbe S. Gestational Diabetes: Detection, Management and implications. *Clin Diabetes*. 1988;16(1):4–11. Available at: <http://journal.diabetes.org/clinicaldiabetes/v16n1-F98/pg4.htm>.
35. Додхоева М.Ф., Пирматова Д.А. Гестационный сахарный диабет: современный взгляд на актуальную проблему. *Вестник Авиценны*. 2018;20(4):455–461. doi: 10.25005/2074-0581-2018-20-4-455-461.
36. Ведмедь Е.В., Шапошникова А.А. Особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных у пациенток с гестационным сахарным диабетом. *Вестник РУДН*. 2009;(7):348–351. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-beremennosti-rodov-i-sostoyaniya-novorozhdennyh-u-patsientok-s-gestatsionnym-saharnym-diabetom>.
37. Бурумкулова В.А., Петрухин Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра. *Терапевтический архив*. 2014;86(10):109–115. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/10/downloads/ru/030040-366020141020>.
38. Бондарь И.А., Малышева А.С. Осложнения и исходы беременности при гестационном сахарном диабете. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014;13(2):5–9. doi: 10.20538/1682-0363-2014-2-5-9.
39. Reece E.A. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. *J Matern Neonatal Med*. 2010;23(3):199–203. doi: 10.3109/14767050903550659.
40. Busta A., Franco-Akel A., Gurevich Y., Schneider A., Rayfield E. Diabetes in Pregnancy. In: Poretsky L. (eds) *Principles of Diabetes Mellitus*. Springer, Cham; 2017, pp. 293–310. doi: 10.1007/978-3-319-18741-9_15.
41. Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., Dawson-Hughes B. Review: The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2017–2029. doi: 10.1210/jc.2007-0298.
42. Greco E.A., Lenzi A., Migliaccio S. Role of hypovitaminosis D in the pathogenesis of obesity-induced insulin resistance. *Nutrients*. 2019;11(7):1–9. doi: 10.3390/nu11071506.
43. Sung C.C., Liao M.T., Lu K.C., Wu C.C. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:634195. doi: 10.1155/2012/634195.
44. Спиричев В.Б., Громова О.А. Витамин D и его синергисты. *Земский врач*. 2012;(2):33–38. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vitamin-d-i-ego-sinergisty>.

References

1. Güler B., Bilgiç D., Okumuş H., Yağcan H., Alan M. An investigation of vitamin and mineral supplement recommendation among first-trimester pregnancies. *J Perinat Med*. 2019;47(9):958–962. doi: 10.1515/jpm-2019-0178.
2. Sidorenko V.N. Reception of vitamins – as a prophylaxis of obstetric complications. *Meditsinskiy zhurnal = Scientific and Practical Reference Journal*. 2016;(4):154–157. (In Russ.) Available at: <https://medmag.bsmu.by/category/59/article/2651/>.
3. Kodentsova V.M. Rationale and benefits of multivitamins supplementation for pregnant women. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(9):106–114. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-9-106-114.
4. Beluska-Turkan K., Korczak R., Hartell B., Hartell B., Moskal K., Maukonen J., Alexander D.E. et al. Nutritional gaps and supplementation in the first 1000 days. *Nutrients*. 2019;11(12). pii: E2891. doi: 10.3390/nu11122891.
5. Blencowe H., Cousens S., Modell B., Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol*. 2010;39(Suppl 1):i110–121. doi: 10.1093/ije/dyq028.
6. De-Regil L.M., Peña-Rosas J.P., Fernández-Gaxiola A.C., Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD007950. doi: 10.1002/14651858.CD007950.pub3.
7. Scholl T.O., Johnson W.G. Folic acid: Influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5):1295–1303. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1295s.
8. Imdad A., Yakoob M.Y., Bhutta Z.A. The effect of folic acid, protein energy and multiple micronutrient supplements in pregnancy on stillbirths. *BMC Public Health*. 2011;11(Suppl 3). P. 4. doi: 10.1186/1471-2458-11-S3-S4.
9. Wen S.W., Guo Y., Rodger M., White R.R., Yang Q., Smith G.N. et al. Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of pre-eclampsia-A cohort study. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149818. doi: 10.1371/journal.pone.0149818.
10. Martinussen M.P., Bracken M.B., Triche E.W., Jacobsen G.W., Risnes K.R. Folic acid supplementation in early pregnancy and the risk of preeclampsia, small for gestational age offspring and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;195:94–99. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.022.
11. Wang Y., Cao Z., Peng Z., Xin X., Zhang Y., Yang Y. et al. Folic acid supplementation, preconception body mass index, and preterm delivery: findings from the preconception cohort data in a Chinese rural population. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15(9):336. doi: 10.1186/s12884-015-0766-y.
12. Levine S.Z., Kodesh A., Vicroen A., Smith L., Uher R., Reichenberg A., Sandin S. Association of maternal use of folic acid and multivitamin sup-plements in the periods before and during pregnancy with the risk of autism spectrum disorder in offspring. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):176–184. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4050.
13. Tan M., Yang T., Zhu J., Li Q., Lai X., Li Y. et al. Maternal folic acid and micronutrient supplementation is associated with vitamin levels and symptoms in children with autism spectrum disorders. *Reprod Toxicol*. 2020;91:109–115. doi: 10.1016/j.reprotox.2019.11.009.
14. Troshina E.A. Iodine deficiency disorders and pregnancy. Contemporary aspects of prevention. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2012;10(8–9):16–20. (In Russ.) Available at: <http://t-pacient.ru/articles/341/>.
15. Chittimoju S.B., Pearce E.N. Iodine Deficiency and Supplementation in Pregnancy. *Clin Obs Gynecol*. 2019;62(2):330–338. doi: 10.1097/GRF.0000000000000428.
16. Wang Y., Wu Y., Li T., Wang X., Zhu C. Iron metabolism and brain development in premature infants. *Front Physiol*. 2019;10:463. doi: 10.3389/fphys.2019.00463.
17. Kumar K.J., Asha N., Murthy D.S., Sujatha M., Manjunath V. Maternal anemia in various trimesters and its effect on newborn weight and maturity: An observational study. *Int J Prev Med*. 2013;4(2):193–199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3604852>.
18. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Garcia-Casal M.N., Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD004736. doi: 10.1002/14651858.CD004736.pub5.
19. Gromova O.A., Kerimkulova N.V., Grishina T.R., Kalacheva A.G., Galustyan A.N. Positive and negative interactions between micronutrients and the role of vitamin-mineral complexes in supporting pregnancy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2012;11(2):63–70. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17754274>.
20. Jordan R.G. Prenatal omega-3 fatty acids: Review and recommendations. *J Midwifery Womens Health*. 2010;55(6):520–528. doi: 10.1016/j.jmwh.2010.02.018.
21. Hibbeln J.R., Davis J.M., Steer C., Emmett P., Rogers I., Williams C., Golding J. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet*. 2007;369(9561):578–585. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60277-3.
22. Blümer N., Renz H. Consumption of ω3-fatty acids during perinatal life: Role in immuno-modulation and allergy prevention. *J Perinat Med*. 2007;35(Suppl 1):12–18. doi: 10.1515/JPM.2007.031.

23. Eggemoen Å.R., Falk R.S., Knutsen K.V., Lagerløv P., Sletner L., Birkeland K.I., Jenum A.K. Vitamin D deficiency and supplementation in pregnancy in a multiethnic population-based cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:7. doi: 10.1186/s12884-016-0796-0.
24. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080–1086. doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080s.
25. Colonese F., Laganà A.S., Colonese E., Sofo V., Salmeri F.M., Granese R., Triolo O. The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: An overview on a hot topic. *Biomed Res Int*. 2015;2015:986281. doi: 10.1155/2015/986281.
26. Cyprian F., Lefkou E., Varoudi K., Girardi G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front Immunol*. 2019;22(10):27–39. doi: 10.3389/fimmu.2019.02739.
27. Luk J., Torrealday S., Neal Perry G., Pal L. Relevance of vitamin D in reproduction. *Hum Reprod*. 2012;27(10):3015–3027. doi: 10.1093/humrep/des248.
28. Urrutia R.P., Thorp J.M. Vitamin D in pregnancy: Current concepts. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012;24(2):57–64. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283505ab5.
29. Zhu K., Whitehouse A.J., Hart P.H., Kusel M., Mountain J., Lye S., Pennell C., Walsh J.P. Maternal vitamin D status during pregnancy and bone mass in offspring at 20 years of age: A prospective cohort study. *J Bone Miner Res*. 2014;29(5):1088–1095. doi: 10.1002/jbmr.2138.
30. Zhang H., Huang Z., Xiao L., Jiang X., Chen D., Wei Y. Meta-analysis of the effect of the maternal vitamin D level on the risk of spontaneous pregnancy loss. *Int J Gynecol Obstet*. 2017;138(3):242–249. doi: 10.1002/ijgo.12209.
31. Akbari S., Khodadadi B., Ahmadi S., Abbaszadeh S., Shahsavari F. Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia: A systematic review and updated meta-analysis. *Taiwan J Obs Gynecol*. 2018;57(2):241–247. doi: 10.1016/j.tjog.2018.02.013.
32. Taneja A., Gupta S., Kaur G., Jain N., Kaur J., Kaur S. Vitamin D: Its Deficiency and Effect of Supplementation on Maternal Outcome. *J Assoc Physicians India*. 2020;68(3):47–50. Available at: https://www.japi.org/march_2020/05.html.
33. Nema J., Sundrani D., Joshi S. Role of vitamin D in influencing angiogenesis in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2019;38(4):201–207. doi: 10.1080/10641955.2019.1647231.
34. Carr D., Gabbe S. Gestational Diabetes: Detection, Management and implications. *Clin Diabetes*. 1988;16(1):4–11. Available at: <http://journal.diabetes.org/clinicaldiabetes/v16n1J-F98/pg4.htm>.
35. Dodkhoeva M.F., Pirmatova D.A. Gestational diabetes mellitus: a modern view on the actual problem. *Vestnik Avitsenny = Avicenna Bulletin*. 2018;20(4):455–461. (In Russ.) doi: 10.25005/2074-0581-2018-20-4-455-461.
36. Vedmed E.V., Shaposhnikova A.A. Features of the course of pregnancy, childbirth and condition of newborns in patients with gestational diabetes. *Vestnik RUDN = RUDN University Bulletin*. 2009;(7):348–351. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-bere-mennosti-rodov-i-sostoyaniya-novorozhdennyh-u-patsientok-s-gestatsion-nym-saharnym-diabetom>.
37. Burumkulova F.F., Petrukhin V.A. Gestational diabetes mellitus: Yesterday, today, tomorrow. *Therapeutic archive = Terapevticheskiy arkhiv (archive until 2018)*. 2014;86(10):109–115. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskiy-arkhiv/2014/10/downloads/ru/030040-366020141020>.
38. Bondar I.A., Malysheva A.S. Complications and outcomes of pregnancy in gestational diabetes mellitus. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2014;13(2):5–9. (In Russ.) doi: 10.20538/1682-0363-2014-2-5-9.
39. Reece E.A. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. *J Matern Neonatal Med*. 2010;23(3):199–203. doi: 10.3109/14767050903550659.
40. Busta A., Franco-Akel A., Gurevich Y., Schneider A., Rayfield E. Diabetes in Pregnancy. In: Poretsky L. (eds) *Principles of Diabetes Mellitus*. Springer, Cham; 2017, pp. 293–310. doi: 10.1007/978-3-319-18741-9_15.
41. Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., Dawson-Hughes B. Review: The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2017–2029. doi: 10.1210/jc.2007-0298.
42. Greco E.A., Lenzi A., Migliaccio S. Role of hypovitaminosis D in the pathogenesis of obesity-induced insulin resistance. *Nutrients*. 2019;11(7):1–9. doi: 10.3390/nu11071506.
43. Sung C.C., Liao M.T., Lu K.C., Wu C.C. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:634195. doi: 10.1155/2012/634195.
44. Spirichev V.B., Gromova O.A. Vitamin D and its synergists. *Zemskiy vrach = Zemsky doctor*. 2012;(2):33–38. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vitamin-d-i-ego-sinergisty>.

Информация об авторах:

Лисицына Ольга Игоревна, ординатор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: o_yazykova@inbox.ru

Хилькевич Елена Григорьевна, д.м.н., врач акушер-гинеколог хирургического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: e_khilkevich@oparina4.ru

Information about the authors:

Olga I. Lisitsyna, intern of General Surgery, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: o_yazykova@inbox.ru

Elena G. Khilkevich, Dr. of Sci. (Med), leading researcher of General Surgery, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: e_khilkevich@oparina4.ru

Полиненасыщенные жирные кислоты и селен как необходимые компоненты микронутриентной поддержки в период беременности

Профессор Е.В. Ших¹, к.м.н. А.А. Махова¹, к.м.н. Н.Н. Еременко¹, к.м.н. Л.Ю. Гребенщикова²

¹ФГОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва

²Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной, Тверь

РЕЗЮМЕ

Многочисленные данные объективных исследований показывают, что с помощью микронутриентной коррекции в период беременности можно существенно снизить риск рождения детей с различными заболеваниями, а также минимизировать вероятность возникновения осложнений беременности и течения послеродового периода у женщин. В статье подробно рассмотрены положительные эффекты наиболее важных для нормального течения беременности и правильного развития плода витаминов и микроэлементов: витаминов группы В (В₁, В₆, В₁₂, биотин), витаминов А, D, К, фолиевой, никотиновой, аскорбиновой кислот, токоферола, йода, железа, меди, цинка, а также последствия недостатка этих микронутриентов.

Отдельное внимание уделено роли полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и селена. Источником ПНЖК являются пищевые продукты, которые по целому ряду причин достаточно редко входят в рацион питания, в связи с чем проблема дополнительного приема ПНЖК во время беременности является актуальной. Адекватный статус селена является важным фактором антиоксидантной защиты беременной и плода. При выборе витаминно-минеральных комплексов (ВМК) важно учитывать: рациональность состава, соответствие содержания компонентов комплекса рекомендуемой суточной норме потребления для женщин в период беременности, безопасность, комплаентность.

Ключевые слова: микронутриенты, беременность, полиненасыщенные жирные кислоты, селен, витаминно-минеральный комплекс.

Для цитирования: Ших Е.В., Махова А.А., Еременко Н.Н., Гребенщикова Л.Ю. Полиненасыщенные жирные кислоты и селен, как необходимые компоненты микронутриентной поддержки в период беременности // РМЖ. 2017. № 2. С. 126–131.

ABSTRACT

Polyunsaturated fatty acids and selenium, as an essential component of micronutrient support during pregnancy

Shih E.V.¹, Mahova A.A.¹, Eremenko N.N.¹, Grebenshikova L.Y.²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

²Regional clinical perinatal center named after E. M. Bakunin, Tver

Numerous objective research data show that the micronutrient correction during pregnancy can significantly reduce the risk of the birth of children with various diseases, as well as to minimize the risk of complications during pregnancy and the postpartum period. The article gives a detailed description of the positive effects of vitamins and minerals which are most important for the normal pregnancy and proper fetal growth: B vitamins (B₁, B₆, B₁₂, biotin), vitamins A, D, K, folic, nicotinic, ascorbic acid, tocopherol, iodine, iron, copper, zinc, and the consequences of the lack of these micronutrients.

Special attention is paid to the role of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and selenium. A source of polyunsaturated fatty acids is the food that is rarely included into the diet for a number of reasons, therefore the problem of using additional PUFA during pregnancy is important. Adequate selenium status is an important factor in the antioxidant protection of the pregnant woman and the fetus. When choosing a vitamin-mineral complex (VMC) it is important to consider the rationality of its composition, the compliance of the complex components with the recommended daily intake for women during pregnancy period, safety, compliance.

Key words: micronutrients, pregnancy, polyunsaturated fatty acids, selenium, vitamin-mineral complex.

For citation: Shih E.V., Mahova A.A., Eremenko N.N., Grebenshikova L.Y. Polyunsaturated fatty acids and selenium, as an essential component of micronutrient support during pregnancy // RMJ. 2017. № 2. P. 126–131.

Факторы, предрасполагающие к развитию гиповитаминоза в период беременности

Существует целый ряд физиологических факторов, которые обуславливают повышенную потребность организма женщины в витаминах и микроэлементах в период беременности.

К ним относятся:

- Использование поступающих в организм матери пищевых веществ как для питания материнского организма, так и для построения органов (структур) плода и его жизнеобеспечения.

- Изменение всасывания компонентов пищи, вызванное изменением моторики ЖКТ и секреторной функции.

- Изменение во время беременности объема распределения, интенсивности метаболизма и элиминации витаминов и микроэлементов вследствие увеличения объема циркулирующей крови, клубочковой фильтрации.

Эти факторы при отсутствии адекватного поступления витаминов макро- и микроэлементов в организм матери могут приводить к развитию гиповитаминоза.

Известным является факт широкого распространения дефицита витаминов среди беременных женщин во всех регионах нашей страны. Наиболее распространен у беременных женщин дефицит витаминов группы В (от 20 до 100%), аскорбиновой кислоты (от 13 до 64%), фолиевой кислоты (70%) и каротиноидов (от 25 до 94%). У подавляющего боль-

шинства обследованных (70–80%) наблюдается сочетанный дефицит 3-х и более витаминов, т. е. полигиповитаминозные состояния, независимо от возраста, времени года, места проживания и профессиональной принадлежности.

В I триместре беременности дефицит витаминов и микроэлементов может приводить к нарушениям нормального внутриутробного развития и даже к гибели плода. Хотя во II и III триместрах беременности изменения витаминно-минерального статуса не вызывают явные аномалии внутриутробного развития, может нарушаться формирование структуры и функции органов и систем (сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, пищеварительной) [1].

Роль микронутриентов в физиологическом течении беременности, формировании плода и рождении здорового ребенка

Полноценное поступление необходимых микронутриентов обеспечивает нормальное течение беременности, напрямую влияет на процесс формирования плода и рождение здорового ребенка.

V_1 – один из наиболее важных витаминов в энергетическом обмене беременной. Есть исследования, показывающие, что витамин V_1 повышает секрецию молока у лактирующих женщин, в связи с чем используется в комплексе мер по лечению ранней гипогалактии. Дефицит витамина V_6 сопряжен в первую очередь с повышенной вероятностью развития судорожного синдрома. Развитие судорог обусловлено нарушением образования медиаторов тормозных процессов в нервной системе – ГАМК (γ -аминомасляной кислоты) из глутаминовой кислоты [2].

Учеными доказано, что во время беременности фолиевая кислота расходуется не только на формирование тканей плода, но и на восстановление 70 трлн клеток матери. Фолиевая кислота играет важную роль в формировании ткани плаценты и новых кровеносных сосудов в матке. Недостаток фолиевой кислоты в организме матери прежде всего затрагивает формирующуюся у плода с конца 2-й нед. беременности нервную систему. При выраженном дефиците фолиевой кислоты существенно повышается риск развития дефектов нервной трубки, гидроцефалии, анэнцефалии, мозговых грыж. Недостаток витамина во время беременности может привести к преждевременным родам, преждевременному отделению плаценты, послеродовым кровотечениям, повышению риска детского церебрального паралича, болезни Дауна, часто формируются расщелина позвоночника и анэнцефалия, которые развиваются в случае неполного закрытия головного и спинного мозга эмбриона [1, 2].

В связи со значительной ролью фолиевой кислоты в формировании здорового генофонда человека витамин введен в обязательный протокол при подготовке к беременности у женщин старше 35 лет, в период прекоцепции у женщин репродуктивного возраста с отягощенным анамнезом (рождение в анамнезе детей с патологией ЦНС), при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению [3].

Женщины с недостатком витамина V_{12} в организме подвергаются повышенному риску бесплодия и повторяющихся выкидышей. Витамин V_{12} играет ключевую роль в процессах овуляции. Недостаток витамина может привести к отсутствию овуляции, либо оплодотворенное яйцо не будет развиваться, что также способствует выкидышам [4].

Дефицит биотина в организме матери оказывает тератогенное действие на плод. Этот феномен длительное вре-

мя связывали исключительно с повышением потребности плода в витамине H и увеличением транспорта биотина через плаценту.

К недостатку пантотеновой кислоты (витамин B_5) в период беременности и лактации может привести, с одной стороны, возросшая потребность, а с другой стороны – недостаточное потребление белков, жиров, аскорбиновой кислоты. Длительное применение многих антибиотиков, сульфаниламидов снижает обеспеченность организма пантотеновой кислотой и может способствовать появлению гиповитаминоза. Метаболизм пантотеновой кислоты тесно связан с обменом витаминов C, B_{12} , фолиевой кислоты, их недостаток тоже ведет к гиповитаминозу. Пантотеновая кислота очень широко используется в клинике при лечении различных интоксикаций, в т. ч. при лечении токсикоза беременных, а также при нарушениях трофики и хронических трещинах, дерматитах и экземе, аллергии [5].

Никотиновая кислота влияет на эритропоэз, замедляет свертываемость крови и повышает ее фибринолитическую активность. Помимо этого, она нормализует секреторную и моторную функции желудка и кишечника, улучшает метаболизм сердечной мышцы, повышает микроциркуляцию и оксигенацию миокарда, усиливает его сократительную способность. В ЦНС стимулирует процессы торможения, ослабляя проявления неврозов, истерии [6].

Аскорбиновая кислота участвует в образовании мукополисахаридов соединительной ткани (гиалуроновой и хондроитинсерной кислот); в синтезе коллагена, который «скрепляет» клетки сосудов, костной ткани, кожи, способствует заживлению ран; в образовании кортикостероидов, обмене тирозина, превращении фолиевой кислоты в ее активную форму – тетрагидрофолиевую кислоту. Очень важна аскорбиновая кислота для активации целого ряда ферментов организма [1, 2].

Анаболический эффект витамина A активно проявляется по отношению к плоду. Под воздействием витамина A плод быстрее набирает массу, у беременной ускорены репаративные процессы. При дефиците витамина A возрастает возможность инфицирования плода и беременной, мастита у кормящей. Предпочтительными с точки зрения безопасности применения являются каротиноиды. Организм человека использует бета-каротин для синтеза витамина A. Активность бета-каротина в 2 раза ниже активности витамина A, но поскольку организм преобразует бета-каротин в витамин A по мере необходимости, использование бета-каротина практически устраняет опасность получить токсичную дозу витамина A и связанные с этим нежелательные реакции организма [7].

Группы риска среди беременных по развитию гиповитаминоза витамина D составляют беременные-вегетарианки, жительницы Севера и городов с загрязненной атмосферой, не пропускающей необходимый для синтеза витамина D спектр ультрафиолета. Большое значение имеет также диета: высокоуглеводистая пища, несбалансированная по соотношению в ней кальция и фосфора, повышает вероятность развития гиповитаминоза. Также дефицит витамина D может быть обусловлен генетическими факторами, а именно полиморфизмом генов. Генотипы *CYP2C9*1/*2* и *CYP2C9*1/*3* ассоциируются со снижением уровня 25(OH) D_3 в плазме крови [8].

Токоферол участвует в процессах тканевого дыхания и метаболизме белков, жиров и углеводов, выступает как антиоксидант. Токоферолы также оказывают влияние на

функцию половых и других эндокринных желез, защищая их гормоны от чрезмерного окисления. Это способствует нормальному течению беременности. В клинической практике витамин Е широко используется при дисменорее, угрожающем аборте, климаксе, гипофункции половых желез у мужчин [7].

При явном дефиците витамина К происходит нарушение свертываемости крови, как правило, определяемое по измерению времени свертывания, что приводит к самопроизвольным паренхиматозным и капиллярным кровотечениям. Симптомы включают в себя как легкие синяки, так и кровотечения: носовые кровотечения, кровоточивость десен, наличие крови в моче и стуле, дегтеобразный стул, крайне тяжелые менструальные кровотечения. У детей дефицит витамина К может привести к жизнеугрожающим внутричерепным кровоизлияниям.

Новорожденные в целом имеют низкий уровень витамина К по следующим причинам:

- Витамин К тяжело транспортируется через плацентарный барьер.
- Кишечник новорожденных еще не колонизирован бактериями, которые синтезируют менахинон.
- Синтез витамина К не может полностью осуществляться у новорожденных, особенно у преждевременно родившихся (недоношенных детей).
- Младенцы, чьи матери принимали противосудорожные препараты и варфарин, подвержены высокому риску дефицита витамина К.

Новорожденные, которые остаются исключительно на грудном вскармливании, подвергаются повышенному риску дефицита витамина К, поскольку человеческое молоко характеризуется относительно низким содержанием этого витамина.

Дефицит витамина К у новорожденных может привести к развитию геморрагической болезни новорожденных (ГБН). Поскольку геморрагическая болезнь новорожденных представляет угрозу для жизни, однако легко предотвратима, Американская академия педиатрии и ряд подобных международных организаций рекомендуют дополнительное введение филлохинона (витамин К₁) всем новорожденным.

Кроме того, витамин К играет значительную роль в обмене веществ в костях и соединительной ткани, формировании костной ткани у младенцев.

Таким образом, женщинам во время беременности, особенно на последних месяцах, а также в период кормления необходимо обеспечить дополнительное поступление витамина К [1].

В последние годы в России отмечается существенный рост заболеваний щитовидной железы у беременных. Значительно увеличилось число женщин с эутиреоидным диффузным и узловым зобом, субклиническим гипотиреозом и тиреотоксикозом. Основная причина возникновения этих состояний – недостаточное потребление йода. Известным является тот факт, что практически вся территория России является йододефицитной и эндемичной по зобу. Во время беременности недостаточное поступление йода вызывает изменение функциональных параметров щитовидной железы как у матери, так и у плода. Возникающая при этом хроническая стимуляция щитовидной железы нередко приводит к развитию тиреоидной патологии. Именно этим фактом многие исследователи объясняют более высокую частоту заболеваний щитовидной железы у женщин по сравнению с мужчинами [9].

Восполнение недостатка йода начиная с ранних сроков беременности ведет к коррекции таких патологий, как врожденные аномалии развития плода, эндемический кретинизм (умственная отсталость), гипотиреоз, и к практически 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. Недостаток йода отрицательно сказывается на интеллектуальном и психическом развитии ребенка.

Анемии беременных являются наиболее распространенным видом патологических состояний беременности. Именно прием содержащих соединения железа ВМК по рекомендации ВОЗ является профилактикой железодефицитных состояний. Существует мнение, что добавление цинка к препаратам, содержащим железо, с одной стороны, уменьшает риск развития гастралгического синдрома, с другой – дополнительно стимулирует кроветворение. Установленным является тот факт, что умеренная цинковая недостаточность ассоциируется не только с карликовостью и низкорослостью, но и с нарушением иммунитета, повышением уровня заболеваемости, а в ряде стран – и со смертностью от инфекционных заболеваний. Цинк необходим для работы более 300 ферментов организма, он принимает участие в таких процессах, как митоз, синтез ДНК и белка, экспрессия и активация генов. Это обуславливает исключительно важную роль, которую играет цинк в физиологические периоды фетального роста и гестации [10].

Дефицит меди приводит к нарушению формирования сердечно-сосудистой системы, скелета, коллагена и эластина. Согласно данным P.I. Aggett et al., дефицит меди вызывает у экспериментальных животных бесплодие, смерть плода, спастические параличи, дефекты соединительной ткани, нарушение иммунных функций [2].

Таким образом, имеющиеся данные подтверждают целесообразность дополнительного приема во время беременности вышеперечисленных микронутриентов. Однако роль таких компонентов, как ПНЖК и микроэлемент селен, в микронутриентной поддержке беременности освещается в медицинской литературе недостаточно широко.

Полиненасыщенные жирные кислоты

Одной из важнейших составляющих рациона питания человека являются ПНЖК, которые называют эссенциальными (незаменимыми) ввиду того, что организм не может их синтезировать, а должен получать в достаточном количестве ежедневно с питанием (далее ЭЖК – эссенциальные жирные кислоты).

Омега-3 – общее объединенное название семейства ПНЖК. Исходной принято считать альфа-линоленовую кислоту (ALA). Существуют еще 2 ПНЖК, которые играют важную роль в поддержании баланса здоровья и функционирования клеточных систем организма. Это ПНЖК с более длинной углеродной цепью и большим количеством двойных связей: EPA (ЭПК) – эйкозопентаеновая кислота (20:5), или тимнодоновая, и DHA (ДГК) – докозагексаеновая кислота (22:6), или цервоновая. Первая имеет 5 ненасыщенных связей, а вторая – 6. Теоретически человеческий организм может синтезировать эти незаменимые кислоты из альфа-линоленовой кислоты при помощи удлине-

ния углеродных связей, но на практике такой синтез осуществляется крайне слабо или не осуществляется совсем.

Количество ЭЖК в организме напрямую зависит от того, сколько жиров и масел съедает человек. Многие эксперты считают, что приблизительно 80% населения нашей страны потребляет недостаточное количество ЭЖК. Ежедневная потребность в них равна 10–20% от общего количества получаемых калорий [11].

Основная роль Омега-3 ПНЖК состоит в обеспечении функционирования клеточных мембран, трансмембранных ионных каналов и регуляции физиологических процессов путем синтеза липидных медиаторов. ЭПК и ДГК встраиваются в фосфолипидный слой клеточных мембран, влияют на их текучесть, изменяя основные функции, такие как ферментативная активность, передача импульсов и работа рецепторов. В настоящее время подтверждены гиполипидемическое, антиагрегантное, антиаритмогенное, умеренное гипотензивное действие Омега-3 ПНЖК.

Гиполипидемическое действие заключается в подавлении синтеза триглицеридов и липопротеидов низкой плотности в гепатоцитах, ускорении их выведения и увеличении экскреции желчи.

Антиагрегантное действие основано на снижении выработки тромбоксана А тромбоцитами, повышении уровня тканевого активатора плазминогена и улучшении текучести оболочки эритроцитов, что приводит к уменьшению вязкости и улучшению реологических свойств крови.

Антиаритмогенное действие – наиболее изученное, и исследования в этой области продолжаются. Встраивание Омега-3 ПНЖК в клеточные мембраны кардиомиоцитов изменяет трансмембранный ток ионов Ca^{2+} и Na^+ , что сопровождается стабилизацией электрического потенциала мембраны и предупреждает нарушения ритма в условиях ишемии миокарда.

Омега-3 ПНЖК влияют на синтез простагландинов, регулирующих сосудистый тонус и препятствующих вазоконстрикции сосудов под влиянием катехоламинов, что обуславливает умеренный гипотензивный эффект.

Источником ПНЖК являются пищевые продукты, которые по целому ряду причин достаточно редко входят в рацион питания: некоторые сорта морских рыб (лосось, тунец, сардина, макрель), овощные масла (редко употребляемые рапсовое и соевое), орехи, некоторые виды фруктов. К сожалению, в России далеко не всем доступна свежая морская рыба, тем более из холодных северных морей, в которой содержание Омега-3 ПНЖК особенно высоко [12]. В связи с этим проблема дополнительного приема ПНЖК является актуальной.

Связь приема ПНЖК во время беременности с формированием функций головного мозга и зрения у новорожденных

Развитие головного мозга – сложный интерактивный процесс, в котором неадекватное потребление нутриентов

может иметь отдаленные последствия. ПНЖК (в частности, арахидоновая кислота (АК) и ДГК) накапливаются в сером веществе головного мозга в течение его развития и становятся неотъемлемыми компонентами мембран нейронов. В конечном итоге функция головного мозга зависит от действия нейросистем, которые формируются при создании определенных структур синаптических соединений среди нейронов. Изменения липидных компонентов клеточных мембран могут оказать решающее влияние на внутри- и межклеточные пути передачи биологических сигналов [13]. Известным является тот факт, что мозг плода/ребенка очень быстро растет в последний триместр беременности и в первые 2–3 года жизни. Именно в последний триместр беременности происходит увеличение числа синаптических контактов в головном мозге плода. Липиды составляют 50–60% сухого веса головного мозга у взрослого человека. Длинноцепочечные ПНЖК (ДГК и АК) являются основными жирными кислотами (Омега-3 и Омега-6 соответственно) в развивающейся ЦНС, причем ДГК составляет 30–40% жирных кислот, содержащихся в мембранах фоторецепторов в тканях головного мозга. Поэтому считают, что эти кислоты необходимы для оптимального развития и поддержания функций головного мозга и сетчатки глаза [14].

В тканях мозга роль ДГК заключается в следующем:

- влияет на трансдукцию сигналов;
- опосредует содержание нейротрансмиттеров;
- способна модифицировать
 - текучесть клеточных мембран,
 - толщину клеточных мембран,
 - микросреду, окружающую клеточные мембраны,
 - взаимодействия между жирными кислотами и белками клеточных мембран;
- непосредственно влияет на функцию рецепторов,
- может модулировать экспрессирование генов в развивающихся сетчатке глаза и тканях головного мозга.

Многочисленные публикации свидетельствуют о том, что недостаточное потребление ПНЖК в моменты быстрого роста мозга может привести к нарушениям его функций [12–14].

Селен

Известно, что концентрация селена в материнском организме и активность глутатионпероксидазы падает во время беременности (концентрации селена в I триместре – 65 мкг/л, III триместре – 50 мкг/л). Организм беременной женщины нуждается в дополнительном потреблении селена для того, чтобы максимально повысить активность антиоксидантной глутатионпероксидазы в плазме, а также насытить селенопротеинами ткани плода. Установлено, что плод, как правило, имеет более низкую концентрацию селена по сравнению с матерью (концентрация селена в крови матери – 58,4 мкг/л, в пуповинной крови – 42,1 мкг/л) [16, 17]. Дефицит селена у женщин может приводить к бесплодию, невынашиванию беременности, синдрому внутриутробной задержки развития плода и преэклампсии [19].

Преждевременные роды. В 2 наблюдательных исследованиях, проведенных в Великобритании и Турции, показано, что у женщин, у которых беременность прервалась на ранних сроках, концентрация в сыворотке крови селена была ниже, чем у здоровых женщин, доносивших беременность. Учеными было высказано предположение о том, что снижение концентрации селена приводит к уменьшению активности глутатионпероксидазы и соответствующему снижению антиоксидантной защиты биологических мем-

бран и ДНК на ранних стадиях эмбрионального развития. Опубликованы результаты исследования, которые продемонстрировали, что снижение уровня селена на ранних сроках беременности увеличивает риск преждевременных родов. Проведенное в Дании исследование показало, что из 60 женщин (5,3%), у которых возникли преждевременные роды, 21 женщина имела преждевременный разрыв плодных оболочек, у 13 развилась преэклампсия. Концентрация в сыворотке крови селена на сроке 12 нед. была значительно ниже в группе женщин, у которых возникли преждевременные роды, чем среди тех, кто родил в срок. Женщины были сгруппированы по квартили концентрации селена в сыворотке крови при беременности в сроке 12 нед. У беременных с самым низким уровнем сывороточного селена был в 2 раза выше риск преждевременных родов, чем у женщин с концентрацией селена в трех верхних квартилях. Таким образом, низкое содержание селена в сыворотке крови в конце I триместра было связано с высоким риском преждевременных родов. Ученые сделали вывод, что низкий уровень селена у женщины на ранних сроках беременности может увеличить риск преждевременного разрыва околоплодных мембран, что является причиной преждевременных родов [20].

Селен и преэклампсия. Выявлена взаимосвязь между низкой концентрацией селена в сыворотке крови и снижением антиоксидантной функции, связанной с низкой активностью фермента-антиоксиданта глутатионпероксидазы у женщин с преэклампсией. Адекватный уровень селена является важным фактором антиоксидантной защиты, дефицит селена может быть потенциальным фактором развития преэклампсии у женщин из группы риска. Эта гипотеза получила обоснование на основе выявления сниженной экспрессии глутатионпероксидазы в материнских, фетальных и плацентарных образцах, взятых у 25 беременных с преэклампсией, по сравнению с 27 здоровыми беременными из группы контроля в ретроспективном исследовании. Исследователи из США сообщили о более низкой концентрации селена в околоплодной жидкости у 29 женщин с преэклампсией на сроке 33–36 нед. беременности по сравнению с 48 беременными женщинами из группы контроля (10 ± 1 против $7 \pm 0,7$ мкг/л соответственно) [21].

В Англии было проведено исследование по изучению взаимосвязи между уровнем селена и риском преэклампсии. В двойном слепом плацебо-контролируемом пилотном исследовании были рандомизированы 230 первородящих беременных женщин, которым назначался селен 60 мкг/сут или плацебо с 12–14 нед. беременности и до родов. Основным критерием оценки результатов настоящего исследования был сывороточный уровень рецептора-1 растворимого фактора роста эндотелия сосудов (sFlt-1), антиангиогенного фактора, связанного с риском преэклампсии. Между 12 и 35 нед. концентрация селена в цельной крови значительно увеличилась в группе, получавшей селен, но значительно снизилась в группе плацебо. В 35 нед. значительно более высокие концентрации селена в цельной крови и SEPP1 (селенопротеина Р) в плазме наблюдались в группе, получавшей селен, по сравнению с группой плацебо. Настоящее исследование показало существующий потенциал дополнительного приема селена в снижении риска развития преэклампсии у беременных женщин с низким уровнем селена [21].

В лаборатории медицинской биофизики Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси изучена связь

между концентрацией селена в плазме крови беременных, маркерами окислительного стресса в эритроцитах у женщин и появлением осложненной беременности. Наибольшее уменьшение концентрации селена в плазме крови обнаружено в группе беременных женщин с внутриутробной задержкой развития плода (группа III) – оно составляло в среднем 20–25% по сравнению с концентрацией этого микроэлемента в плазме крови женщин с нормально протекающей беременностью. В эритроцитах женщин с угрозой прерывания беременности активность глутатионпероксидазы повышалась на 25–35%, что можно оценить как повышение адаптационных механизмов эритроцитов при патологии. Таким образом, на фоне снижения концентрации селена в плазме периферической крови женщин при патологии беременности происходят окислительная модификация белков в мембранах эритроцитов и изменение активности ферментов антиоксидантной защиты. Параллельно с уменьшением уровня селена в плазме крови наблюдается снижение активности супероксиддисмутазы в эритроцитах беременных в группах женщин с угрозой прерывания беременности и женщин, беременность которых осложнилась внутриутробной задержкой развития плода, по сравнению с группой женщин с физиологическим течением беременности [22]. Результаты этих исследований подтверждают необходимость дополнительной дотации селена в рацион питания беременных женщин на уровне пищевой суточной потребности.

Заключение

Многочисленные данные объективных исследований показывают, что с помощью микронутриентной коррекции в период беременности можно существенно снизить риск

рождения детей с различными заболеваниями, а также минимизировать вероятность возникновения осложнений беременности и течения послеродового периода у женщин. При выборе ВМК важно учитывать сбалансированность состава, соответствие содержания компонентов ВМК рекомендуемой суточной норме потребления для женщин в период беременности, безопасность. Всем требованиям эффективности и безопасности, рациональности состава соответствует новая формула Прегнакеа Плюс Омега 3: таблетки в зеленом блистере содержат 19 необходимых витаминов, макро- и микроэлементов, а в розовом блистере – необходимый набор ДГК и ЭПК (см. состав препарата в таблице 1). Кроме того, применение новой формулы Прегнакеа Плюс Омега 3 делает возможным проведение максимально широкой микронутриентной поддержки беременности, включающей и ПНЖК, и селен. Наличие этих компонентов в одном комплексе способствует повышению комплаентности женщин, нуждающихся в микронутриентной поддержке на различных репродуктивных этапах.

Литература

1. Ших Е.В., Махова А.А. Витаминно-минеральный комплекс при беременности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 352 с. [Shih E.V., Mahova A.A. Vitaminno-mineral'nyj kompleks pri beremennosti. M.: GjeOTAR-Media, 2016. 352 s. (in Russian)].
2. Aggett P.A. The Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Food // Eur J Nutr. 2009. Vol. 3(12). P. 1443–1445.
3. Schmidt R.J., Tancredi D.J., Ozonoff S. et al. Maternal periconceptual folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) casecontrol study // Am J Clin Nutr. 2012. Vol. 96(1). P. 80–89.
4. Shane B. Folic acid, vitamin B-12, and vitamin B6. In: Stipanuk M, ed. Biochemical and Physiological aspects of Human Nutrition. // Philadelphia, PA: WB Saunders Co. 2000. P. 483–518.
5. Hao K., Zhou Q., Chen W. et al. Possible role of the 'IDO-AhR axis' in maternal-foetal tolerance // Cell Biol Int. 2013. Vol. 37(2). P. 105–108.
6. Lappas M., Permezel M. The anti-inflammatory and antioxidative effects of nicotinamide, a vitamin B(3) derivative, are elicited by FoxO3 in human gestational tissues: implications for preterm birth // J Nutr Biochem. 2011. Vol. 22(12). P. 1195–1201.
7. Traber M.G. Vitamin E. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. Modern Nutrition in Health and Disease. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2006. P. 396–411.
8. McGrath J.J., Saha S., Burne T.H., Eyles D.W. A systematic review of the association between common single nucleotide polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D concentrations // J Steroid Biochem Mol Biol. 2010. Vol. 121. P. 471–477.
9. Triggiani V., Tafaro E., Giagulli V.A. et al. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders // Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2009. Vol. 9(3). P. 277–294.
10. Pathak P., Kapil I. Role of trace elements zinc, copper, magnesium during pregnancy and its outcome // Indian J Pediatr. 2009. Vol. 13(71). P. 1003–1005.
11. Eidelman A.I. The effect of long chain polyunsaturated fatty acids on infant development. In: Infant nutrition – 2000. Boston, 2001. P. 21–29.
12. Uauy R., Castillo C. Lipid requirements of infants: implications for nutrient composition of fortified complementary foods // J. Nutr. 2003. Vol. 133. P. 2962–2972.
13. Heird W.C. Omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in older children // Journal of Pediatrics. 2007. Vol. 150(5). P. 457–459.
14. Ших Е.В. Рациональная витаминотерапия беременных // PMJ. 2006. Т. 14. № 1. С. 18–20 [Shih E.V. Racional'naja vitaminoterapija beremennyh // RMZh. 2006. T. 14. № 1. S. 18–20 (in Russian)].
15. Громова О.А., Торшин И.Ю., Баранов А.А. и др. Роли различных форм омега-3 ПНЖК в акушерстве и неонатологии // Национальный проект «Здоровье». М., 2009 [Gromova O.A., Torshin I.Ju., Baranov A.A. i dr. Rol'i razlichnyh form omega-3 PNZhK v akusherstve i neonatologii // Nacional'nyj proekt «Zdorov'e». M., 2009. 64 s. (in Russian)].
16. Judge M.P., Harel O., Lammi-Keefe C.J. A docosahexaenoic acid-functional food during pregnancy benefits infant visual acuity at four but not six months of age // Lipids. 2007. Vol. 42(2). P. 117–122.
17. Souied E.H., Delcourt C., Querques G. et al. Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the nutritional AMD treatment 2 study // Ophthalmology. 2013. Vol. 120(8). P. 1619–1631.
18. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Серов В.Н. О профилактической, лечебной и избыточной дозе омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в прегравидарный период, во время беременности и кормления грудью // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2014. № 4(45). С. 28–36 [Gromova O.A., Torshin I.Ju., Limanova O.A., Serov V.N. O profilakticheskoj, lechebnoj i izbytočnoj doze omega-3 polinenasyshennyh zhirnyh kislot v pregravidarnyj period, vo vremja beremennosti i kormlenija grud'ju // J'effektivnaja farmakoterapija. Akusherstvo i ginekologija. 2014. № 4(45). S. 28–36 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Таблица 1. Сравнительная характеристика суточной потребности в микронутриентах в период беременности и состава комплекса Прегнакеа Плюс Омега 3 (23)

Микронутриенты	Небеременные женщины	В период беременности	Прегнакеа Плюс Омега 3
Докозагексаеновая кислота, мг	–	700	300
Эйкозапентаеновая кислота, мг	–	600	60
Витамин С, мг	70–80	90–100	70,0
Витамин Е, мг	8,0	10,0	20,0
Витамин D ₃ , мкг	10	12,5	10,0
Витамин В ₁ , мг	1,1–1,5	1,5–1,9	3,0
Витамин В ₂ , мг	1,3–1,8	1,6–2,1	2,0
Витамин В ₆ , мг	1,8	2,1	6,0
Витамин РР (В ₃), мг	14–20	16–22	20,0
Витамин ВС (В ₉), мкг	200	400	400
Витамин В ₁₂ , мкг	3,0	4,0	6,0
Пантотеновая кислота, мг	5,0	6,0	6,0
Витамин К, мкг	120	120	70,0
Биотин, мкг	50,0	50,0	150
Йод, мг	700	700	140
Железо, мг	15,0	30,0	17,0
Магний, мг	320	360	150
Медь, мг	1,5–3,0	1,5–3,0	1,0
Селен, мг	1,5–3,0	1,5–3,0	30,0
Цинк, мг	12,0	15,0	15,0

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В АКУШЕРСТВЕ

(обзор литературы)

Е.П. Ганчар, М.В. Кажина, И.Н. Яговдик

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Обобщены основные механизмы действия омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Представлен литературный обзор о возможностях использования омега-3 ПНЖК в практике акушера-гинеколога.

Ключевые слова: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, акушерство, гестоз, преждевременные роды, послеродовая депрессия.

В последнее время возрос интерес практических врачей и исследователей к применению лекарственных препаратов природного происхождения: витаминов, микро- и макроэлементов, растительных адаптогенов и метаболитов. Важный практический интерес для врачей представляют 2 класса полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК): омега-3 ПНЖК и омега-6 ПНЖК. Омега-3 ПНЖК – эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты (ЭПК и ДГК), являются незаменимыми жирными кислотами, поскольку они не синтезируются в организме человека. По мнению ряда исследователей, большинство населения потребляет недостаточное количество ненасыщенных жирных кислот, ежедневная потребность в которых равна 10–20% от общего количества получаемых калорий [1, 4, 5, 15]. Считается, что недостаток в пищевом рационе данных жирных кислот может быть причиной многих заболеваний, таких как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ожирение, депрессия [1, 3, 7, 9, 10, 13, 24]. По данным научно-исследовательского института Питания Российской академии медицинских наук, дефицит потребления омега-3 ПНЖК у большей части детского и взрослого населения России составляет около 80% [6, 7]. В литературе мы не нашли информации о потреблении омега-3 ПНЖК населением Республики Беларусь. Промышленная переработка жиров и масел способствует снижению содержания незаменимых эссенциальных жирных кислот в питании. Огромное количество ненатуральных жиров, добавляемых в пищевые продукты в виде трансжирных кислот и частично гидрогенизированных масел, пришло на замену необходимыми жирными кислотам. Источниками ненасыщенных жирных кислот могут выступать некоторые растительные продукты, например соя. Но наиболее богаты омега-3-ПНЖК обитатели холодных морей [1, 7, 12, 18]. В таблице представлена информация о содержании омега-3 ПНЖК в разных сортах рыбы и морепродуктах.

В начале 80-х годов прошлого столетия датские исследователи пришли к выводу о том, что крайне низкий уровень сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия) у жителей Гренландии объясняется потреблением большого количества жиров с высоким содержанием омега-3 ПНЖК [18]. Ученые обнаружили, что в плазме крови жителей Гренландии, по сравнению с датчанами, определяется высокая концентрация омега-3 ПНЖК. Эти данные подтверждены результатами и других исследователей, которые проводили эпидемиологические обследования населения прибрежных районов Японии и Нидерландов [23, 27].

Омега-3 ПНЖК являются одним из наиболее тщательно исследованных микронутриентов. Отчетливый противовоспалительный, антиатеросклеротический, антиаритмический, антикоагулянтный, нейропротективный и

Таблица – Источники омега-3 ПНЖК

Рыба/морепродукты	Общее содержание Омега ПНЖК, мг/100г
Скумбрия	2300
Сельдь	1700
Анчоус	1400
Сардина	1400
Кижуч	1200
Форель	600
Лангуст	500
Палтус	400
Креветка	300
Сом	300
Морской язык	200
Треска	200

другие эффекты омега-3 ПНЖК, установленные в биохимических и экспериментальных исследованиях, стимулировали проведение большого числа эпидемиологических и клинических исследований. Наряду с основным, кардиологическим вектором исследований, успешное применение омега-3 ПНЖК продемонстрировано в терапии и профилактике сахарного диабета, неврологических заболеваний (в частности, профилактика снижения когнитивных способностей в пожилом возрасте), онкологической патологии, артрита, неспецифического язвенного колита [1, 3, 4]. Успех применения омега-3 ПНЖК в кардиологии, неврологии и других областях терапии нацеливает на другие области применения.

Одной из самых важных и весьма перспективных областей применения препаратов омега-3 ПНЖК является акушерство. Для беременных потребность в микронутриентах, в том числе и омега-3 ПНЖК, на 25% выше, чем для небеременных женщин того же возраста. Согласно рекомендациям ВОЗ (1999, 2003), беременным и кормящим женщинам необходим ежедневный прием, как минимум, 300 мг омега-3 ПНЖК [5, 6].

Рассмотрим возможности применения омега-3 ПНЖК при различных патологических состояниях в акушерстве.

Использование омега-3 ПНЖК для профилактики и лечения гестоза

Гестоз является одним из самых частых и опасных осложнений беременности, встречающихся в акушерской практике. Общеизвестно, что ключевым звеном патогенеза данного состояния является эндотелиальная дисфункция, т.е. гестоз – это острый эндотелиоз мелких артериальных сосудов, в результате которого нарушаются реологические и коагуляционные свойства крови. В результате нарушения функции, эндотелиальные клетки продуцируют большое количество прокоагулянтов, вазоконстрикторов, что приводит к изменению баланса между тромбогенными и тромборезистентными свойствами сосудистой стенки в сторону увеличения тром-

богенного потенциала. Роль активаторов эндотелия при гестозе могут выполнять различные субстанции, в том числе антиэндотелиальные антитела, молекулы адгезии, цитокины, липопротеиды низкой плотности, перекиси липидов.

Механизм действия и обоснование терапевтического применения омега-3 ПНЖК при гестозе связан с их участием в так называемом каскаде арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота (АК) – разновидность омега-6 ПНЖК, присутствующая в значительном количестве в фосфолипидах, составляющих клеточные мембраны. Биотрансформация АК осуществляется посредством совокупности химических реакций, известной под названием «каскад арахидоновой кислоты». Высвобождение АК из клеточной мембраны с последующим метаболизмом происходит в ответ на самые различные факторы (стресс, гипоксия, катехоламины и др.). Именно в каскаде АК синтезируются все формы эйкозаноидов (простагландины (ПГ), тромбоксаны (Тх) и лейкотриены (ЛТ)), являющиеся индукторами общей воспалительной реакции организма. Омега-3 ПНЖК выступают в качестве метаболических конкурентов АК [1, 8]. При поступлении ЭПК и ДГК с пищей они частично замещают АК в мембранах тромбоцитов, эритроцитов, нейтрофилов, моноцитов, гепатоцитов и других клеток. Конкуренция между АК и омега-3 ПНЖК на циклооксигеназно-липооксигеназном уровне способствует торможению синтеза индукторов воспаления, снижению уровня Тх А₂ – мощного вазоконстриктора и активатора агрегации тромбоцитов. Одновременно с этим повышается концентрация в плазме Тх А₃ – слабого вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов [1, 8]. Образующийся из омега-3 ПНЖК простаглицлин-3 оказывает вазодилатирующий эффект и снижает артериальное давление, что можно использовать в качестве патогенетической терапии гестоза.

Гиполипидемическое действие омега-3 ПНЖК заключается в подавлении синтеза липопротеидов очень низкой и низкой плотности и стимуляции их экскреции с желчью [1]. Введение омега-3 ПНЖК в терапию гестоза позволит повысить эффективность патогенетической коррекции, связанной с метаболизмом ЭПК, обладающей спазмолитическими и антиагрегантными свойствами [1, 8, 21]. Последнее связано с известными научными данными о влиянии приобретенной или врожденной тромбофилии на возникновение гестоза, развитие сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [5, 7]. Выявлена четкая корреляция между дефицитом омега-3 ПНЖК и риском развития преэклампсии и артериальной гипертензии у беременных [20]. Доказано, что на фоне профилактического приема омега-3 ПНЖК у беременных с высоким риском развития гестоза уровень периферического сосудистого сопротивления в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном кровотоке оказался значительно ниже, чем у беременных, получавших традиционную терапию гестоза [6].

Использование омега-3 ПНЖК для профилактики и лечения невынашивания беременности

Проблема невынашивания беременности чрезвычайно актуальна в медицинском и социальном аспектах. Ее решение является весьма сложной задачей и требует привлечения последних достижений медицинской науки и практики. Несмотря на многочисленные исследования этиологии и патогенеза преждевременного прерывания беременности, частота этой патологии остается высокой. Использование омега-3 ПНЖК в лечении невынашивания беременности актуально в случае, если оно связано с

инфекционными или тромбофилическими факторами. Важным механизмом действия омега-3 ПНЖК при невынашивании беременности инфекционного генеза является уменьшение воспаления через снижение синтеза ПГ, Тх и ЛТ [32, 37]. Биотрансформации омега-3 ПНЖК в каскаде АК не только тормозят образование провоспалительных простаглицлинов, но и приводят к синтезу противовоспалительных и нейропротективных докозаноидов, включающих резолвины и нейропротекторы [35]. Резолвины способствуют снижению активности провоспалительных лимфоцитов и цитокинеза (процесса движения клеток) к очагам воспаления [33]. Являясь активными модуляторами воспаления, эти производные омега-3 ПНЖК тормозят инфильтрацию лейкоцитов, способствуют удалению микроорганизмов и апоптозирующих клеток, ускоряя тем самым возвращение к нормальному тканевому гомеостазу. Омега-3 ПНЖК способствуют снижению продукции ПГЕ₂ (мощного утеротоника). Антитромботический эффект омега-3 ПНЖК рассмотрен выше.

Рандомизированное исследование С.М. Smuts et al. (2003) показало, что прием ДГК на протяжении III триместра беременности способствовал пролонгированию беременности в сравнении с контрольной группой [36]. По данным S. Olsen et al. (2000), в рандомизированном мультицентровом исследовании прием 2,7г ЭПК + ДГК с 20 недель беременности и 6,1г ЭПК + ДГК с 33 недель способствовал значительному снижению риска преждевременных родов. Показано, что у беременных женщин прием ПНЖК в дозе 2,7г с 20 недели беременности снижает риск преждевременных родов [31]. Наблюдение за 341 новорожденным в Норвегии показало, что новорожденные с более высокими уровнями ДГК в плазме пуповины имели более длительные сроки гестации, чем новорожденные с низкими концентрациями [21]. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. рекомендуют включать омега-3 ПНЖК в схемы антитромботической терапии женщин с антифосфолипидным синдромом и др. нарушениями гомеостаза [5].

Использование омега-3 ПНЖК для профилактики и лечения плацентарной недостаточности

Плацентарная недостаточность (ПН) – это патологический феномен, состоящий из комплекса нарушений трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, ведущих к ее неспособности поддерживать адекватный и достаточный обмен между организмом матери и плода. Синдром ПН имеет мультифакториальную природу. В развитии ПН основное значение имеет постепенное ухудшение децидуальной перфузии в результате снижения компенсаторно-приспособительных реакций плаценты в ответ на влияние патологических состояний материнского организма. Учитывая изменения, происходящие в сосудах микроциркуляторного русла и в системе гемостаза при ПН, логично предположить эффективность терапии омега-3 ПНЖК. Терапевтический эффект омега-3 ПНЖК при ПН связан с их влиянием на состояние системы эйкозаноидов (ПГ, Тх и ЛТ). Происходит нормализация состояния эндотелия, микроциркуляции, улучшаются реологические свойства крови.

Сравнительное исследование по изучению эффективности омега-3 ПНЖК в комплексной терапии ПН показало, что в группе беременных, получающих омега-3 ПНЖК, клинические проявления ПН отмечались в 2 раза реже, балльная оценка состояния новорожденного по шкале Апгар была выше, чем в группе сравнения [7]. Наблюдение за 12373 беременными (Дания) показало, что низкие концентрации омега-3 в плазме крови были связаны с более низкой массой новорожденных [19].

Нейропротективные эффекты омега-3 ПНЖК

Диета и характер питания во время беременности влияют на перинатальные исходы. С недостатком макро- и микронутриентов связан повышенный риск аномалий развития плода. При этом до 90% негативных перинатальных исходов составляет именно патология центральной нервной системы (ЦНС). Омега-3 ПНЖК являются одним из эссенциальных микронутриентов с ярко выраженным нейропротективным эффектом. Как известно, головной мозг на 60% состоит из липидов, сбалансированных по составу: 70% – фосфолипиды, 15% гликолипиды и 15% холестерин. Этот баланс принципиально необходим для формирования всех отделов головного мозга и сетчатки глаза. Головной мозг плода весьма уязвим к дисбалансу липидов. Пластичность мембран клеток головного мозга в значительной степени определяется присутствием в них омега-3 ПНЖК [13]. Головной мозг особенно интенсивно растет в III триместре беременности и в неонатальный период. Логично предположить, что состояние метаболизма ПНЖК во время беременности и лактации может воздействовать на развитие когнитивных способностей ребенка. ДГК и ЭПК играют положительную роль не только во время беременности, но и при последующем нейропсихическом и интеллектуальном развитии ребенка. Омега-3 ПНЖК могут улучшать поведение детей с дефицитом внимания и гиперактивностью [13, 34].

Биотрансформация омега-3 в каскаде АК приводит к синтезу нейропротекторов [35, 39]. Последние образуются при возрастании окислительного стресса и обладают значительным противовоспалительным, антиапоптотическим и нейропротективным потенциалом [38]. Нейропротекторы играют особую роль в поддержке разрешения воспаления в нервной системе. Как известно, патология беременности сопровождается значительным повышением уровней биохимических маркеров воспаления (фактор некроза опухоли, С-реактивный белок, иммуноглобулин Е, интерлейкин-1 и др.). Следует подчеркнуть, что в процессе воспаления, параллельно с его активацией, идут процессы так называемого «разрешения» воспаления, которые требуют достаточной обеспеченности омега-3 ПНЖК. При недостатке омега-3 ПНЖК баланс «воспаление–разрешение» нарушается как у матери, так и у плода. Нейропротекторы обладают противовоспалительным, антиамилоидогенным и антиапоптотическим эффектом [3].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 141 ребенок с массой тела при рождении менее 1500 г (возраст 1–10 дней) был рандомизирован на прием 32 мг ДГК + 31 мг АК на 100 мл материнского молока или обогащенного молока в течение 9 нед. При оценке нейропсихического развития через 6 мес. от начала исследования показано, что прием омега-3 ПНЖК привел к повышению показателей когнитивных функций по сравнению с контрольной группой [38]. Рандомизированное исследование 122 матерей и их детей показало, что назначение 1,5 г/сут омега-3 ПНЖК в течение 4 мес. лактации по сравнению с плацебо (оливковое масло) имеет долговременный эффект на когнитивные способности детей. Дети, рожденные от участвующих в исследовании матерей, прошли специализированное нейропсихологическое тестирование в возрасте 7 лет. Показано, что скорость правильного выполнения когнитивных тестов была тем выше, чем больше было потребление омега-3 ПНЖК матерями. Результаты мнестических тестов в возрасте 7 лет показали значимую корреляцию с содержанием ДГК в эритроцитах в возрасте 4 мес. [14]. В

Авонском лонгитудинальном исследовании (Великобритания) собраны медицинские данные и данные о питании 14 тыс. женщин в период беременности и, впоследствии, их детей в возрасте 8 лет. К возрасту 3,5 года у детей, рожденных женщинами с низким потреблением омега-3 (менее 111–139 мг/сут на 2000 калорий пищи) во время беременности, отмечались замедленные темпы формирования нормальной мелкой моторики. При потреблении омега-3 114–181 мг/сут на 2000 калорий средний вербальный IQ к возрасту 8 лет не достигал оптимального уровня развития. В литературе имеются данные о влиянии омега-3 при задержке нервно-психического развития детей [17]. Дети, рожденные от матерей, получавших омега-3 ПНЖК во время беременности и лактации, характеризовались более высокой остротой зрения [25, 26].

В литературе последних лет большое внимание уделяется вопросам профилактики послеродовой депрессии. Данные о возможности использования омега-3 ПНЖК для ее профилактики противоречивы [16, 28, 30]. В некоторых исследованиях не выявлено корреляции между потреблением омега-3 ПНЖК и частотой появления депрессивных симптомов в послеродовом периоде [28]. В других работах показано, что низкое содержание омега-3 ПНЖК связано с повышением риска развития послеродовой депрессии и уровень этих кислот у женщин с депрессией ниже, чем у здоровых женщин [30]. Предполагается, что адекватная обеспеченность омега-3 ПНЖК положительно влияет на метаболизм серотонина [22].

Перспективы применения омега-3 ПНЖК в акушерстве весьма широки. Это профилактика гестоза, недоношенности, гипотрофии плода, патологии зрения у новорожденных, нейропротекция и др. В работах выдающихся российских акушеров-гинекологов Л.С.Персианинова [11] и Н.Л.Гармашевой [2] сформулирована концепция рассматривания плода, как пациента. Ведь опосредовано, уже во время беременности, через обогащение питания матери омега-3 ПНЖК, возможно влияние на формирование нервной системы плода, включая влияние на головной мозг, плотность фоторецепторов сетчатки формирующегося глаза. Применение омега-3 ПНЖК во время беременности является малоиспользуемым резервом повышения неврологического здоровья плода. Перспективным является и использование клинико-фармакологических эффектов омега-3 ПНЖК на прегравидарном этапе, при лечении бесплодия. Использование всех возможных резервов микронутриентной поддержки беременности является практическим воплощением гуманного подхода к плоду, как к пациенту.

Список использованной литературы

1. Гаврисюк, В.К. При менении е омега-3-п олинени асыщен ных жирных кислот в медицине / В.К. Гаврисюк // Украинский пульмонологический журнал. – 2001. – № 3. – С. 5–10.
2. Гармашева, Н.Л. Плацентарное кровообращение / Н.Л. Гармашева. – Ленинград, 1967. – 348с.
3. Громова, О.А. Резолвины и нейропротектины: систематический анализ нейропротективных производных омега-3 ПНЖК. / О.А. Громова, И.Ю. Торшин // Журн. неврол. и психиат. им С.С.Корсакова. – 2011. – №11. – С.22-25.
4. Калугин, С.А. Влияние нового отечественного концентрата № 3 полиненасыщенных жирных кислот эпадена на функциональную активность in vitro / С.А. Калугин, Г.Н.Петрухина, В.А. Макаров // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2000. – № 63 (1). – С. 45–50.
5. Макацария, А.Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе; под ред. В.Н. Кусановой. – Москва: Триада-Х, 2003. – 904 с.
6. Мурашко, Л.Е. Применение эйконола в акушерской практике / Л.Е. Мурашко, Т. Н. Сокур, О.Л. Ив анова // Акушерств о и гинекология. – 1998. – № 4. – С. 36–38.

7. Сидельникова, В.М. Применение омега-3 ПНЖК для профилактики и комплексного лечения тромбофилических нарушений при беременности / В.М. Сидельникова // Русский медицинский журнал. – 2008. – Том 16. – № 6. – С. 1-6.
8. Титова, В.Н. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина / В.Н. Титова, Д.М. Лисицын. – Москва: Изд. Триада, 2006. – 412 с.
9. Торшин, И.Ю. Систематический анализ молекулярных механизмов воздействия омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на аритмию / И.Ю. Торшин, О.А. Громова, Е.Ю. Егорова Е.Ю. // Кардиология. – 2011. – №5. – С. 37–49.
10. Торшин, И.Ю. Систематический анализ мирового опыта изучения неврологических эффектов омега-3 ПНЖК / И.Ю. Торшин, Е.И. Гусев, О.А. Громова // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 2011. – №12. – С.28-32.
11. Персианинов, Л.С. Антенатальная охрана плода / Л.С. Персианинов. – Москва: Медицина, 1964. – 425 с.
12. Antony, R. Neuroprotectin D1 induces dephosphorylation of Bcl-xL in a PP2A-dependent manner during oxidative stress and promotes retinal pigment epithelial cell survival / R. Antony, W.J. Lukiw // J Biol Chem. – 2010. – №285 (24). – P.18301–18308.
13. Bakker, E.C. Long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and motor function at 7 years of age, in Long-chain polyunsaturated fatty acids and child development / E.C. Bakker // Universitaire Pers Maastricht. – 2002. – P. 47–102.
14. Cheatham, C.L. Fish oil supplementation during lactation: effects on cognition and behavior at 7 years of age / C.L. Cheatham, A.S. Nerhammer, M. Asserhoj // Lipids. – 2011. – №46 (7). – P. 637–645.
15. Chiang, N. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. Chiang, N, Arita M, Serhan C.N. / Nature. – 2007. – № 447 (7146). – P. 869–874.
16. Christie, A. Clinical Risk Factors May Predict Depression During Pregnancy / A. Christie // Am J Obstet Gynecol. – 2010. – № 202.- P.5-14.
17. Duffield, JS, Hong S, Vaidya VS et al. Resolvin D series and protectin D1 mitigate acute kidney injury. J Immunol 2006; 177 (9): 5902–11
18. Dyerberg, J. Coronary heart disease in Greenland Inuit: A paradox. Implication for Western diet patterns / J. Dyerberg // Arctic Med Res. – 1989. – №48. – P. 47–54.
19. Eijdsden, M. Maternal n-3, n-6, and trans fatty acid profile early in pregnancy and term birth weight: a prospective cohort study / M.Eijdsden, G. Hornstra, M.F. Wal // Am J Clin Nutr.- 2008. – № 87(4). – P. 887-895.
20. Elias, S.L. Infant plasma trans, n-6 and n-3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation and birth weight and length / S.L. Elias, S.M. Innis // Am J Clin Nutr. – 2001. – № 73. – P. 807–814.
21. Grandjean, P. Birthweight in a fishing community: significance of essential fatty acids and marine food contaminants / P. Grandjean P., Bjerve K.S., Weihe P. // Int J Epidemiol. – 2001. – № 30 (6). P. 1272-1278.
22. Hibbeln, J.R. Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis / J.R. Hibbeln // J Affect Disord. – 2002. – № 69 (1–3). – P. 15–29.
23. Hirai, A. Clinical and epidemiological studies of eicosapentaenoic acid in Japan / A. Hirai, T. Terano, H. Saito // Lands WEM, ed. Proceedings of the AOCS short course on polyunsaturated fatty acids and eicosanoids. Champaign, IL: American Oil Chemists Society. – 1987. – P. 9–24.
24. Ikemoto, A. Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced alterations of learning behavior in the rat: level of n-6 fatty acids as another critical factor / A. Ikemoto // J Lipid Res. – 2001. – №42 (10). – P. 1655–1663.
25. Jorgensen, M.H. Is there a relation between docosahexaenoic acid concentration in mothers milk and visual development in term infants? / M.H. Jorgensen, O. Hernell, E. Hughes // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2001.- № 32 (3). – P. 293-296.
26. Judge, M.P. A docosahexaenoic acid-functional food during pregnancy benefits infant visual acuity at four but not six months of age / M.P. Judge, O. Harel, C.J. Lammi-Keefe // Lipids. – 2007. – № 42(2). – P. 117-122.
27. Kromhout, D. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease arthritis / D. Kromhout, E.B. Bosschieter, C. Coulander // N Engl J Med. – 1985. – № 312. – P. 1205–1209.
28. Marangell, L.B. Omega-3 fatty acids for the prevention of postpartum depression: negative data from a preliminary, open label pilot study / L.B. Marangell, J.M. Martinez // Depress Anxiety. – 2004. – № 19. – P. 20–23.
29. Marik, P.E. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review / P.E. Marik, J. Varon // Clin Cardiol. – 2009. – № 32 (7). – P. 365–72.
30. Nancy, L. Role of Omega-3 Fatty Acids for Prevention or Treatment of Perinatal Depression / L. Nancy, D. Pharm, Jehan Marino // Pharmacotherapy. – 2010. – №30 (2). – P. 210-216.
31. Olsen, S.F. Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high-risk pregnancies / S.F. Olsen, N.J. Secher // Fish Oil Trials in Pregnancy (FOTIP).Team. BJOG. – 2000. – № 107. – P. 382–395.
32. Ohira, T. Resolvin E1 receptor activation signals phosphorylation and phagocytosis / T.Ohira, M. Arita, K.Omori // J Biol Chem. – 2010.- №285 (5). – P. 3451–3461.
33. Oh, S.F. Pro-resolving actions and stereoselective biosynthesis of 18S E-series resolvins in human leukocytes and murine inflammation / S.F. Oh, P.S. Pillai // J Clin Invest. – 2011. № 121 (2). – P. 569–581.
34. Ryan, A.S. Assessing the effect of docosahexaenoic acid on cognitive functions in healthy, preschool children: a randomized, placebo-controlled, double-blind study / A.S. Ryan, E.B. Nelson // Clin Pediatr. – 2008. -№ 47 (4). –P. 355–362.
35. Serhan, C.N. Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes and neuroprotectins / C.N. Serhan // Curr Opin Clin Nutr Metab Care. – 2005. – № 8 (2). – P. 115–121.
36. Smuts, C.M. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. / C.M. Smuts, M. Huang, D. Mundy // Obstet. Gynecol. – 2003. – № 101. – P. 469 – 479.
37. Tate, J. Bushnell C. Pregnancy and stroke risk in women / J. Tate // Womens Health. – 2011.- № 7 (3). – P. 363–374.
38. Uddin, M. Resolvins: natural agonists for resolution of pulmonary inflammation / M. Uddin // Prog Lipid Res. – 2011.- №50 (1). – P. 75–88.
39. Wada, M. Enzymes and receptors of prostaglandin pathways with arachidonic acid-derived versus eicosapentaenoic acid-derived substrates and products / M. Wada, C.J. DeLong // J Biol Chem. – 2007. – № 282 (31). P. 22254–22266.

Clinical importance of omega-3 fatty acids in obstetrics (literature review)

Ye.P. Ganchar, M.V. Kazhina, I.N. Yagovdik

EE «Grodno State Medical University»

Basic metabolic mechanisms of omega-3 fatty acids are summarized in the article. The possibilities and administration peculiarities of omega-3 fatty acids within pregnancy are demonstrated in literary scientific review.

Key words: *omega-3 fatty acids, obstetrics, gestosis, preterm labour, postpartum depression.*

Поступила 02.02.2012

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в поддержке беременности и развития плода: вопросы дозирования

О.А. Громова^{✉1}, И.Ю. Торшин¹, Т.Р. Гришина², С.И. Малявская³

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

³ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

✉ unesco.gromova@gmail.com

Аннотация

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), являясь комплексными регуляторами процессов воспаления, принципиально важны для поддержки беременности и развития плода. Докозагексаеновая кислота (ДГК) и эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) являются наиболее важными представителями омега-3-ПНЖК. Представлены результаты систематического анализа 1973 исследований дозозависимых эффектов ДГК и ЭПК в нутрициальной поддержке беременности. Результаты анализа позволяют утверждать, что дотации ДГК/ЭПК беременным эффективны только в дозах не менее 200 мг/сут. В соответствии с результатами проведенного анализа оптимальными представляются дозы ДГК/ЭПК в диапазоне 400–800 мг/сут. Доза омега-3-ПНЖК для конкретного пациента может быть оценена на основании измерений уровней ДГК и ЭПК в мембранах эритроцитов. Для достижения специфических терапевтических эффектов (например, снижения уровней триглицеридов, терапии послеродовой депрессии и др.) могут потребоваться более высокие дозы омега-3-ПНЖК (3–5 г/сут). При адекватном выборе режима дозирования дотации ДГК/ЭПК положительно влияют на соматическое здоровье женщин репродуктивного возраста, способствуют профилактике осложнений беременности и определяют программу развития ребенка в последующие годы жизни. Препараты ДГК/ЭПК эффективны в адьювантной терапии различных хронических патологий.

Ключевые слова: докозагексаеновая кислота, эйкозапентаеновая кислота, дозирование, беременность, внутриутробное развитие, 9 месяцев Омегамамы.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Малявская С.И. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в поддержке беременности и развития плода: вопросы дозирования. Гинекология. 2020; 22 (5): 61–69. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200423

Review

Omega-3 polyunsaturated fatty acids in supporting pregnancy and fetal development: dosing considerations

Olga A. Gromova^{✉1}, Ivan Iu. Torshin¹, Tatiana R. Grishina², Svetlana I. Maliavskaia³

¹Federal Research Center “Informatics and Management”, Moscow, Russia;

²Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

³Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

✉ unesco.gromova@gmail.com

Annotation

Being complex regulators of inflammation processes omega-3-polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are vitally important for supporting pregnancy and fetal development. Docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) are the most important omega-3-PUFAs. The article presents the results of a systematic analysis of 1973 studies of dose-dependent effects of DHA and EPA in nutritional support of pregnancy. The analysis results suggest that DHA/EPA donations for pregnant women are effective only in doses of at least 200 mg/day. According to the analysis results, the optimal doses of DHA/EPA are in the 400- to 800-mg/day range. The dose of omega-3-PUFA for a particular patient can be assessed by the measurement of the DHA and EPA levels in the erythrocyte membrane. To achieve specific therapeutic effects (for example, lowering triglyceride levels, therapy for postpartum depression, etc.), higher doses of omega-3-PUFAs (3–5 g/day) may be required. With an adequate choice of dosing regimen, DHA /EPA donations have a beneficial effect on the somatic health of women of reproductive age, help to prevent pregnancy complications and determine the child development program in the subsequent years of life. DHA/EPA drugs are effective in the adjuvant therapy of various chronic disorders.

Key words: docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid, dosing, pregnancy, intrauterine development, 9 Mesiatsev Omegamama.

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Iu., Grishina T.R., Maliavskaia S.I. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in supporting pregnancy and fetal development: dosing considerations. Gynecology. 2020; 22 (5): 61–69. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200423

Введение

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) являются одним из наиболее востребованных микронутриентов, принципиально важных для поддержания физиологической беременности. Эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) необходимы прежде всего для осуществления естественного завершения воспалительного процесса (так называемое разрешение воспаления), которое осуществляется при участии резолвинов и протектинов, синтезируемых из ДГК/ЭПК [1]. Воздействие этих сигнальных молекул на функцию эндотелия, коагуляцию, агрегацию тромбоцитов, вазоспазм (в том числе спиральных артерий плаценты) не только обеспечивает физиологическое течение беременности, но также важно для профилактики и терапии акушерских осложнений (привычное невынашивание, преждевременные роды,

тромбофилические нарушения с развитием плацентарной недостаточности, избыточная прибавка массы тела во время беременности), патологий развития плода (задержка внутриутробного развития, макросомия, аутизм, нарушения зрения, аллергические заболевания) и в лечении послеродовой депрессии [2].

Несмотря на важность омега-3-ПНЖК как эссенциального компонента нутрициальной поддержки физиологического течения беременности, недостаточное потребление омега-3-ПНЖК вообще и ДГК/ЭПК в частности широко распространено во всем мире. Например, в популяционной выборке из США (n=24 621) более 90% участников потребляли менее 500 мг/сут (в среднем 110 мг/сут). При этом всего 6,2% опрошенных принимали витаминно-минеральный комплекс (ВМК) с омега-3-ПНЖК, причем большинство использованных ВМК содержало столь малые

Таблица 1. Ключевые слова, достоверно ассоциированные с дозозависимыми эффектами ДГК/ЭПК во время беременности					
Table 1. Key words reliably associated with dose-dependent effects of DHA/EPA during pregnancy					
Ключевое слово (англ.)	Ключевое слово (рус.)	v_1	v_2	$D_{инф}$	a
Development of infant	Развитие младенца	0,285	0,005	422,8	33
Administration dosage	Дозировка приема	0,343	0,083	414,2	35
Development of newborn	Развитие новорожденного	0,277	0,005	411,8	37
Arachidonic acid cascade	Каскад арахидоновой кислоты	0,224	0,005	331,8	53
Brain development	Развитие мозга	0,230	0,031	315,3	58
Lactation	Лактация	0,099	0,000	148	158
Preterm birth	Преждевременные роды	0,086	0,006	123,8	195
Erythrocytes	Эритроциты	0,071	0,000	107	238
Placenta	Плацента	0,062	0,001	91,97	291
Birth weight	Масса тела при рождении	0,059	0,003	85,23	320
Pregnancy complications	Осложнения беременности	0,057	0,001	83,96	327
Child development	Развитие ребенка	0,053	0,003	77,2	362
Adolescent	Подростковый	0,066	0,019	74,4	375
Neurodevelopment	Неврологическое развитие	0,049	0,001	72,49	385
Visual acuity	Острота зрения	0,070	0,025	67,16	414
Retina	Сетчатка глаза	0,042	0,001	61,95	457
Phosphatidylcholine	Фосфатидилхолин	0,035	0,001	51,49	574
Progesterone	Прогестерон	0,033	0,007	41,55	733
Triglycerides	ТГ	0,026	0,004	34,96	913
Autism	Аутизм	0,007	0,001	8,1	1123

Примечание: v_1 , v_2 – частоты встречаемости ключевого слова в выборке абстрактов K_1 (абстракты по исследуемой теме, т.е. ДГК/ЭПК при беременности) и в выборке абстрактов K_2 (контрольная выборка абстрактов). $D_{инф}$ – оценка значения информативности ключевого слова для различения выборок K_1 и K_2 , a – ранг информативности (порядковый номер ключевого слова при упорядочении всех ключевых слов по значениям $D_{инф}$). Порядок ключевых слов – по убыванию значений оценки информативности $D_{инф}$.

количества ДГК/ЭПК, что поправка на прием ВМК не приводила к существенному увеличению ежедневного потребления [3]. Например, в Китае, даже на морском побережье, среднее потребление ДГК составляло всего 24,3 мг/сут, а внутри страны – 8,84 мг/сут [4]. Среднее ежедневное потребление ДГК в 76 развивающихся странах составило всего 48,9 мг/сут [5], а потребление ЭПК беременными, как правило, еще ниже [6].

В российском исследовании женщин репродуктивного возраста (20–45 лет, $n=895$, в том числе 107 беременных) показано, что среднее суточное потребление омега-3-ПНЖК было довольно низким и составило: ЭПК $0,021 \pm 0,102$ г/сут, ДГК $0,052 \pm 0,140$ г/сут. Более низкая обеспеченность женщин ЭПК и ДГК ассоциирована со снижением адаптационного резерва сердечно-сосудистой системы ($p=0,04$), хроническим бронхитом ($p=0,04$), депрессией ($p=0,035$), отсутствием верхних «зубов мудрости» ($p=0,014$), предрасположенностью к аутоиммунным процессам ($p=0,031$), а также избыточным накоплением ушной серы ($p=0,0037$). Число женщин репродуктивного возраста, регулярно употребляющих препараты на основе стандартизированных форм омега-3-ПНЖК, не превышало 7%, причем большинство из них принимали препараты омега-3-ПНЖК именно в рамках нутрициальной поддержки беременности [7].

Имеющийся объем публикаций по данному вопросу достаточно большой. Например, при запросе «(docosahexaenoic OR eicosapentaenoic OR DHA)» в базе данных биомедицинских публикаций PubMed найдено 25 436 ссылок; при запросах по нутрициальной поддержке беременности, в том числе по дозозависимым эффектам «(docosahexaenoic OR eicosapentaenoic OR DHA) AND (pregnancy OR Pregnant OR gestation)», – 1973 ссылки. Поэтому в рамках проведения исследования мы осуществили компьютеризованный анализ данного массива публикаций с использованием современных методов искусственного интеллекта, развиваемых в рамках топологического [8, 9] и метрического подходов [10] к задачам распознавания/классификации [11, 12].

Результаты и обсуждение

В качестве контрольной выборки публикаций использовались 1970 случайно выбранных публикаций из найденных по запросу «(pregnancy OR Pregnant) NOT docosahexaenoic NOT DHA NOT eicosapentaenoic» в базе данных PubMed. В результате проведенного анализа текстов отобраны наиболее информативные ключевые слова, описывающие дозозависимые эффекты ДГК/ЭПК во время беременности (табл. 1).

Анализ полученного списка наиболее информативных ключевых слов (см. табл. 1) показал, что дозозависимые эффекты ДГК/ЭПК связаны, в частности, с модуляцией активности каскада арахидоновой кислоты, происходящей в результате накопления ДГК/ЭПК в виде фосфатидилхолинов в мембране эритроцитов и других типов клеток. Дотация омега-3-ПНЖК способствуют снижению уровней триглицеридов (ТГ). Накопление ДГК/ЭПК в материнском молоке во время лактации оказывает широчайшее воздействие на неврологическое развитие новорожденного, младенца и ребенка вплоть до подросткового возраста, положительно влияя на функцию сетчатки глаза, остроту зрения и снижая риск аутизма. Дефицит ДГК/ЭПК во время беременности ассоциирован с осложнениями беременности и родов: нарушениями функции плаценты, преждевременными родами, низкой массой тела при рождении и др. Дальнейший анализ информативных ключевых слов с последующей рубрикацией исследований по диагнозам Международной классификации болезней 10-го пересмотра позволил выделить особенности патологий, ассоциированных с недостаточной обеспеченностью ДГК/ЭПК во время беременности (табл. 2).

Перечисленные в табл. 2 патологии могут быть подразделены на 4 основные группы (рис. 1):

- **Нарушения функции плаценты** (O45. Преждевременная отслойка плаценты – abruption placentae, O14.0. Преэклампсия (нефропатия) средней тяжести, O14.1. Тяжелая преэклампсия).
- **Осложнения беременности и родов** (O94. Последствия осложнения беременности, деторождения и послеродо-

Таблица 2. Особенности патологий, достоверно ассоциированных с недостаточной обеспеченностью ДГК/ЭПК во время беременности (по результатам анализа выборки 1973 публикаций)

Код	Диагноз Международной классификации болезней 10-го пересмотра	N1	N2	ОШ
O44	Предлежание плаценты	437	19	14,9
P02.0	Поражения плода и новорожденного, обусловленные предлежанием плаценты	437	19	14,9
Q80.4	Ихтиоз плода («плод Арлекин»)	361	33	7,08
O43	Плацентарные нарушения	545	60	5,95
O36.5	Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери	4986	894	4,61
O36.6	Избыточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери	4441	834	4,24
O66.2	Затрудненные роды вследствие необычно крупного плода	516	83	4,06
E63.0	Недостаточность незаменимых жирных кислот	5551	1199	3,89
P00.9	Поражения плода и новорожденного, обусловленные неуточненными состояниями матери	3018	618	3,58
O75.0	Дистресс матери во время родов и родоразрешения	3077	803	2,77
P02.2	Поражения плода и новорожденного, обусловленные неуточненными и другими морфологическими и функциональными аномалиями плаценты	1029	256	2,67
P01	Поражения плода и новорожденного, обусловленные осложнениями беременности у матери	6184	1944	2,61
O31	Осложнения, характерные для многоплодной беременности	583	148	2,57
K42	Пупочная грыжа	257	66	2,51
O14.2	HELLP-синдром	392	118	2,15
O60	Преждевременные роды	596	181	2,15
P90	Судороги новорожденного	588	184	2,08
P80	Гипотермия новорожденного	586	184	2,08
O68	Роды и родоразрешение, осложнившиеся стрессом плода	1903	626	2,06
O22.2	Поверхностный тромбоз веноз в время беременности	4124	1598	1,86
O45	Преждевременная отслойка плаценты (abruptio placentae)	622	222	1,82
P05	Замедленный рост и недостаточность питания плода	1299	478	1,8
O69	Роды и родоразрешение, осложнившиеся патологическим состоянием пуповины	1186	438	1,79
O22.0	Варикозное расширение вен нижних конечностей во время беременности	4149	1671	1,78
O25	Недостаточность питания при беременности	3788	1573	1,69
O14.0	Презеклампсия (нефропатия) средней тяжести	451	179	1,63
O14.1	Тяжелая презеклампсия	451	179	1,63
O14.9	Презеклампсия (нефропатия) неуточненная	451	179	1,63
O94	Последствия осложнения беременности, деторождения и послеродового периода	3769	1686	1,55
O99.0	Анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовой период	4156	1943	1,49
O21	Чрезмерная рвота беременных	3752	1774	1,45
O75	Другие осложнения родов и родоразрешения, не классифицированные в других рубриках	624	285	1,42

Примечание. N1 – общее число информативных ключевых слов в описаниях исследований по ДГК, N2 – общее число информативных ключевых слов в описаниях исследований в контроле, ОШ по сравнению с контролем. Диагнозы упорядочены по убыванию ОШ, т.е. от диагнозов, более типичных для нарушений регуляции обмена ДГК, к менее типичным диагнозам. Все описанные отличия были статистически достоверными ($p < 10^{-6}$ по критерию χ^2).

вого периода, O75.0. Дистресс матери во время родов и родоразрешения, P90. Судороги новорожденного).

- Поражения плода и новорожденного (P01. Поражения плода и новорожденного, обусловленные осложнениями беременности у матери, O36.5. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери, O36.6. Избыточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери).
- Соматические коморбидные патологии (O22.0. Варикозное расширение вен нижних конечностей во время беременности, O99.0. Анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовой период, O25. Недостаточность питания при беременности).

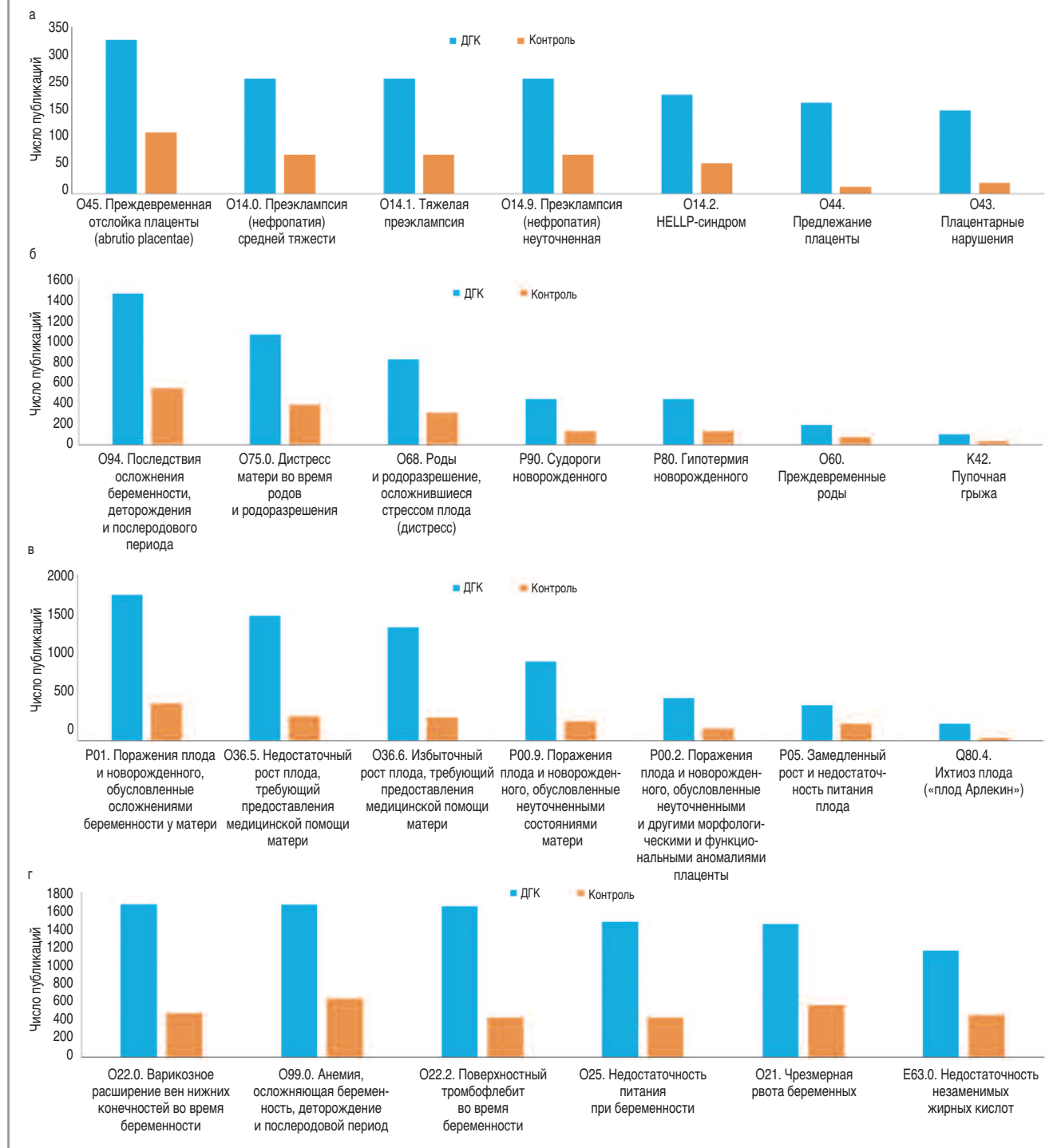
Далее мы последовательно рассмотрим взаимосвязи между дотациями различных доз ДГК/ЭПК и соматическим здоровьем женщин и мужчин репродуктивного возраста, эффекты ДГК/ЭПК в нутрициальной поддержке беременности и в развитии ребенка в последующие годы жизни.

Дотации ДГК/ЭПК и соматическое здоровье

Одним из наиболее исследованных эффектов ДГК/ЭПК является *антиатеросклеротическое действие, обусловленное воздействием ДГК на уровни ТГ*. Дотации ДГК и ЭПК (2,4 г/сут, ДГК:ЭПК 2,7:1) взрослым с гипертриглицеридемией (150–499 мг/дл, n=93) снижали уровни ТГ в среднем на -18,9% ($p < 0,001$) и повышали уровни липопротеина высокой плотности (+4,3%, $p < 0,05$) [13]. При этом дотации ДГК (от 1 до 2,5 г/сут) приводят к снижению уровней ТГ вне зависимости от нуклеотидных вариантов генов APOE, FADS1, FADS2, ELOVL2, ELOVL5, CETP, SCD1, PPARA и LIPF [14].

Дотации ДГК+ЭПК (4:1) в дозе 1 г/сут эффективно снижали уровни ТГ и увеличивали размер частиц липопротеина высокой плотности у женщин репродуктивного возраста (n=53). Участницы с умеренно повышенными уровнями ТГ плазмы принимали 0, 0,35, 0,7 или 1,0 г/сут ДГК+ЭПК или плацебо в течение 8 нед. Доза омега-3-ПНЖК в 1 г/сут уменьшала уровни ТГ на 23% (рис. 2) и дозозави-

Рис. 1. Патологии, достоверно ассоциированные с недостаточной обеспеченностью ДГК/ЭПК во время беременности: а – нарушения функции плаценты; б – осложнения беременности и родов; в – поражения плода и новорожденного; г – соматические патологии, коморбидные недостаточности ДГК/ЭПК.
 Fig. 1. Disorders reliably associated with a deprivation of DHA / EPA during pregnancy: a – dysfunction of the placenta; b – complications of pregnancy and childbirth; c – damage to the fetus and newborn; d – somatic pathologies, comorbid DHA/EPA deficiencies.



симо снижали уровни липопротеинов очень низкой плотности ($r=0,45, p=0,003$) [15].

Метаанализ 8 рандомизированных исследований ($n=2062$) подтвердил, что прием омега-3-ПНЖК в дозах более 2 г/сут значительно снижает уровни *ключевого регулятора метаболизма ТГ аполипопротеина С-3* в крови ($-22,18$ мг/л, 95% доверительный интервал – ДИ $-31,61--12,75, p<0,001$) [16]. Систематический анализ 17 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил, что дотации ЭПК+ДГК в дозах более 1 г/сут в течение 3 мес и более стимулируют значительное снижение уровня ТГ (-12% , 95% ДИ $-25-7\%$). Более высокие

дозы ЭПК+ДГК (≥ 3 г/сут) вызывают еще более выраженное снижение ТГ (рис. 3) [17].

Помимо атеросклеротического действия, ДГК положительно влияют и на другие аспекты гемодинамики. Например, *дотации ДГК (400 мг/сут, 2 нед) улучшали функцию тромбоцитов* и снижали окислительный стресс у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В результате приема ДГК отметили уменьшение агрегации тромбоцитов, вызванной коллагеном ($-46,5\%, p<0,001$), снижение уровней тромбосана В2 в тромбоцитах ($-35\%, p<0,001$) и уровней 11-дегидро-тромбосана В2 в моче ($-13,2\%, p<0,001$) [18].

Рис. 2. Дозозависимое снижение уровней ТГ в плазме крови после приема 0, 0,35, 0,7 или 1 г/сут омега-3-ПНЖК (ДГК:ЭПК 4:1, по данным работы [15]).

Fig. 2. Dose-dependent decrease in plasma TG levels after taking 0, 0.35, 0.7 or 1 g/day of omega-3-PUFA (DHA:EPA 4:1, according to [15]).

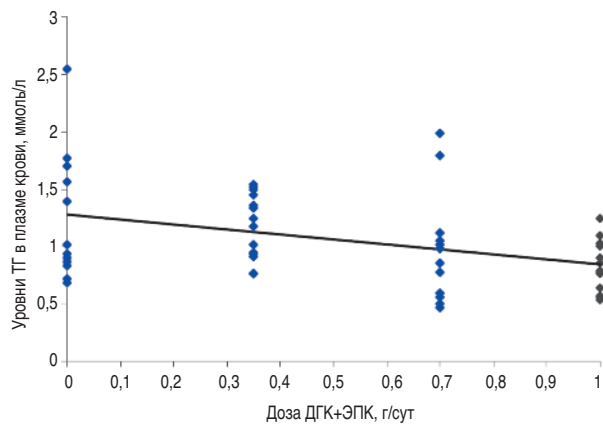
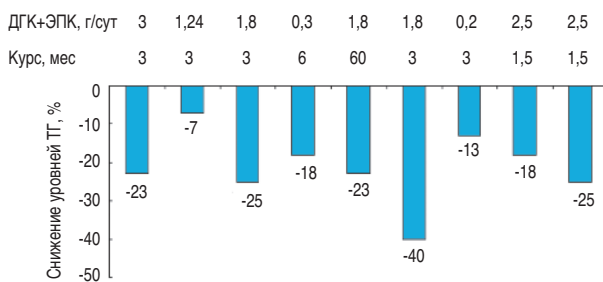


Рис. 3. Снижение уровней ТГ в рандомизированных исследованиях приема ЭПК+ДГК пациентами с метаболическим синдромом [17]. Все приведенные изменения были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Fig. 3. A decrease in TG levels in randomized trials of EPA+DHA intake in patients with metabolic syndrome [17]. All these changes were statistically significant ($p < 0.05$).



Эффекты ДГК/ЭПК на нормализацию липидного профиля и функцию тромбоцитов позволяют использовать стандартизированные препараты ДГК/ЭПК для профилактики сердечно-сосудистой патологии [19, 20]. Например, метаанализ 6 когортных исследований ($n=16\ 126$) подтвердил, что риск ишемической болезни сердца снижался на 15% (отношение шансов – ОШ 0,85, 95% ДИ 0,76–0,95) при увеличении концентрации ДГК в крови на каждые 0,06 ммоль/л [21]. Метаанализ бесстатинных подходов к лечению гипертриглицеридемии, суммарно включивший данные 24 исследований ($n=197\ 270$), подтвердил, что увеличение потребления ЭПК на каждые 1 г/сут ассоциировано с 7% снижением риска сердечно-сосудистой патологии (относительный риск – ОР 0,93, 95% ДИ 0,91–0,95, $p < 0,0001$) [22].

Положительное воздействие ДГК на уровни ТГ ассоциировано с улучшением состояния печени. Например, дотации ДГК (4 г/сут ЭПК+ДГК) при неалкогольной жировой болезни печени улучшают чувствительность к инсулину, снижают концентрации ТГ в крови, снижают отложения жира в печени и обеспечивают более быструю переработку жира, поступающего с пищей (эксперименты с жирами, меченными изотопом ^{13}C) [23].

Дотации омега-3-ПНЖК (2,4 г омега-3-ПНЖК, 6 мес) снижали уровни ТГ и повышали уровни липопротеина высокой плотности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и абдоминальным ожирением ($n=64$) [24]. Дотации омега-3-ПНЖК (520 мг ДГК+ЭПК, 24 нед) пациентам с сахарным диабетом 2-го типа ($n=54$) благотворно влияли на уровень глюкозы в крови ($p=0,001$), ТГ ($p=0,002$) и атерогенный индекс ($p=0,031$) [25]. Добавление моноацилглицеридовых форм

омега-3-ПНЖК увеличивало всасывание ДГК (300 мг/сут) и ЭПК (500 мг/сут) у пациентов с ожирением и вызванной орлистатом мальабсорбцией липидов ($n=45$) [26].

Метаанализ 14 исследований ($n=685$) подтвердил, что дотации ДГК/ЭПК (1500 мг/сут ЭПК, 1200 мг/сут ДГК) в течение 12 нед способствовали повышению уровней адипонектина (0,48 мкг/мл; 95% ДИ 0,27–0,68; $p < 0,00001$) и снижению уровней фактора некроза опухолей α ($p=0,03$) [27].

Важным направлением использования ДГК является терапия так называемого сухого глаза – синдрома, который встречается в 3 раза чаще с наступлением беременности. Дотации ДГК+ЭПК (900–1000 мг/сут ЭПК, 500 мг/сут ДГК, 90 дней) приводили к снижению воспаления, уменьшению осмолярности слезы и повышенной стабильности слезной жидкости у пациенток с сухостью глаз ($n=54$). Снижение осмолярности слезной жидкости ($-18,6 \pm 4,5$ мОсмоль/л, плацебо: $-1,5 \pm 4,4$ мОсмоль/л, $p < 0,001$) сопровождалось снижением уровней провоспалительного цитокина интерлейкина-17А ($-27,1 \pm 10,9$, контроль: $+46,5 \pm 30,4$ пг/мл, $p=0,02$) [27817918]. Дотации омега-3-ПНЖК (1000 мг/сут ЭПК+500 мг/сут ДГК, 90 дней) также оказывали нейропротекторное действие на нервную сеть глаза у пациенток с синдромом сухого глаза [28].

Важным направлением использования ДГК и ЭПК является адъювантная терапия депрессивных состояний и других психиатрических патологий. Имеющийся клинический опыт показывает, что психиатрические расстройства (в том числе депрессия, гиперактивность с дефицитом внимания, пограничное расстройство личности, расстройство питания) могут требовать использования доз омега-3-ПНЖК до 5–6 г/сут [29]. Например, дотации ЭПК+ДГК (6,6 г/сут, 8 нед) улучшают результаты терапии депрессивного расстройства ($n=28$), способствуя снижению балла по шкале Гамильтона ($p < 0,001$) [30].

Метаанализ 8 клинических исследований ($n=638$) подтвердил, что соотношение ЭПК к ДГК более 1,5 (ЭПК – 1700 мг/сут, ДГК – 1100 мг/сут) весьма эффективно в лечении послеродовой депрессии. Терапия депрессии посредством ЭПК+ДГК не сопровождалась достоверным увеличением побочных эффектов [31].

Дотации ДГК/ЭПК для нутрициальной поддержки беременности

Противовоспалительные, антикоагулянтные, нормолипидемические эффекты обуславливают важность использования ДГК/ЭПК для поддержки беременности. Например, дотации ДГК (600 мг/сут) с 16–20-й недели беременности ($n=505$) способствуют увеличению длительности гестации на 4–4,5 сут. Увеличение содержания ДГК в эритроцитах на каждый 1% ассоциировано с удлинением гестации в среднем на 1,6 сут [32]. В исследовании беременных ($n=869$) содержание ДГК в грудном молоке ассоциировано с беглостью речи и с памятью на цифры в послеродовой период ($p < 0,05$) [33].

Проспективное крупномасштабное когортное исследование ($n=65\ 220$, 1302 случая преэклампсии, 301 случай тяжелой преэклампсии) показало, что более высокое потребление ДГК во время беременности снижает риск преэклампсии. Женщины в верхнем квинтиле потребления ДГК (более 170 мг/сут) имели более низкий риск преэклампсии (ОР 0,67, 95% ДИ 0,51–0,89) и тяжелой преэклампсии [ОР 0,46 (0,25–0,83)], чем женщины в нижнем квинтиле потребления ДГК (менее 40 мг/сут ДГК); рис. 4 [34].

Метаанализ 14 клинических исследований показал, что дотации ДГК/ЭПК (в среднем 640 мг/сут ДГК и 900 мг/сут ЭПК) во время беременности способствуют снижению риска преэклампсии на 18% (ОР 0,82, 95% ДИ 0,70–0,97, $p=0,024$) [35].

Одними из наиболее важных маркеров, позволяющих оценить долговременные дозозависимые эффекты дотаций ДГК и ЭПК на накопление этих омега-3-ПНЖК в организме, являются:

- 1) содержание ДГК/ЭПК в мембранах эритроцитов;
- 2) содержание ДГК/ЭПК в молоке (в период лактации).

Эпидемиологические исследования показали, что у беременных с пожизненно высоким потреблением рыбы уровни ДГК+ЭПК в эритроцитах составляют $\approx 8\%$, а содержание ДГК+ЭПК в молоке при лактации составляет $\approx 1\%$ [36].

В исследовании беременных с дефицитом омега-3-ПНЖК (ДГК+ЭПК в эритроцитах 5,5%) участницы случайным образом распределены на прием различных доз ДГК+ЭПК: 225+90 мг/сут ($n=9$), 450+180 мг/сут ($n=9$), 675+270 мг/сут ($n=11$) и 900+360 мг/сут ($n=7$) начиная с 20–36 нед гестации и до 4 нед после родов. Регрессионный анализ данных исследования показал, что женщинам со сниженными уровнями ЭПК+ДГК в эритроцитах необходимо принимать 750–1000 мг/сут ДГК+ЭПК в течение всей беременности, чтобы к концу беременности достичь содержания ДГК+ЭПК в эритроцитах не менее 8%, а содержания ДГК+ЭПК в грудном молоке – не менее 1% (рис. 5) [36].

Доза ДГК в 180–200 мг/сут является, по всей видимости, самой низкой из эффективных доз ДГК при физиологической беременности. В исследовании лактирующих матерей с нормальной массой тела ($n=409$) суточное потребление ДГК разделено на 3 уровня (<57 мг/сут, 57–185 мг/сут и >185 мг/сут). Концентрация ДГК в грудном молоке в группе получавших ДГК >185 мг/сут значительно выше по сравнению с контролем ($p=0,003$). Прием ДГК в количествах 185 мг/сут и более приводил к достоверному увеличению концентрации ДГК в грудном молоке [37].

Дотации ДГК/ЭПК во время беременности улучшают развитие ребенка

Адекватное накопление ДГК и ЭПК в организме беременной оказывает многочисленные положительные эффекты на развитие плода и в последующем – ребенка. Для достижения этих эффектов необходимы дозы в диапазоне 400–800 мг/сут, позволяющие эффективно компенсировать недостаточность ДГК.

Дотации ДГК беременным (600 мг/сут) начиная с 14-й недели гестации *повышают адаптационный ресурс плода, нормализуют показатели вариабельности сердечного ритма*, рассчитанные по магнитокардиограммам. Более высокая вариабельность сердечного ритма ассоциирована с большей адаптивностью вегетативной нервной системой [38].

У младенцев, рожденных от матерей, получавших дотации ДГК (400 мг/сут) с 12-й недели беременности и до 4 мес после родов ($n=60$), отмечены достоверно более высокий процент Т-лимфоцитов CD4+ и *снижение продукции γ -интерферона, что важно для снижения хронического воспаления у плода и новорожденного* [39].

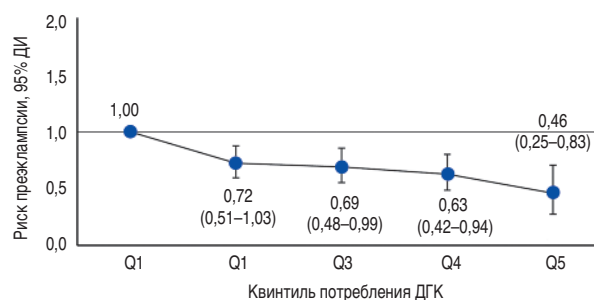
Дотации ДГК (400 мг/сут) беременным с низким диетарным потреблением (55 мг/сут, $n=1094$) начиная с 18-й недели беременности вплоть до родов способствовали *нормализации антропометрических показателей новорожденных*. В подгруппе первородящих женщин ($n=370$) отметили двукратное снижение риска задержки внутриутробного развития новорожденных ($p=0,03$) [40].

Дотации ДГК (400 мг/сут) беременным ($n=270$) начиная с 16-й недели беременности и до родов способствовали улучшению *неврологического развития новорожденных*. Напротив, младенцы, рожденные от беременных, получавших плацебо (т.е. беременные с дефицитом ДГК/ЭПК), подвержены повышенному риску замедления языкового развития, измеряемого как число понимаемых слов (ОШ 3,22, 95% ДИ 1,49–6,94, $p=0,002$), снижению словарного запаса к 14 мес жизни (ОШ 2,61, 95% ДИ 1,22–5,58, $p=0,01$) и снижению способности к конструированию предложений к возрасту 18 мес (ОШ 2,60, 95% ДИ 1,15–5,89, $p=0,02$). Дотации ДГК также способствовали улучшению языкового развития по шкале Бейли III к возрасту 18 мес. Острота зрения младенцев, матери которых принимали 400 мг/сут ДГК во время беременности, достоверно повышалась уже к возрасту 2 мес (ОШ 2,69, 95% ДИ 1,10–6,54, $p=0,03$) [41].

Заметим, что уже в первом квартале 2021 г. в России появится ВМК 9 месяцев Омегамама. Комплекс – единственный на российском рынке состав для беременных, содержа-

Рис. 4. Дозозависимое снижение риска преэклампсии при повышении суточного потребления ДГК (по данным исследования [34]).

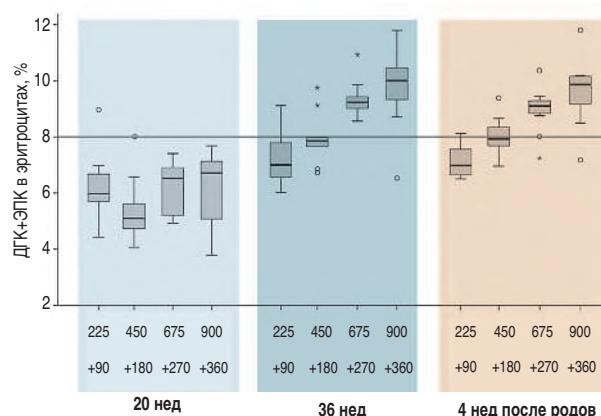
Fig. 4. Dose-dependent reduction in the risk of preeclampsia with an increase in daily intake of DHA (according to the study [34]).



Примечание. Квинтили потребления ДГК определялись как процент от общего числа калорий (Q1: 0,04–0,25%, Q2: 0,26–0,29%, Q3: 0,30–0,33%, Q4: 0,34–0,37%, Q5: 0,38–1,40%), что приблизительно соответствует следующему потреблению ДГК: Q1: 50–300 мг/сут, Q2: 301–419 мг/сут, Q3: 420–449 мг/сут, Q4: 450–500 мг/сут, Q5: 501–1000 мг/сут.

Рис. 5. Дозозависимые эффекты приема ДГК+ЭПК на содержание ДГК+ЭПК в эритроцитах у беременных [36].

Fig. 5. Dose-dependent effects of DHA + EPA intake on the DHA+EPA levels in erythrocytes in pregnant women [36].



Примечание. В начале исследования подгруппы не отличались по содержанию ДГК+ЭПК. В исследовании получено регрессионное уравнение ЭПК+ДГК (%) = $5,8 + 2,9 \times 10^{-3} \times \text{доза (мг)}$. Доза ДГК+ЭПК, необходимая для достижения целевого содержания ДГК+ЭПК в эритроцитах (8%), к 36-й неделе беременности составила 759 мг/сут.

щий максимальную дозу ДГК, 400 мг в 1 капсуле, а также 12 витаминов и 9 микроэлементов в 1 таблетке. Комплекс 9 месяцев Омегамама направлен на нутрициологическое управление рисками невынашивания и преэклампсии, послеродовой депрессии, задержки развития плода, нарушений формирования мозга и органа зрения, а также на снижение рисков аллергических заболеваний у новорожденных, родившихся от матерей, получавших нутрициологическую поддержку ДГК и ее синергистами (витамины D, A, E, B₁, B₂, B₆, B₉ – в активной форме L-метилфолата кальция, B₁₂, C – в форме аскорбата натрия, биотин, йод, марганец, селен, кальций, фосфор, цинк, медь).

Метаанализ 38 исследований ($n=5541$) подтвердил, что дотации ДГК/ЭПК во время беременности и лактации способствовали улучшению индекса умственного развития Бейли (MDI, +3,33 балла, 95% ДИ 0,72–5,93), индекса психомоторного развития Бейли (PDI, +1,06, 95% ДИ 0,10–2,03) и остроты зрения ($p<0,001$) [42].

О качестве препаратов ДГК/ЭПК, используемых у беременных

В настоящее время предлагается широкий выбор биологически активных добавок (БАД) для беременных. Ком-

плексы ДГК/ЭПК отличаются по составу исходного сырья, методам стандартизации состава и дозам ЭПК и ДГК. Например, комплексное исследование жирнокислотного состава различных БАД на основе омега-3-ПНЖК показало, что суммарное содержание ЭПК+ДГК в БАД, равно как и суммарное содержание омега-6+омега-11-ПНЖК, являются количественными маркерами, позволяющими отделять более стандартизированные БАД омега-3-ПНЖК (Солгар омега-3 700, Фемибион наталкер-2, Омега-3 концентрат, Омегамама) от менее стандартизированных (Fish oil-Teva, Омегатрин, Омеганол и др.) [43].

Следует отметить, что качество фармацевтической стандартизации образцов омега-3-ПНЖК оценивается не только по жирнокислотному, но и по микроэлементному составу. Если в качестве исходного сырья используется крупная морская рыба с длительным жизненным циклом (тунец, лосось и др.), то это повышает риск накопления ртути и других токсических элементов в производимом БАД. Поэтому в качестве сырья для изготовления БАД для беременных следует использовать мелкую морскую рыбу с коротким жизненным циклом (анчоусы, сардины, сельдь).

Поскольку концентрация ДГК в мозге плода превышает концентрацию ЭПК, то при изготовлении БАД для нутрициальной поддержки беременности и развития плода рекомендуют использовать такие пропорции ДГК:ЭПК, как 3:1, 5:1 и более (РЕПР-2019). Примером такого БАД является 9 месяцев Омегамама с соотношением ДГК:ЭПК, равным 5:1; в 1 капсуле БАД содержится 150 мг омега-3-ПНЖК. Фармацевтическая субстанция для БАД 9 месяцев Омегамама (RPUFA-30, пр-во DSM, Швейцария) изготавливается на основе экстракта жира из анчоусов и сардин (эти виды рыб имеют короткий жизненный цикл и практически не накапливают токсичных металлов), очищена от запаха рыбы, который может вызывать тошноту у беременных.

ДГК- и ЭПК-субстанции 9 месяцев Омегамама защищены от окисления посредством добавления α -, β - и γ -токоферолов и аскорбил пальмитата (производное витамина С). Следует подчеркнуть, что субстанции RPUFA-30 присвоен сертификат фармакологического качества «Ph/Eur», в том числе для применения при подготовке к беременности, у беременных, кормящих и детей с периода новорожденности.

Комплекс 9 месяцев Омегамама, производимый на основе стандартизированной фармацевтической субстанции ДГК, активной формы фолатов, активной формы витамина С, витаминов В₁, В₂, В₆, В₉, В₁₂, А, Е, D и 9 макро- и микроэлементов, наиболее эффективно использовать в контексте комплексной нутриентной поддержки, предполагающей сбалансированное питание женщин по белкам, жирам и углеводам, дотации пребиотиков и пробиотиков, экологическую чистоту продуктов, пониженную нагрузку поваренной солью, усилителями вкуса (глутамат и др.), химическими консервантами, красителями и сбалансированный питьевой режим.

Заключение

Применение стандартизированных ДГК и ЭПК у беременных в адекватных дозах обеспечивает профилактику невынашивания, преэклампсии, преждевременных родов, послеродовой депрессии, задержки развития плода, нарушений формирования мозга и органа зрения. В долгосрочной перспективе прием ДГК и ЭПК в адекватных дозах во время беременности улучшает когнитивное развитие ребенка в дошкольном и подростковом возрасте, предупреждает развитие аллергических заболеваний. Результаты систематического анализа 1973 исследований дозозависимых эффектов ДГК/ЭПК позволяют утверждать, что дотации ДГК+ЭПК беременным эффективны только в дозах не менее 400 мг/сут (оптимальный диапазон – 400–800 мг/сут). Для достижения специфических терапевтических эффектов (например, снижение уровня ТГ, терапия послеродовой депрессии и др.) могут потребоваться более высокие дозы (3,5 г/сут).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект №20-07-00537.

This work was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research, project No. 20-07-00537.

Литература/References

- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Zakharova I.N. et al. *Omega-3- полиненасыщенные жирные кислоты: природные источники и значение в педиатрической практике.* РМЖ. 2017; 25 (11): 836–42. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Zakharova I.N. et al. *Omega-3 polinenasyshchennyye zhirnyye kisloty: prirodnyye istochniki i znachenie v pediatricheskoj praktike.* RMZh. 2017; 25 (11): 836–42 (in Russian).]
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A., Serov V.N. *О профилактической, лечебной и избыточной дозе омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в прегравидарный период, во время беременности и кормления грудью. Эффективная фармакотерапия.* 2014; 45: 28–37. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A., Serov V.N. *O profilakticheskoj, lechebnoj i izbytochnoj doze omega-3 polinenasyshchennykh zhirnykh kislot v pregravidarnyi period, vo vremya beremennosti i kormleniya grud'yu. Effektivnaya farmakoterapiya.* 2014; 45: 28–37 (in Russian).]
- Richter CK, Bowen KJ, Mozaffarian D et al. *Total Long-Chain n-3 Fatty Acid Intake and Food Sources in the United States Compared to Recommended Intakes: NHANES 2003–2008.* *Lipids* 2017; 52 (11): 917–27. DOI: 10.1007/s11745-017-4297-3
- Liu MJ, Li HT, Yu LX et al. *A Correlation Study of DHA Dietary Intake and Plasma, Erythrocyte and Breast Milk DHA Concentrations in Lactating Women From Coastland, Lakeland, and Inland Areas of China.* *Nutrients* 2016; 8 (5): 312. DOI: 10.3390/nu8050312
- Forsyth S, Gautier S, Salem N Jr. *Estimated Dietary Intakes of Arachidonic Acid and Docosahexaenoic Acid in Infants and Young Children Living in Developing Countries.* *Ann Nutr Metab* 2016; 69 (1): 64–74. DOI: 10.1159/000448526
- Muthayya S, Dwarkanath P, Thomas T et al. *The effect of fish and omega-3 LCPUFA intake on low birth weight in Indian pregnant women.* *Eur J Clin Nutr* 2009; 63 (3): 340–6. DOI: 10.1038/sj.ejcn.160293317957193
- Limanova O.A., Gromova O.A., Volkov A.Yu. et al. *Низкое потребление омега-3-ПНЖК полиненасыщенных жирных кислот и риск различных заболеваний у женщин репродуктивного возраста.* РМЖ. 2017; 10. <https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/nizkoe-potreblenie-omega-3-polinenasyshchennykh-zhirnykh-kislot-i-risk-razlichnykh-zabolevaniy-u-zhel/>. [Limanova O.A., Gromova O.A., Volkov A.Yu. et al. *Nizkoe potreblenie omega-3 PNZhK polinenasyshchennykh zhirnykh kislot i risk razlichnykh zabolevaniy u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta.* RMZh. 2017; 10. <https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/nizkoe-potreblenie-omega-3-polinenasyshchennykh-zhirnykh-kislot-i-risk-razlichnykh-zabolevaniy-u-zhel/> et al (in Russian).]
- Torshin IY, Rudakov KV. *Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach.* *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2017; 27 (1): 16–28. DOI: 10.1134/S1054661817010151
- Torshin IYu, Rudakov KV. *Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values.* *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2017; 27 (2): 184–99. DOI: 10.1134/S1054661817020110
- Torshin IY. *Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics.* *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2013; 23 (2): 319–27. DOI: 10.1134/S1054661813020156
- Torshin IYu, Rudakov KV. *On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties.* *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2016; 26 (3): 483–96. DOI: 10.1134/S1054661816030202
- Torshin IYu, Rudakov KV. *On the Procedures of Generation of Numerical Features Over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables.* *Pattern Recognition and Image Analysis.* 2019; 29 (4): 654–67. DOI: 10.1134/S1054661819040175
- Maki KC, Yurko-Mauro K, Dicklin MR et al. *A new, microalgal DHA- and EPA-containing oil lowers triacylglycerols in adults with mild-to-moderate hypertriglyceridemia. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2014; 91 (4): 141–8. DOI: 10.1016/j.plefa.2014.07.012
- AbuMweis SS, Panchal SK, Jones PJH. *Triacylglycerol-Lowering Effect of Docosahexaenoic Acid Is Not Influenced by Single-Nucleotide Polymorphisms Involved in Lipid Metabolism in Humans.* *Lipids* 2018. DOI: 10.1002/lipd.12096
- Sparkes C, Gibson R, Sinclair A et al. *Effect of Low Dose Docosahexaenoic Acid-Rich Fish Oil on Plasma Lipids and Lipoproteins in Pre-Menopausal Women: A Dose-Response Randomized Placebo-Controlled Trial.* *Nutrients* 2018; 10 (10). DOI: 10.3390/nu10101460
- Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Mikhailidis DP et al. *Effect of omega-3 supplements on plasma apolipoprotein C-III concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* *Ann Med* 2018; 1–11. DOI: 10.1080/07853890.2018.1511919
- Lopez-Huertas E. *The effect of EPA and DHA on metabolic syndrome patients: a systematic review of randomised controlled trials.* *Br J Nutr* 2012; 107 (Suppl. 2): S185–94. DOI: 10.1017/S0007114512001572
- Vericel E, Colas R, Calzada C et al. *Moderate oral supplementation with docosahexaenoic acid improves platelet function and oxidative stress in type 2 diabetic patients.* *Thromb Haemost* 2015; 114 (2): 289–96. DOI: 10.1160/TH14-12-1003
- Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Микронутриенты и репродуктивное здоровье.* Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Micronutrients and reproductive health. Guide.* Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
- Torshin I.Yu., Gromova O.A., Kobalava Zh.D. *О репрессиях w-3 полиненасыщенных жирных кислот адептами доказательной медицины.* ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019; 12 (2): 91–114. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114 [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Kobalava Zh.D. *Concerning the “repression” of w-3 polyunsaturated fatty acids by adepts of evidencebased medicine.* FАРМАКОЭКОНОМИКА. Modern pharmacoeconomic and pharmacoepidemiology. 2019; 12 (2): 91–114. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114 (in Russian).]
- Borges MC, Schmidt AF, Jefferis B et al. *Circulating Fatty Acids and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: Individual Participant Data Meta-Analysis in Up to 16 126 Participants.* *J Am Heart Assoc* 2020; 9 (5): e013131. DOI: 10.1161/JAHA.119.013131. PubMed PMID: 32114887.
- Marston NA, Giugliano RP, Im K et al. *Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials.* *Circulation* 2019; 140 (16): 1308–17. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998. PubMed PMID: 31530008; PMID: PMC6791781.
- Hodson L, Bhatia L, Scorletti E et al. *Docosahexaenoic acid enrichment in NAFLD is associated with improvements in hepatic metabolism and hepatic insulin sensitivity: a pilot study.* *Eur J Clin Nutr* 2017; 71 (8): 973–9. DOI: 10.1038/ejcn.2017.9
- Wang F, Wang Y, Zhu Y et al. *Treatment for 6 months with fish oil-derived n-3 polyunsaturated fatty acids has neutral effects on glycemic control but improves dyslipidemia in type 2 diabetic patients with abdominal obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* *Eur J Nutr* 2017; 56 (7): 2415–22. DOI: 10.1007/s00394-016-1352-4. PubMed PMID 27913872.
- Jacobo-Cejudo MG, Valdés-Ramos R, Guadarrama-López AL et al. *Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Metabolic and Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes Mellitus Patients.* *Nutrients* 2017; 9 (6): 573. DOI: 10.3390/nu9060573. PubMed PMID 28587203.
- Cruz-Hernandez C, Destaillets F, Thakkar SK et al. *Monoacylglycerol-enriched oil increases EPA/DHA delivery to circulatory system in humans with induced lipid malabsorption conditions.* *J Lipid Res* 2016; 57 (12): 2208–16. DOI: 10.1194/jlr.P070144

27. Becic T, Studenik C. Effects of Omega-3 Supplementation on Adipocytokines in Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Metab J* 2018; 42 (2): 101–16. DOI: 10.4093/dmj.2018.42.2.101. PubMed PMID: 29676540; PMCID: PMC5911513.
28. Chinnery HR, Naranjo Golborne C, Downie LE. Omega-3 supplementation is neuroprotective to corneal nerves in dry eye disease: a pilot study. *Ophthalmic Physiol Opt* 2017; 37 (4): 473–81. DOI: 10.1111/opo.12365. PubMed PMID 28295445.
29. Bozzatello P, Brignolo E, De Grandi E, Bellino S. Supplementation with Omega-3 Fatty Acids in Psychiatric Disorders: A Review of Literature Data. *J Clin Med* 2016; 5 (8). DOI: 10.3390/jcm5080067
30. Su KP, Huang SY, Chiu CC, Shen WW. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13 (4): 267–71
31. Zhang MM, Zou Y, Li SM et al. The efficacy and safety of omega-3 fatty acids on depressive symptoms in perinatal women: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Transl Psychiatry* 2020; 10 (1): 193. DOI: 10.1038/s41398-020-00886-3. PubMed PMID: 32555188; PMCID: PMC7299975.
32. Harris MA, Reece MS, McGregor JA 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; 123078. DOI: 10.1155/2015/123078
33. Prado EL, Ashorn U, Phuka J et al. Associations of maternal nutrition during pregnancy and post-partum with maternal cognition and caregiving. *Matern Child Nutr* 2018; 14 (2): e12546. DOI: 10.1111/mcn.12546. PubMed PMID 29098783.
34. Arvizu M, Afeiche MC, Hansen S et al. Fat intake during pregnancy and risk of preeclampsia: a prospective cohort study in Denmark. *Eur J Clin Nutr* 2019; 73 (7). DOI: 10.1038/s41430-018-0290-z
35. Bakouei F, Delavar MA, Mashayekh-Amiri S et al. Efficacy of n-3 fatty acids supplementation on the prevention of pregnancy induced- hypertension or preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2020; 59 (1): 8–15. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.11.002. PubMed PMID: 32039806.
36. Stoutjesdijk E, Schaafsma A, Dijk-Brouwer DAJ, Muskiet FAJ. Fish oil supplemental dose needed to reach 1g% DHA+EPA in mature milk. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2018; 128: 53–61. DOI: 10.1016/j.plefa.2017.11.003
37. Deng J, Li X, Ding Z, Wu Y et al. Effect of DHA supplements during pregnancy on the concentration of PUFA in breast milk of Chinese lactating mothers. *J Perinat Med* 2017; 45 (4): 437–41. DOI: 10.1515/jpm-2015-0438
38. Gustafson KM, Carlson SE, Colombo J et al. Effects of docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy on fetal heart rate and variability: a randomized clinical trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013; 88 (5): 331–8. DOI: 10.1016/j.plefa.2013.01.009
39. Granot E, Jakobovich E, Rabinowitz R et al. DHA supplementation during pregnancy and lactation affects infants' cellular but not humoral immune response. *Mediators Inflamm* 2011; 493925. DOI: 10.1155/2011/493925
40. Ramakrishnan U, Stein AD, Parra-Cabrera S et al. Effects of docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy on gestational age and size at birth: randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Mexico. *Food Nutr Bull* 2010; 31 (Suppl. 2): S108–16. DOI: 10.1177/15648265100312S203
41. Mulder KA, King DJ, Innis SM. Omega-3 fatty acid deficiency in infants before birth identified using a randomized trial of maternal DHA supplementation in pregnancy. *PLoS One* 2014; 9 (1): e83764. DOI: 10.1371/journal.pone.0083764
42. Shulkin M, Pimpin L, Bellinger D et al. N-3 Fatty Acid Supplementation in Mothers, Preterm Infants, and Term Infants and Childhood Psychomotor and Visual Development: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr* 2018; 148 (3): 409–18. DOI: 10.1093/jn/nxx031. PubMed PMID: 29546296; PMCID: PMC6251555.
43. Торшин И.Ю., Громова О.А., Зайчик Б.Ц., Ружицкий А.О. Комплексное исследование состава экстрактов жира рыб и количественные критерии для различения стандартизированных экстрактов омега-3-полиненасыщенных жирных кислот. *Кардиология*. 2020; 60 (5): 1–10. DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1053 [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Zaychik B.Ts., Ruzhitsky A.O. Comprehensive study of the composition of fish fat extracts and quantitative criteria for distinguishing standardized omega-3 polyunsaturated fatty acids extracts. *Kardiologiya*. 2020; 60 (5): 1–10. DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1053 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., науч. рук. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ РАН. E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X; Author ID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; WOS ID: J-4946-2017; SPIN-код: 6317-9833

Торшин Иван Юрьевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотр. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ РАН. ORCID: 0000-0002-2659-7998; Scopus Author ID: 7003300274; Author ID: 54104; WOS ID: C-7683-2018; SPIN-код: 1375-1114

Гришина Татьяна Романовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии ФГОУ ВО ИвГМА. ORCID: 0000-0002-1665-1188; Author ID: 113019

Малиевская Светлана Ивановна – д-р мед. наук, проф., проректор по научной работе ФГБОУ ВО СГМУ. ORCID: 0000-0003-2521-0824; eLIBRARY SPIN: 6257-4400

Olga A. Gromova – D. Sci. (Med.), Prof., Federal Research Center “Informatics and Management”. E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X; Author ID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; WOS ID: J-4946-2017; SPIN-код: 6317-9833

Ivan Iu. Torshin – Cand. Sci. (Chem.), Federal Research Center “Informatics and Management”. ORCID: 0000-0002-2659-7998; Scopus Author ID: 7003300274; Author ID: 54104; WOS ID: C-7683-2018; SPIN-код: 1375-1114

Tatiana R. Grishina – D. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical Academy. ORCID: 0000-0002-1665-1188; Author ID: 113019

Svetlana I. Maliavskaja – D. Sci. (Med.), Prof., Northern State Medical University. ORCID: 0000-0003-2521-0824; eLIBRARY SPIN: 6257-4400

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.10.2020

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-3

Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в качестве прегравидарной подготовки

И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение влияния дотации омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) на баланс жирных кислот (ЖК) у пациенток, планирующих беременность.

Материал и методы: в исследование вошли 42 женщины репродуктивного периода, планирующие беременность в ближайшее время. Основную группу составили 24 пациентки, которые в качестве прегравидарной подготовки принимали препарат, содержащий омега-3 ПНЖК 585 мг. В контрольную группу вошли 18 пациенток, которые принимали препараты, содержащие фолиевую кислоту 400 мкг в суточной дозировке, йод 200 мкг, витамин D 2 тыс. ЕД. Период наблюдения за пациентками и контроль за результатами лабораторных показателей на фоне проводимого лечения составил 3 мес., далее в течение года наблюдение по результатам реализации детородной функции.

Результаты исследования: на фоне проводимой терапии оказалось, что прием омега-3 ПНЖК приводит не столько к увеличению уровня ЖК, сколько к нормализации этих показателей, что не требует постоянного контроля за уровнем ЖК и не ограничивает сроки применения. Кроме того, при назначении омега-3 ПНЖК может снизиться частота самопроизвольных прерываний беременности (отношение шансов 2,6, 95% доверительный интервал 1,2–14,7), однако данное утверждение требует дальнейшего изучения и подтверждения на большем числе пациенток.

Заключение: дополнительное назначение омега-3 ПНЖК в качестве прегравидарной подготовки оказывает положительное влияние. При этом перед назначением не требуется рутинного определения уровня ЖК и проведения контроля за их уровнем на фоне приема. Поступление в организм омега-3 ПНЖК во время беременности и в ранний неонатальный период важно для последующего нормального функционирования организма ребенка.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: прегравидарная подготовка, невынашивание беременности, полиненасыщенные жирные кислоты, омега-3 ПНЖК, жирные кислоты, эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, арахидоновая кислота, олеиновая кислота, нервоновая кислота, витамин Е, фолиевая кислота.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в качестве прегравидарной подготовки. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(3):233–240. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-3.

Omega-3 polyunsaturated fatty acids as a pregravidar preparation

I.Yu. Ilyina, Yu.E. Dobrokhotova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to study the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) supplement on the balance of fatty acids in female pregravidar preparation.

Patients and Methods: the study included 42 female patients of the reproductive age who were planning pregnancy in the nearest future. The main group consisted of 24 female patients who took a drug containing omega-3 PUFA 585 mg for the pregravidar preparation. The control group included 18 female patients who took drugs containing folic acid 400 μg in a daily dose, iodine 200 μg , vitamin D 2000 U. The follow-up period of female patients and results control of the laboratory parameters during the treatment was 3 months. Then, the follow-up was based on the results of the reproductive performance implementation in a year.

Results: during the therapy, omega-3 PUFA intake led to a slight increase of the fatty acids (FA) content, i.e., to the normalization of this indicator, which didn't require constant control of the FA level and did not limit the time of use. Besides, when omega-3 PUFA was prescribed, the frequency of inevitable miscarriage might decrease (OR 2.6, 95% CI 1.2–14.7), however, this statement requires further study and confirmation in a larger number of female patients.

Conclusion: the additional prescription of omega-3 PUFA for the pregravidar preparation has a positive effect. At the same time, routine determination of the fatty acids level and its control during the intake is not required before the prescription. The intake of omega-3 PUFA during pregnancy and in the early neonatal period is important for the subsequent normal functioning of the child's body.

KEYWORDS: pregravidar preparation, miscarriage, polyunsaturated fatty acids, omega-3 PUFA, fatty acids, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, arachidonic acid, oleic acid, nervonic acid, vitamin E, folic acid.

FOR CITATION: Ilyina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E. omega-3 polyunsaturated fatty acids as a pregravidar preparation. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(3):233–240 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-3.

ВВЕДЕНИЕ

Преграavidарная подготовка — важнейший этап планирования беременности, который включает в себя ряд диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на подготовку организма к зачатию, вынашиванию и рождению здорового ребенка. Преграavidарная подготовка способствует снижению риска развития различных осложнений во время беременности и родов. То есть основная цель преграavidарной подготовки состоит в том, чтобы к моменту наступления беременности у супружеской пары их физическое здоровье приближалось к максимально оптимальному [1, 2].

Преграavidарная подготовка важна в связи с тем, что здоровье ребенка начинает формироваться во внутриутробном периоде и во многом определяется здоровьем родителей и особенностями течения беременности. Поэтому очень важно провести консультирование женщин, планирующих беременность, до момента зачатия, на преграavidарном этапе, с целью снижения риска развития различных осложнений [3].

Спорадическая потеря беременности определяется как потеря беременности, возникающая случайным образом. Отсутствие реабилитации и преграavidарной подготовки приводит в 50% случаев к повторным потерям беременности, а в 27,4% наблюдений отмечается 3 и более эпизода невынашивания [2, 4, 5]. Поэтому в данном случае также крайне важно на преграavidарном этапе провести диагностику и устранить причины, которые могут привести к неудачам в ведении беременности и родов.

Проблема невынашивания беременности остается одной из самых важных и актуальных проблем современного акушерства, которая, несмотря на достижения в диагностике, профилактике и лечении данной патологии, не имеет тенденции к снижению [6, 7]. Известно, что имплантация и последующее развитие эмбриона определяются особенностями эндометрия, наличием иммунокомпетентных клеток, определенных параметров гомеостаза, сосудистым фактором, состоянием свертываемости крови. Поэтому важным этапом преграavidарной подготовки является восстановление морфофункционального потенциала ткани и устранение последствий вторичных повреждений: коррекция метаболических нарушений и последствий ацидоза, восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия. В этой связи, по мнению некоторых авторов, в комплексную терапию необходимо включение антиагрегантов, метаболической терапии с включением витаминов, активных форм фолатов, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), а также системной энзимотерапии [6].

Во многих работах представлена корреляция между дефицитом микронутриентов и возможными негативными исходами беременности. Немаловажную роль играют факторы внешней среды, генетически обусловленные аномалии метаболизма витаминов, различные сопутствующие соматические заболевания, применение некоторых лекарственных препаратов. Но нельзя забывать и о том, что особое место в развитии микронутриентной недостаточности занимает неадекватное по количеству и качеству питание [8–10].

Необходимость дотаций фолиевой кислоты, йода, витамина D во время преграavidарной подготовки на сегодняшний день убедительно доказана, что нашло

отражение в клинических рекомендациях, регламентирующих работу врача¹. Что касается вопросов о необходимости дополнительного назначения других микронутриентов при планировании и во время беременности (селен, цинк, витамин E, омега-3 ПНЖК), то в литературе имеются противоречивые данные, которые и по сей день вызывают дискуссии.

Цель исследования: изучение влияния дотации омега-3 ПНЖК на баланс жирных кислот (ЖК) у пациенток, планирующих беременность.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено обследование 42 женщин репродуктивного периода, планирующих беременность в ближайшие несколько месяцев, которые обратились за консультацией к гинекологу для обследования и подготовки к беременности. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Участницы подписывали информированное согласие.

В 1-ю (основную) группу вошли 24 (57,1%) пациентки, которые в качестве преграavidарной подготовки принимали препарат Гравида, который является биологически активной добавкой к пище и предназначен для женщин, планирующих беременность, а также для приема во время беременности и лактации. В состав препарата входит (суточная доза): коэнзим Q10 30 мг, цинк 12 мг, селен 75 мкг, витамин B₆ 2 мг, фолиевая кислота 400 мкг, витамин E 15 мг, омега-3 ПНЖК 585 мг, а также дополнительно препарат йода (200 мкг). Пациентки 1-й группы не получали витамин D в связи с тем, что по результатам анализа крови он был в пределах нормы и они отказались от его дополнительного приема.

Во 2-ю (контрольную) группу вошли 18 (42,9%) пациенток, которые принимали препараты, содержащие фолиевую кислоту (400 мкг), препарат йода (200 мкг), витамин D 2 тыс ЕД.

Набор пациенток в исследование осуществлялся согласно разработанным критериям включения: возраст от 25 до 37 лет, наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями не включения были: возраст пациенток моложе 25 лет и старше 37 лет, наличие сопутствующей патологии (заболевания со стороны свертывающей системы крови, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, онкологические заболевания органов малого таза); наличие воспалительного процесса в нижних отделах половой тракта.

После проведения необходимого рутинного обследования перед планированием беременности¹ и исключения заболеваний, требующих проведения дополнительных исследований и лечения, пациенткам были рекомендованы препараты в качестве преграavidарной подготовки. В начале исследования в качестве специального метода исследования определяли в крови уровни фолиевой кислоты и ЖК (линолевая, эйкозапентаеновая, докозагексаеновая, арахидоновая, олеиновая, эруковая, нервоновая, лауриновая, миристиновая, пальмитиновая, стеариновая, бегеновая, лигноцериновая кислоты). На фоне приема препаратов через 3 мес. повторно определяли те же показатели. Далее через 1 год оценивали реализацию репродуктивной функции: была ли за этот период времени спонтанная бере-

¹ Клинические рекомендации. Нормальная беременность, 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/288_1 (дата обращения: 30.06.2023).

менность, особенности ее течения, осложнения, особенности течения родов.

При проведении сравнительного анализа между группами использовали данные анамнеза, осмотра, результаты лабораторных исследований до включения в исследование и через 3 мес. на фоне проведения прегравидарной подготовки.

Исследование проводилось в медицинской клинике «Верте Медикал Клиник», анализы крови отправлялись в лабораторию «ДиаЛаб» (лицензия ЛО-77-01-0163360).

Обработку данных осуществляли с применением современных пакетов прикладных программ (StatTech v. 1.2.0, Statistica 13) математико-статистического анализа. Для математической обработки полученных данных использовали методы описательной статистики, с вычислением для каждого количественного параметра среднего значения (M), стандартного отклонения (m), минимального и максимального значения параметров. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) рассчитывали с помощью таблиц сопряженности. Отличия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выявления связи между изучаемыми показателями использовали корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (R), для оценки тесноты связи использовали шкалу Чеддока, где значение менее 0,3 — слабая корреляционная связь, от 0,3 до 0,5 — умеренная, от 0,5 до 0,7 — заметная, от 0,7 до 0,9 — высокая и более 0,9 — весьма высокая корреляционная связь.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток в разных группах был сопоставим: в основной группе он составил $32,8 \pm 3,5$ года (от 25 до 37 лет), во 2-й группе — $30,8 \pm 3,2$ года (от 25 до 36 лет). При сборе анамнеза оказалось, что особенности менструальной, детородной функций по частоте встречаемости гинекологических заболеваний были сопоставимы в обеих группах. В анамнезе в 1-й группе роды были у 3 (12,5%) пациенток, во 2-й группе — у 2 (11,1%). Неразвивающаяся беременность на малом сроке беременности в 1-й группе была у 4 (16,7%) пациенток, во 2-й группе — у 1 (5,5%) пациентки. При анализе частоты встречаемости экстрагенитальной патологии существенных различий не установлено.

При обследовании пациенток в начале данного исследования уровни ЖК и фолиевой кислоты были сопоставимы, полученные результаты представлены в таблице.

Надо отметить, что средние значения ЖК были в пределах нормативных, за исключением уровня стеариновой кислоты. У 10 пациенток (у 6 из 1-й группы и 4 из 2-й группы) значения были выше 1170 мкмоль/л, максимальный уровень достигал 1982,2 мкмоль/л. У 2 пациенток уровень стеариновой кислоты был ниже нормы и равнялся 467–578,3 мкмоль/л.

В ходе исследования с помощью корреляционного анализа обнаружили заметную обратную связь ($r = -0,56$) между возрастом и уровнем лауриновой кислоты (т. е. при увеличении возраста на 1 год ожидается уменьшение уровня лауриновой кислоты на 0,95 мкмоль/л), а уровень стеариновой кислоты, наоборот, увеличивается с возрастом. Так была обнаружена прямая заметная связь ($r = 0,54$).

Во всех остальных случаях достоверной корреляции обнаружено не было, что указывает на то, что дефицит ПНЖК зависит не от возрастных изменений, а, скорее всего, связан с образом жизни, пищевым поведением.

Анализ полученных результатов показал, что на фоне приема препарата, содержащего омега-3 ПНЖК, отмечается повышение уровня ЖК, даже тех, которые относятся к другому классу. Уровень стеариновой кислоты, который выходил за пределы референсных значений в начале исследования, на фоне приема препарата, содержащего омега-3 ПНЖК, нормализовался. У пациенток контрольной группы отмечается в основном отсутствие изменений уровней ЖК (см. таблицу).

Оказалось, что у пациенток 1-й группы, у которых отмечалось повышение уровня ЖК, только в отношении олеиновой кислоты была обнаружена весьма высокая прямая корреляция ($r = 0,94$, $p = 0,017$). Все остальные показатели повышались в пределах нормативных значений без какой-либо заметной корреляции.

До начала исследования было обнаружено, что у 16 (38,1%) пациенток уровни некоторых ЖК выходили за пределы референсных значений: у 10 пациенток 1-й группы (41,7%) и у 6 (33,3%) женщин 2-й группы, причем показатели были как ниже, так и выше нормы. В ходе исследования значения ЖК во 2-й группе практически не изменились. А в 1-й группе уровни ЖК нормализовались на фоне проводимой терапии и только у 2 (8,3%) пациенток выходили за пределы нормы. То есть при приеме омега-3 ПНЖК ожидаемо, что уровень ЖК нормализуется в 33,4% случаев.

Можно сделать вывод, что прием омега-3 ПНЖК приводит не столько к увеличению уровня ЖК, сколько к нормализации этих показателей, что не требует постоянного контроля за уровнем ЖК и не ограничивает сроки применения.

При сборе репродуктивного анамнеза у пациенток через 1 год установили, что в 1-й группе в течение данного времени спонтанно забеременели и родили 18 (75%) пациенток, у 1 (4,2%) пациентки из их числа были преждевременные роды в сроке 35 нед. 4 дня, у 1 (4,2%) пациентки произошел самопроизвольный выкидыш на малом сроке беременности, 2 (8,3%) женщины на момент сбора анамнеза оказались беременными, у 3 (12,5%) пациенток беременность не наступила. Во 2-й группе в течение данного времени роды были у 13 (72,2%) женщин, у 1 (5,6%) пациентки из их числа также были преждевременные роды в сроке 33 нед. 2 дня, у 2 (11,1%) пациенток произошел самопроизвольный выкидыш на малом сроке беременности, 1 (5,6%) пациентка на момент сбора анамнеза оказалась беременной, у 2 (11,1%) женщин беременность не наступила. Обращает на себя внимание только риск самопроизвольного выкидыша у пациенток разных групп (ОШ 2,6, 95% ДИ 1,2–14,7), это означает, что вероятность невынашивания беременности в контрольной группе в 2,6 раза выше, чем в основной группе.

Основными питательными веществами для развития плода являются аминокислоты, глюкоза, липиды. Среди самых важных питательных веществ выделяют ЖК, которые активно участвуют в энергетических, метаболических и структурных процессах [10]. ЖК подразделяются на насыщенные, мононенасыщенные и полиненасыщенные. Молекулы ЖК состоят из цепочки атомов углерода с присоединенными к ним атомами водорода и кислорода. Когда молекула ЖК полностью покрыта («насыщена») атомами

Таблица. Результаты обследования пациенток до и после проводимого лечения
Table. Examination results of female patients before and after the treatment

Жирная кислота Fatty acid	Референсные показатели Reference parameters	До лечения Before treatment (n=42)	Через 3 мес. After 3 months	
			1-я группа Group 1 (n=24)	2-я группа Group 2 (n=18)
Линолевая кислота, мкмоль/л Linoleic acid, μmol/l	11,2–19,6	14,1±5,4	16,3±4,6	13,6±6,1
Эйкозапентаеновая кислота, мкмоль/л Eicosapentaenoic acid, μmol/l	0,1–0,9	0,4±0,2	0,6±0,2	0,5±0,2
Докозагексаеновая кислота, мкмоль/л Docosahexaenoic acid, μmol/l	0,2–1,4	0,6±0,3	0,9±0,2	0,7±0,4
Арахидоновая кислота, мкмоль/л Arachidonic acid, μmol/l	1,4–2,4	1,3±0,9	1,6±0,6	1,5±0,6
Олеиновая кислота, мкмоль/л / Oleic acid, μmol/l	650–3500	1113,8±351	1346,9±273	1246,2±254
Эруковая кислота, мкмоль/л / Erucic acid, μmol/l	4–13	6,0±1,7	7,1±1,2	7,2±1,1
Нервоновая кислота, мкмоль/л Nervonic acid, μmol/l	60–100	71,9±6,4	77,2±6,1	73,4±5,2
Лауриновая кислота, мкмоль/л / Lauric acid, μmol/l	6–90	23,4±19,1	28,2±15,2	21,7±12,4
Миристиновая кислота, мкмоль/л Myristic acid, μmol/l	30–450	277,5±182,2	325,5±170,9	301,8±153,7
Пальмитиновая кислота, мкмоль/л Palmitic acid, μmol/l	1480–3730	2670,7±634,8	3062,1±296	2438,2±423,2
Стеариновая кислота, мкмоль/л / Stearic acid, μmol/l	590–1170	1262,9±591,2	1164,1±299,2	1282,4±425,5
Бегеновая кислота, мкмоль/л / Behenic acid, μmol/l	0–96,3	31,9±12,6	36,6±14,2	32,4±9,3
Лигноцериновая кислота, мкмоль/л Lignoceric acid, μmol/l	0–91,4	16,4±5,6	17,2±6,2	18,2±4,9
Фолиевая кислота, нг/мл / Folic acid, ng/ml	3–20	13,7±6,2	27,7±5,4	26,2±6,6

водорода вдоль всей углеродной цепочки, она называется насыщенным жиром. Основными насыщенными ЖК в организме являются уксусная, пропионовая, масляная, валеариановая, капроновая, лауриновая, пальмитиновая, миристиновая и стеариновая [11–14].

Насыщенные ЖК негативно влияют на метаболизм липидов и могут повышать риск развития ишемической болезни сердца. Известно, что пальмитиновая, лауриновая, миристиновая кислоты ассоциированы с повышением уровня холестерина липопротеинов очень низкой плотности. Также известно, что избыток насыщенных ЖК связан с повышенной вероятностью развития онкологических заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта, молочной железы и простаты. Однако, несмотря на, казалось бы, негативное действие на организм, некоторые ЖК обладают протективным влиянием. Например, капроновая кислота обладает противовирусным свойством, а лауриновая кислота — противобактериальными свойствами. Учитывая различное действие насыщенных ЖК в организме, целесообразно проводить комплексную оценку этих соединений в крови [10–12].

Когда в молекуле жирной кислоты присутствует одна точка, ненасыщенная атомами водорода, ее называют мононенасыщенной жирной кислотой, когда имеется

несколько двойных связей между атомами углерода, ее называют полиненасыщенной жирной кислотой. Если первая двойная связь в молекуле находится на третьем углероде от метилового края, то это омега-3 ПНЖК. Если такая первая двойная связь в молекуле находится на шестом углероде от метилового края, это омега-6 ПНЖК [13, 14].

В многочисленных источниках литературы имеются сведения о положительном влиянии ПНЖК на зачатие, вынашивание беременности, течение родов. Установлено непосредственное участие ПНЖК в процессе оплодотворения, регуляции раннего эмбриогенеза, ангиогенеза [12, 15]. Докозагексаеновая кислота оказывает влияние на процесс плацентации посредством проангиогенного действия, а также на формирование нервной трубки в I триместре беременности [16]. Также известно, что эйкозапентаеновая кислота обладает антиапоптотическим эффектом и уменьшает проявления оксидативного стресса за счет влияния на уровень активных форм кислорода [15]. Кроме того, известно, что эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты положительно влияют и на организм матери: способствуют нормализации артериального давления, нормализуют липидный обмен, обладают профилактическим действием на развитие когнитивных расстройств, а также способствуют снижению частоты разви-

тия послеродовой депрессии [17, 18]. По данным многих исследователей, играют важную роль в развитии центральной нервной системы (ЦНС), оказывают положительное влияние на формирование зрительного аппарата, уменьшают риск преждевременных родов и снижают перинатальную смертность [8, 19, 20]. В 2018 г. были представлены результаты метаанализа Кокрейновского обзора по положительному влиянию омега-3 ПНЖК на сроки родоразрешения [20]. Представленные результаты продемонстрировали выраженное положительное влияние дотации омега-3 ПНЖК при беременности на новорожденных: снижение риска перинатальной смертности на 25%, госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных на 8% [8, 20]. Кроме того, имеются результаты исследования 2020 г., которые указывают на то, что использование омега-3 ПНЖК в качестве прегравидарной подготовки и во время беременности значительно снижает риск развития преэклампсии [21, 22].

Многие исследователи полагают, что нормальное эмбриональное развитие зависит от достаточного количества арахидоновой, эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот. Что интересно, немаловажную роль в данных процессах отводят витамину Е, который обладает антиоксидантным эффектом. Так как известно, что в условиях дефицита витамина Е истощаются запасы ПНЖК, то повышается синтез их метаболитов, который усугубляет течение оксидативного стресса [23]. Таким образом, данные, представленные исследователями, указывают на важную роль нарушений содержания витамина Е, эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот в патогенезе невынашивания беременности [23]. Также известно, что и другие микронутриенты оказывают взаимно потенцирующее действие. Так, дефицит фолатов тоже усугубляет дефицит омега-3 ПНЖК, и наоборот [24].

Следующие ЖК: пальмитиновая, стеариновая и олеиновая — являются основными ЖК, обнаруживаемыми в кровотоке плода и влияющими на полноценное его развитие. Пальмитиновая кислота — важный компонент мембранных, секреторных и транспортных липидов. Олеиновая кислота в сочетании с линолевой кислотой влияют на дифференцировку мышечных клеток, оказывая тем самым воздействие на формирование скелетной мускулатуры плода. Кроме того, олеиновая кислота в сочетании с некоторыми другими ЖК способствует минерализации костной ткани [10].

Арахидоновая кислота, которая относится к омега-6 ПНЖК, является достаточно сильным субстратом окисления и обладает выраженным провоспалительным свойством, что, как известно, может явиться ответом на внедрение инфекционного агента. Из нее образуются лейкотриены, принадлежащие к наиболее активным медиаторам воспаления. Повышение содержания омега-6 ПНЖК обеспечивает воспалительный компонент, оказывает влияние на агрегацию тромбоцитов, функционирование иммунной системы. Кроме того, известно, что арахидоновая и докозагексаеновая кислоты входят в состав серого вещества коры головного мозга человека и являются важнейшим субстратом для структурного и функционального развития нервной системы плода и новорожденного, оказывают влияние на транспорт ионов и нейромедиаторов [10, 12].

Надо отметить, что не все представители ПНЖК оказывают положительное влияние на организм. Например,

эруковая кислота — представитель омега-9 ПНЖК — наносит вред организму, являясь опасной и токсичной, так как ферментативная система человека неспособна переработать ее, а это значит, что эруковая кислота накапливается и может негативно влиять на развитие плода и новорожденного, на кровяную систему организма, способна приводить к развитию цирроза печени [25].

Еще одним представителем омега-9 является селеновая, или нервоновая, кислота, которая оказывает положительное влияние на организм и служит важным питательным веществом для роста и поддержания мозга. Известно, что она выделяется с грудным молоком, поэтому в источниках литературы можно встретить рекомендации по ее потреблению при грудном вскармливании с целью оказания нейропротективного влияния на мозг новорожденного. Известно, что недостаточный уровень нервоновой кислоты может указывать на возможные нарушения в развитии нервной системы в будущем у детей [26].

Для всех женщин в качестве прегравидарной подготовки желательно поступление ПНЖК в количестве 200–300 мг в сутки. Основная часть ПНЖК поступает в организм с рыбой и морепродуктами, в связи с этим потребление указанных продуктов в период планирования беременности необходимо увеличить или дополнительно назначить ПНЖК [1, 9].

Надо отметить, что беременным, которые курят, рекомендуется прием омега-3 ПНЖК, так как это снижает риск спонтанных преждевременных родов и рождения маловесных детей [9, 27].

Омега-3 ПНЖК — класс ПНЖК, которые организм не синтезирует самостоятельно. По этой причине очень важно следить за достаточным поступлением омега-3 ПНЖК с пищей или в составе препаратов. Их регулярный прием способствует нормализации уровня холестерина и триглицеридов, тем самым значительно уменьшая риск развития атеросклероза, инфаркта и других сердечно-сосудистых заболеваний, они также необходимы для работы мозга и способствуют улучшению памяти, повышению концентрации внимания. Положительно влияют на систему свертывания крови [18].

Однако в рутинной практике беременной не рекомендовано назначать прием омега-3 ПНЖК в связи с тем, что, несмотря на результаты многочисленных исследований, нет достаточного количества убедительных данных в отношении снижения риска акушерских и перинатальных осложнений, таких как преэклампсия, преждевременные роды, задержка роста плода, гестационный сахарный диабет, послеродовая депрессия, нарушение нейрокогнитивного развития детей [28]. Поэтому этот вопрос требует дальнейшего изучения и проведения исследований. Кроме того, зная о многообразном влиянии на организм различных составляющих ЖК, необходимо определение концентрации основных насыщенных и мононенасыщенных ЖК для оценки их баланса в организме, а также диагностики, прогноза и лечения различных заболеваний, связанных с их дисбалансом.

Препарат Гравида был выбран нами для исследования также в связи с тем, что в его состав входят фолиевая кислота, витамин Е, которые, как известно, потенцируют действие ПНЖК [23, 24].

Кроме того, элементы, которые входят в состав данного препарата, также оказывают значительное влияние на организм. Так, цинк является важнейшим микроэле-

ментом организма, который принимает участие в регуляции экспрессии генов и метаболизме, катализируя более 100 ферментов, участвует в синтезе коллагена, стимулирует секрецию инсулина, активно участвует в иммунном ответе [1, 29].

Селен — микроэлемент, который участвует в многочисленных биохимических процессах организма. Селен проявляет антиоксидантные свойства, способствует повышению фертильности женщин, также способствует снижению риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [1, 29, 30].

Витамин В₆ — принимает участие в формировании нервной трубки плода. Прием витамина В₆ во время беременности предупреждает развитие преэклампсии.

Фолиевая кислота (витамин В₉) — водорастворимый витамин группы В, который участвует в синтезе нуклеиновых кислот, обмене белков, формировании клеток крови. Наблюдается выраженная связь между уровнем фолата, гомоцистеина и снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. На ранних сроках участвует в формировании нервной трубки [18].

Витамин Е относится к незаменимым витаминам, участвующим во многих процессах организма. Прием витамина Е важен для здоровья нервной, репродуктивной и иммунной систем [1, 29, 30].

Известно, что важную роль в адаптационных процессах при беременности играет липидный обмен, который обеспечивает организм достаточным количеством холестерина, необходимого для синтеза стероидных гормонов и регуляции уровня кальция. При декомпенсации на фоне дефицита наблюдается нарушение липидного обмена, которое может являться одним из ранних и ведущих симптомов развития нефропатии [11].

Обеспеченность плода ЖК зависит от насыщенности ими материнского организма, активности их транспорта через плаценту. Особенно важны ЖК для роста и развития плода. Так, нарушение плацентарного транспорта питательных веществ может привести к нарушениям внутриутробного развития плода [10]. Известно, что дополнительное назначение ПНЖК снижает риск преждевременных родов, увеличивает срок гестационного периода и массу тела ребенка, положительно влияет на плацентарный кровоток [10, 12].

Очевидно, что для нормального течения беременности и развития плода важно обеспечить на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности женщину омега-3 ПНЖК в достаточном количестве и в сбалансированном составе, учитывая, что омега-3 ПНЖК: являются важнейшими структурными компонентами серого вещества головного мозга и обеспечивают развитие интеллектуальных способностей новорожденного; необходимы для правильного развития и формирования зрительного анализатора; оказывают положительное влияние на течение беременности [10, 12, 18].

Учитывая результаты многочисленных исследований, мы рекомендуем назначение омега-3 ПНЖК пациенткам, планирующим беременность, принимая во внимание частоту встречаемости уровня ЖК вне пределов референсных значений — по данным нашего исследования, эта частота составила 38,1%. При этом необходимости в определении уровней ЖК перед назначением данной группы препаратов нет, так как их прием приводит к нормализации показателей и не способствует повышению уровней ЖК сверх пределов

нормативных значений даже при длительном применении, что было продемонстрировано в нашем исследовании. Так, при приеме омега-3 ПНЖК уровень ЖК нормализовался в 33,4% случаев.

Определяющим в назначении омега-3 ПНЖК является не возраст пациенток, с увеличением которого нередко отмечается дефицит тех или иных микронутриентов, что было показано в нашем исследовании, а пищевое поведение (ограничение приема с пищей ПНЖК), образ жизни (курение), сопутствующая патология (атеросклероз, артериальная гипертензия, гиперкоагуляционный синдром).

Кроме того, по нашим данным, назначение омега-3 ПНЖК может снизить частоту самопроизвольных прерываний беременности (ОШ 2,6), однако данное утверждение требует дальнейшего изучения и подтверждения на большем числе пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дополнительное назначение омега-3 ПНЖК в качестве прегравидарной подготовки имеет положительный эффект. При этом перед назначением не требуется рутинного определения уровня ЖК и контроля за их уровнем на фоне приема, так как даже при длительном их приеме отмечается нормализация показателей и отсутствие их повышения за пределы референсных значений. Учитывая, что ПНЖК положительно влияют на многие системы организма (репродуктивную, иммунную, кроветворную), кроме того, являются важнейшими компонентами фосфолипидов мембран не только ЦНС, но и других органов и тканей, мы рекомендуем в качестве прегравидарной подготовки назначение омега-3 ПНЖК, так как их достаточное поступление в организм во время беременности и в ранний неонатальный период принципиально важно для последующего нормального функционирования организма ребенка.

Литература / References

1. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. Под ред. Радзинского В.Е. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2016. [Preconception preparation: clinical protocol. Radzinsky V.E., ed. M.: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens; 2016 (in Russ.).]
2. Сафарова Г.А., Игитова М.Б., Гуревич Н.Л. и др. Эффективность прегравидарной подготовки женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности. Бюллетень медицинской науки. 2020;3(19):21–23. [Safarova G.A., Igitova M.B., Gurevich N.L. et al. The effectiveness of pregravidar preparation of women with a sporadic case of undeveloped pregnancy. Byulleten' meditsinskoj nauki. 2020;3(19):21–23 (in Russ.).]
3. Доброхотова Ю.Э., Джохадзе Л.С. Комплексная прегравидарная подготовка — реальный путь улучшения перинатальных исходов. Проблемы репродукции. 2019;25(6):38–43. DOI: 10.17116/repro20192506138. [Dobrohotova Yu.E., Dzhohadze L.S. Comprehensive pre-gravidar preparation is a real way to improve perinatal outcomes. Reproduction problems. 2019;25(6):38–43 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro20192506138.]
4. Яковчук Е.К., Сулима А.Н., Рыбалка А.Н. и др. Хронический эндометрит: современное состояние проблемы, основные аспекты патогенеза, влияние на репродуктивную функцию. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016;16(5):37–41. DOI: 10.17116/rosakush201616537-41. [Yakovchuk E.K., Sulima A.N., Rybalka A.N. et al. Chronic endometritis: state-of-the art, main aspects of pathogenesis, impact on reproductive function. Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa. 2016;16(5):37–41 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201616537-41.]
5. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R. et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF

- success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod.* 2015;30(2):323–330. DOI: 10.1093/humrep/deu292.
6. Мамадалиева Н.М., Мoshкалова Г.Н., Сапаралиева А.М. Современные аспекты прегравидарной подготовки при невынашивании беременности инфекционного генеза. *Репродуктивная медицина.* 2018;4(37):11–14.
- [Mamadaliyeva N.M., Moshkalova G.N., Saparaliyeva A.M. Modern aspects of pre-pregnancy preparation in case of miscarriage of pregnancy of infectious genesis. *Reproductive medicine.* 2018;4(37):11–14 (in Russ.).]
7. Папышева Е.И., Коноплянников А.Г., Караганова Е.Я. Значимость прегравидарной подготовки в повышении эффективности экстракорпорального оплодотворения. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2019;19(5):29–37. DOI: 10.17116/rosakush20191905129.
- [Papyshyeva E.I., Konoplyannikov A.G., Karaganova E.Ya. The importance of pręgravidar preparation in improving the efficiency of in vitro fertilization. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa.* 2019;19(5):29–37 (in Russ.).] DOI: 10.17116/rosakush20191905129.
8. Серов В.Н., Ярмолинская М.И. Микронутриенты в прегравидарной подготовке и при беременности: здоровье будущего поколения. *Доктор.ру.* 2022;21(1):65–69.
- [Serov V.N., Yarmolinskaya M.I. Micronutrients in pręgravidar preparation and during pregnancy: the health of the future generation. *Doctor.ru.* 2022;21(1):65–69 (in Russ.).]
9. Ших Е.В., Махова А.А., Еременко Н.Н., Гребенщикова Л.Ю. Полиненасыщенные жирные кислоты и селен как необходимые компоненты микронутриентной поддержки в период беременности. *PMЖ.* 2017;2:126–131.
- [Shikh Ye.V., Makhova A.A., Yeremenko N.N., Grebenshchikova L.Yu. Polyunsaturated fatty acids and selenium, as an essential component of micronutrient support during pregnancy. *RMJ.* 2017;2:126–131 (in Russ.).]
10. Ишутина Н.А. Взаимосвязь изменения омега-3 и омега-6 полиненасыщенных жирных кислот при беременности, осложненной герпес-вирусной инфекцией. *Фундаментальные исследования.* 2010;10:55–61.
- [Ishutina N.A. The relationship of changes in omega-3 and Omega-6 polyunsaturated fatty acids during pregnancy complicated by herpes virus infection. *Fundamental'nyye issledovaniya.* 2010;10:55–61 (in Russ.).]
11. Парашук Ю.С., Горбач Т.В., Гancheва Е.В., Мартынова С.Н. Липидный спектр сыворотки крови при пиелонефрите беременных. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация.* 2015;16(213):40–46.
- [Parashchuk Yu.S., Gorbach T.V., Gancheva E.V., Martynova S.N. Lipid spectrum of blood serum in pyelonephritis of pregnant women. *Nauchnyye vedomosti. Seriya Meditsina. Farmatsiya.* 2015;16(213):40–46 (in Russ.).]
12. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Дорофиевко Н.Н. Роль α -токоферола и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в невынашивании беременности ранних сроков при цитомегаловирусной инфекции. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2021;81:98–104. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-98-104.
- [Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N. The role of tocopherol and omega-3 polyunsaturated fatty acids in early pregnancy miscarriage in cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya.* 2021;81:98–104 (in Russ.).] DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-98-104.
13. Никонова А.А., Шишлянников С.М., Шишлянникова Т.А. и др. Определение свободных и этерифицированных жирных кислот в гидробионтах с различным содержанием полиненасыщенных кислот методом газожидкостной хроматографии. *Журнал аналитической химии.* 2020;75(10):907–920. DOI: 10.31857/S0044450220100102.
- [Nikonova A.A., Shishlyannikov S.M., Shishlyannikova T.A. et al. Determination of free and esterified fatty acids in hydrobionts with different content of polyunsaturated acids by gas-liquid chromatography. *Zhurnal analiticheskoy khimii.* 2020;75(10):907–920 (in Russ.).] DOI: 10.31857/S0044450220100102.
14. Королев А.А., Лопухова И.В., Никитенко Е.И. и др. Гигиеническая оценка поступления с рационом длинноцепочечных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. *Гигиена и санитария.* 2022;101(10):1223–1227. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-10-1223-1227.
- [Korolev A.A., Lopuhova I.V., Nikitenko E.I. et al. Hygienic assessment of intake of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids from the diet. *Hygiene and sanitation.* 2022;101(10):1223–1227 (in Russ.).] DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-10-1223-1227.
15. Pandya A.D., Das M.K., Sarcar A. et al. Tube formation in the first trimester placental trophoblast cells. Differential effects of angiogenic growth factors and fatty acid. *Cell Biol Int.* 2016;40(6):652–661. DOI: 10.1002/cbin.10601.
16. Johnsen G.M., Basak S., Weedon-Fekjcer M.S. et al. Docosahexaenoic acid stimulates tube formation in first trimester trophoblast cell. *HTR8/SVneo. Placenta.* 2011;32(9):626–632. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.06.009.
17. Калинин С.Ю., Соловьев Д.О., Аветисян Л.А. и др. Распространенность дефицита омега-3 жирных кислот в различных возрастных группах. *Вопросы диетологии.* 2018;8(1):11–16. DOI: 10.20953/2224-5448-2018-1-11-16.
- [Kalinchenko S.Yu., Solov'ev D.O., Avetisyan L.A. et al. Prevalence of omega-3 fatty acid deficiency in various age groups. *Nutrition.* 2018;8(1):11–16 (in Russ.).] DOI: 10.20953/2224-5448-2018-1-11-16.
18. Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н. Оценка значимости восполнения дефицита фолатов и полиненасыщенных жирных кислот во время беременности и лактации: данные доказательной медицины. *Эффективная фармакотерапия.* 2013;36:12–23.
- [Tapiľ'skaya N.I., Gajdukov S.N. Evaluation of the significance of folate and polyunsaturated fatty acids deficiency during pregnancy and lactation, in consideration of evidence-based medicine. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2013;36:12–23 (in Russ.).]
19. Hsu M.C., Tung C.Y., Chen H.E. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in prevention and treatment of maternal depression: Putative mechanism and recommendation. *J Affect Disord.* 2018;238:47–61 (in Russ.). DOI: 10.1016/j.jad.2018.05.018.
20. Middleton P., Gomersall J.C., Gould J.F. et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11):CD003402. DOI: 10.1002/14651858.CD003402.pub3.
21. Bakouei F., Delavar M.A., Mashayekh-Amiri S. et al. Efficacy of n-3 fatty acids supplementation on the prevention of pregnancy induced-hypertension or preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59(1):8–15. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.11.002.
22. Hansen S., Strøm M., Maslova E. et al. Fish oil supplementation during pregnancy and allergic respiratory disease in the adult offspring. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(1):104–111.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.02.042.
23. Lebold K.M., Kirkwood J.S., Taylor A.W. et al. Novel liquid chromatography-mass spectrometry method shows that vitamin E deficiency depletes arachidonic and docosahexaenoic acids in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Redox Biol.* 2013;2:105–113. DOI: 10.1016/j.redox.2013.12.007.
24. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. и др. Синергизм между фолатами и докозагексаеновой кислотой в рамках раздельного приема микронутриентов во время беременности. *Акушерство и гинекология.* 2018;7:12–19. DOI: 10.18565/aig.2018.7.12-19.
- [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. et al. Synergy between folates and docosahexaenoic acid in the framework of separate intake of micronutrients during pregnancy. *Obstetrics and gynecology.* 2018;7:12–19 (in Russ.).] DOI: 10.18565/aig.2018.7.12-19.
25. Глазырина А.А., Щербак М.Ю., Денисова С.Н. и др. Роль метаболизма полиненасыщенных жирных кислот у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014;59(2):48–53.
- [Glazyrina A.A., Shcherbakova M.Yu., Denisova S.N. et al. The role of polyunsaturated fatty acid metabolism in overweight and obese children and adolescents. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2014;59(2):48–53 (in Russ.).]
26. Ntoumani E., Strandvik B., Sabel K.G. Nervonic acid is much lower in donor milk than in milk from mothers delivering premature infants—of neglected importance? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2013;89(4):241–244. DOI: 10.1016/j.plefa.2013.06.005.
27. Kuper S.G., Abramovici A.R., Jauk V.C. et al. The effect of omega-3 supplementation on pregnancy outcomes by smoking status. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(4):476.e1–476.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.05.033.
28. Saccone G., Saccone I., Berghella V. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and fish oil supplementation during pregnancy: which evidence? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(15):2389–2397. DOI: 10.3109/14767058.2015.1086742.

29. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Маликова В.О., Чикишева А.А. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с дисплазией соединительной ткани. Гинекология. 2018;20(5):42–45. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.42-45.

[Ilyina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E., Malikova V.O., Chikisheva A.A. Features of pre-gravidar preparation in women with connective tissue dysplasia. Gynecology. 2018;20(5):42–45 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.42-45.

30. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Роль окислительного стресса в развитии гинекологических заболеваний. Акушерство и гинекология. 2021;2:150–157. DOI: 10.18565/aig.2021.2.150-156.

[Ilyina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E. The role of oxidative stress in the development of gynecological diseases. Obstetrics and gynecology. 2021;2:150–157 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/aig.2021.2.150-156.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ильина Ирина Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-8155-8775.

Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Контактная информация: Ильина Ирина Юрьевна, e-mail: iiliyina@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 17.07.2023.

Поступила после рецензирования 07.08.2023.

Принята в печать 28.08.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Irina Yu. Ilyina — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8155-8775.

Yuliya E. Dobrokhotova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Contact information: Irina Yu. Ilyina, e-mail.ru: iiliyina@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 17.07.2023.

Revised 07.08.2023.

Accepted 28.08.2023.

УДК 577.125.3:611-013.7/.8

DOI: 10.12737/article_5b985a4bcfb950.60653849

РОЛЬ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ЭМБРИОНАЛЬНОМ РАЗВИТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.А.Ишутина

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ

В обзоре приведены сведения о физиологической роли среднецепочечных насыщенных и ненасыщенных (миристиновая, пентадекановая) и длинноцепочечных (пальмитиновая, стеариновая, олеиновая) жирных кислот в эмбриональном развитии. Показано значение жирных кислот в образовании сурфактанта легких развивающегося плода. Приведены сведения о роли полиненасыщенных кислот ω -6 семейства арахидоновой и докозагексаеновой в структурном и функциональном развитии нервной системы, зрительного анализатора плода и новорожденного. Показано взаимообусловленное стимулирующее действие ненасыщенных олеиновой и линолевой жирных кислот на дифференцировку мышечных клеток, продемонстрирована роль олеиновой и кислот с 20 углеродными атомами в минерализации костной ткани, представлено значение олеиновой кислоты в регуляции плацентарного транспорта аминокислот через толл-подобные рецепторы 4 и клеточную сигнализацию. Вышеизложенное позволяет сделать заключение о необходимости дальнейшего изучения липидов как основных энергетических субстратов; источников пластического материала; структурных компонентов мембран эритроцитов, нервной ткани, зрительного анализатора, легочного сурфактанта, скелетной мускулатуры. Накопленные данные расширяют представления о роли липидов в метаболических процессах, что позволит перейти от фундаментально-поисковых работ к практическим аспектам применения данных веществ в акушерстве и перинатологии. В перспективе эти результаты могут быть использованы при интерпретации и прогнозировании изменений метаболических нарушений липидов при различных патологических состояниях во время беременности.

Ключевые слова: жирные кислоты, эмбриональное развитие.

SUMMARY

THE ROLE OF FATTY ACIDS IN EMBRYONIC DEVELOPMENT (REVIEW)

N.A.Ishutina

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

The review provides information on the physiological role of medium-chain saturated and unsaturated (myristic, pentadecanoic) and long-chain (palmitic,

stearic, oleic) fatty acids in embryonic development. The value of fatty acids in the formation of the lung surfactant of the developing fetus is shown. There is presented the information about the role of polyunsaturated acids of arachidonic and docosahexaenoic ω -6 family in the structural and functional development of the nervous system and the visual analyzer of the fetus and the newborn. The interdependent stimulating effect of unsaturated oleic and linoleic fatty acids on the differentiation of muscle cells is shown; the role of oleic and acids with 20 carbohydrate atoms in the mineralization of bone tissue is demonstrated; the value of oleic acid in the regulation of placental transport of amino acids through tol-like receptors 4 and cellular signaling is presented. The above mentioned factors allow drawing the conclusion about the need for further study of lipids as the main energy substrates, sources of plastic material, structural components of erythrocyte membranes, nerve tissue, visual analyzer, pulmonary surfactant and skeletal muscles. The accumulated data broadens the understanding of the role of lipids in metabolic processes, which will allow us to move from a fundamental research to practical aspects of the use of these substances in obstetrics and perinatology. In the long term, these results can be used to interpret and predict changes in metabolic disorders of lipids in various pathological conditions during pregnancy.

Key words: fatty acids, embryonic development.

Внутриутробное развитие является периодом в развитии человека, который оказывает влияние на всю последующую жизнь. Если внутриутробный период протекает без осложнений, то дети рождаются в срок и не склонны к риску развития различного рода заболеваний. Основное условие внутриутробного развития – адекватная поставка питательных веществ к плоду, транспортируемых из крови матери через плаценту. Плацентарный транспорт определяется многими факторами, такими как: здоровье матери, условия развития плода, транспортной эффективностью плаценты и рационом питания матери [8, 15].

Основными питательными веществами для развития плода являются аминокислоты, глюкоза и липиды [8]. Среди самих важных питательных веществ выделяют жирные кислоты, которые вовлекаются в энергетические, метаболические и структурные процессы. Обеспеченность плода жирными кислотами зависит от материнских запасов этих кислот, активности их транспорта через плаценту и от функции последней [21]. Нарушение плацентарного транспорта питательных веществ из крови матери в кровь пуповины изменяет

рост плода и может быть причиной задержки его внутриутробного развития [20].

Для каждого возрастного периода характерны свои особенности обмена липидов. Они обусловлены изменением функциональной значимости липидов в онтогенезе. Во внутриутробном периоде основными источниками энергии для плода, наряду с углеводами, являются липиды, поступающие трансплацентарно из крови матери. Поэтому во внутриутробном периоде липиды расходуются на энергетические нужды и используются как пластический материал, включаясь в растущие ткани.

К концу внутриутробного развития плод обладает значительными запасами жира, который отлагается, преимущественно, в клетках подкожно-жировой клетчатки: количество резервного жира у доношенного плода достигает 600-700 грамм. Интенсивное накопление жира в теле плода происходит в последнюю треть беременности. До 6 месяцев внутриутробной жизни жировой ткани у плода мало, она составляет менее 1% по отношению к весу тела. У недоношенного новорожденного, имеющего вес при рождении 1500 грамм, на жировую ткань приходится 3%, а при весе 2500 грамм – 8%. У доношенных детей, вес которых при рождении составляет 3500 грамм, жир составляет 16% от веса тела. Значимость липидов в обеспечении организма энергетическим и пластическим материалом тем выше, чем меньше возраст ребенка [3]. Следовательно, быстрое повышение жировых запасов у плода находится в тесной связи со значительным увеличением содержания липидов в крови матери в последнюю треть беременности, причем это касается всех фракций: нейтральных липидов (триглицеридов), неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), фосфолипидов и других липидов.

Жирные кислоты во многом определяют нормальный рост и развитие организма, функциональное состояние сосудистой и нервной систем, кожи и слизистых оболочек, стимулируют процессы неспецифического иммунитета, способствуют удалению бактерий из легких, необходимы для синтеза простагландинов, построения клеточных мембран, миелина. Недостаточное поступление незаменимых жирных кислот ведет к задержке роста и физического развития [3].

Роль жирных кислот в эмбриональном развитии может быть проанализирована на двух уровнях: клеточном и тканевом. На клеточном уровне жирные кислоты ответственны за надлежащее развитие и метаболизм клеточных мембран, а именно, поддержание текучести и проницаемости. Кроме того, жирные кислоты вовлекаются в энергетические процессы метаболизма белков и углеводов и регулирование экспрессии гена. Помимо этого, жирные кислоты являются предшественниками простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов [15]. На уровне ткани жирные кислоты ответственны за развитие сетчатки, нервной ткани головного мозга, что в последующем отражается на интеллектуальных способностях детей [16].

Физиологическая роль среднецепочечных насыщенных (миристиновая, пентадекановая) и длинноцепочечных (пальмитиновая, стеариновая) жирных кислот связывается, главным образом, с митохондриальным процессом выработки энергии, который особенно важен для развивающегося плода и новорожденного ребенка, у которых ферментные системы не эффективны, а спрос на энергию очень высок. Обладая большой скоростью обмена (период полураспада 2 мин) жирные кислоты являются основной формой транспорта энергии из жировой ткани к тканям-потребителям. Все ткани, за исключением мозга, периферической нервной системы и эритроцитов, потребляют жирные кислоты.

Пальмитиновая, стеариновая и олеиновая – три основных жирных кислоты кровотока плода, которые расходуются как энергетический субстрат и как пластический материал для строительства клеток. Они обеспечивают рост и развитие плода. Причем, это кислоты, которые синтезируются в организме плода.

Олеиновая кислота в тандеме с линолевой, оказывают стимулирующее действие на дифференцировку мышечных клеток, что особенно важно для формирования скелетной мускулатуры развивающегося плода [17]. В содружестве с кислотами, содержащими 20 атомов углерода, олеиновая кислота способствует минерализации костной ткани [4]. Помимо этого олеиновая кислота регулирует плацентарный транспорт аминокислот через Толл-подобные рецепторы 4 (TLR4) и клеточную сигнализацию, в сочетании с докозагексаеновой кислотой увеличивает перенос данных веществ [25, 26].

Пальмитиновая кислота является важным компонентом мембранных, секреторных и транспортных липидов, играет решающую роль в пальмитоилировании (ковалентное присоединение к белку остатка пальмитиновой кислоты) сигнальных молекул белка, служит важным компонентом тканевых липидов, поэтому дефицит, как и избыток данной кислоты вреден [19].

Для развивающегося плода исключительно важное значение приобретает синтез холестерина, фосфолипидов, в состав которых входят жирные кислоты, поскольку перечисленные соединения являются структурными компонентами клеточных мембран растущего организма, а также абсолютно необходимы для нормального развития и дифференцировки ткани мозга, синтеза желчи, миелина, созревания легочной ткани. Усиленный рост мозга у плода происходит в последние 3 месяца внутриутробной жизни и в первые 18 месяцев после рождения. Недостаточность незаменимых жирных кислот в этот период может вызывать повреждение ЦНС, поскольку для развивающегося мозга большое значение имеет включение в его липиды арахидоновой и, особенно, докозагексаеновой кислоты.

Осуществление нормального синтеза фосфатидилхолина во внутриутробном периоде чрезвычайно важно для развивающихся легких плода. Этот фосфолипид является основным компонентом сурфактанта, представляющего собой поверхностно-активную вы-

стилку легких (альвеол, альвеолярных ходов и бронхиол). Сурфактант способствует снижению поверхностного натяжения альвеолярной поверхности в момент выдоха, препятствуя спаданию альвеол, и увеличивает поверхностное натяжение во время вдоха, предохраняя альвеолы от чрезмерного натяжения. Таким образом, одна из функций сурфактанта – его антиателектатическое действие, что необходимо для расправления легких у новорожденного во время первого вдоха [3]. Жирные кислоты (пальмитолеиновая и олеиновая) являются неотъемлемыми компонентом фосфатидилхолина легочного сурфактанта развивающегося плода [14, 42]. Показана роль пальмитиновой кислоты в повышении поверхностной активности сурфактанта легких [9]. По соотношению содержания пальмитиновой и стеариновой жирных кислот судят о зрелости легких плода [33].

Доказано, что жирные кислоты (в частности, олеиновая), могут также непосредственно регулировать биосинтез фосфатидилхолина путем активации фермента холинфосфатцитидилтрансферазы, катализирующего скорость лимитирующей стадии его биосинтеза [30, 36]. При сниженном поступлении жирных кислот к развивающемуся плоду происходит нарушение синтеза и секреции альвеолоцитами фосфолипидов сурфактанта. Недостаточность образования сурфактанта может привести к возникновению синдрома дыхательных расстройств у новорожденного ребенка [3].

Недавние исследования показали, что среднецепочечные жирные кислоты играют важную роль в материнско-эмбриональном метаболизме. Исследование диет матерей, которые родили недоношенных детей (35-37 недель) или тех, кто родил в срок, но с низкой массой тела, выявили меньшее потребление среднецепочечных и короткоцепочечных жирных кислот, по сравнению с женщинами, которые родили здоровых новорожденных [6]. В тоже время грудное молоко женщин, которые родили недоношенных новорожденных или тех, которые родили в срок, но с низкой массой тела, содержало больше среднецепочечных жирных кислот, по сравнению с женщинами, которые родили здоровых детей [6]. Следовательно, существует отрицательная корреляция между количеством потребляемых среднецепочечных жирных кислот и их содержанием в грудном молоке.

Данные результаты исследования позволили ученым поднять вопрос о физиологической роли среднецепочечных жирных кислот в пренатальном и послеродовом развитии ребенка. Есть ли какие-либо отношения между материнско-эмбриональным метаболизмом коротко- и среднецепочечных кислот и кислотами ω -3 и ω -6? Используя модели животных, исследователи установили, что лауриновая кислота может оказывать влияние на метаболизм ω -3 жирных кислот [28]. При определенных условиях данная кислота может быть предшественником синтеза длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) ω -3 семейства.

Было замечено, что печень крыс способна к медлен-

ному преобразованию лауриновой кислоты в мононепредельную C12:1. Это может привести к преобразованию C12:1 в α -линоленовую с использованием Δ -6 десатуразы и Δ -5 десатуразы [27], особенно при чрезвычайных обстоятельствах, таких как нехватка ω -3 кислот в составе диеты. Данная функциональная особенность выявлена и у людей. Предполагают, что докозагексаеновая кислота формируется из лауриновой кислоты, что меняет проблемы в материнско-эмбриональном метаболизме и питании беременных женщин. Эти данные расширяют знания о физиологической роли среднецепочечных жирных кислот.

Исследования других ученых показали, что миристиновая кислота также оказывает влияние на метаболизм ω -3 и ω -6 жирных кислот и может активировать преобразование α -линоленовой кислоты в докозагексаеновую [27]. В культивированных гепатоцитах крыс, содержание миристиновой кислоты оказывало определенный эффект на активность Δ -6 десатуразы [35]. V.Rioux et al. показали, что добавление в диету крыс миристиновой и α -линоленовой кислот приводит к увеличению содержания эйкозапентаеновой кислоты в печени и плазме крови животных [35]. Подобные результаты были получены в исследовании в области рациона питания. Сравнение рациона питания с содержанием 0,6% миристиновой кислоты против 1,2% за 5 недель потребления увеличило уровни эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот в составе эфиров фосфолипидов, и уровень докозагексаеновой кислоты в составе эфиров холестерина плазмы крови животных [10].

Среднецепочечные жирные кислоты благоприятно влияют на метаболизм материнского жира, так как они быстро окисляются в печени и не аккумулируются в жировой ткани. Существует гипотеза, что жирные кислоты со средней длиной цепи оказывают подавляющий эффект на синтез белка апоВ и уменьшают секрецию липопротеидов очень низкой плотности гепатоцитами [13, 41].

Незаменимые жирные кислоты – линолевая, α -линоленовая и их производные арахидоновая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая – были идентифицированы как важные определяющие факторы эмбрионального роста и развития [19]. Если насыщенные и некоторые мононенасыщенные (например, олеиновая кислота) могут синтезироваться в организме развивающегося плода, то ПНЖК, особенно длинноцепочечные, плод получает только из организма матери. Жирные кислоты, не синтезируемые в организме, называют незаменимыми. К незаменимым ПНЖК относятся 18-атомные кислоты семейств ω -3 и ω -6: линолевая кислота с двумя двойными связями и α -линоленовая с тремя двойными связями. Согласно современным данным, линолевая и линоленовая кислоты сами по себе не играют особой роли в организме. 50-70% поступающих в организм данных кислот «сжигаются» для обеспечения энергетических потребностей организма в первые сутки после потребления [7]. Основная роль линолевой и линоленовой кислот в организме животных и человека состоит в

том, что они являются биохимическими предшественниками физиологически значимых длинноцепочечных ПНЖК с 20-22 атомами углерода [2].

Длинноцепочечные ПНЖК оказывают влияние на многие клеточные и физиологические процессы в перинатальном периоде, так как служат мембранными компонентами, предшественниками эйкозаноидов и активаторов ядерных рецепторов. Эти процессы включают рост нервных клеток и передачи сигналов, рост и дифференциацию адипоцитов, функцию регуляторных Т-клеток [11].

Арахидоновая и докозагексаеновая кислоты – доминирующие жирные кислоты в составе серого вещества коры головного мозга человека, являющиеся важнейшими субстратами для структурного и функционального развития нервной системы плода и новорожденного. Они оказывают влияние на такие физические свойства мембран нейронов, как текучесть, проницаемость, а также необходимы для транспорта ионов и нейромедиаторов [5, 24, 31]. Докозагексаеновая кислота участвует в экспрессии генов. Она селективно включается в мембраны фосфолипидов головного мозга и сетчатки плода в 10 раз быстрее, чем линолевая, α -линоленовая. Арахидоновая кислота в основном используется в послеродовом периоде жизни [29].

Роль длинноцепочечных ПНЖК особенно велика во внутриутробном периоде и на ранних этапах развития ребенка, когда производные эйкозаноидов – нейротрансмиттеры осуществляют важнейшую функцию в качестве стимуляторов нейро- и синаптогенеза, а также миграции нейронов, оказывая влияние на развитие головного мозга и зрительного анализатора [1].

Жирно-кислотный состав фосфолипидов клеток разных органов и тканей существенно отличается. Как правило, чем сложнее функция органа, тем больше длинноцепочечных ПНЖК содержится в клетках тканей, составляющих данный орган. Например, в клетках серого вещества коры головного мозга человека содержится, по разным данным, от 13 до 25% докозагексаеновой кислоты и от 9 до 14% арахидоновой кислоты. В фоторецепторах сетчатки содержание докозагексаеновой кислоты составляет от 20 до 59% от общего количества жирных кислот, это наивысшее значение для человеческого тела, так как высокая фоточувствительность должна сочетаться с высокой текучестью мембран [1, 2]. Соответственно, в печени и жировой ткани содержание длинноцепочечных ПНЖК значительно ниже. В печени на долю кислот ω -3 семейства приходится не более 5%, а кислот ω -6 – 25%; в жировой ткани, соответственно, 3 и 10%. Таким образом, докозагексаеновая кислота является основной ПНЖК в клеточных мембранах сетчатки глаза (в фоторецепторах), а также в нервных клетках. Считается, что благодаря своей длинной цепи (22 атома углерода) и 6 двойным связям докозагексаеновая кислота имеет уникальную стереохимическую пространственную структуру: она почти закручена в спираль, и именно эта молекула в составе специализированных клеточных мембран обеспечивает наиболее эффективное восприятие све-

тового сигнала и проведение нервного импульса [37]. Важнейшая физико-биохимическая роль двух других – арахидоновой и эйкозапентаеновой кислот – состоит в том, что они являются биохимическими предшественниками синтеза эндогормонов – эйкозаноидов [37]. Во время III триместра гестации наблюдается интенсивный рост мозга плода, следовательно, этот период является критическим по обеспечению плода длинноцепочечными ПНЖК.

В одном экспериментальном исследовании установлено, что докозагексаеновая кислота способствует росту нейронов, тогда как арахидоновая ингибирует этот процесс [18]. Однако эксперименты на взрослых мышцах показали, что при высоком потреблении докозагексаеновой кислоты, без включения в рацион арахидоновой, снижаются их когнитивные способности [43]. Ученые полагают, что механизм данного явления связан с тем, что арахидоновая кислота оказывает положительное воздействие на гиппокамп, тем самым, повышая когнитивные способности [23].

G.M.Johnsen et al. [22] исследовали влияние ПНЖК (арахидоновой, эйкозапентаеновой, докозагексаеновой и олеиновой кислот) на образование нервной трубки из клеток трофобласта HTR8/SVneo на матрикеле, как условной мере ангиогенеза, а также влияние жирных кислот на экспрессию генов, вовлеченных в ангиогенез (сосудистый эндотелиальный фактор (VEGF) и ангиопоэтинподобный белок 4) и липидный обмен в этих клетках. Докозагексаеновая, олеиновая и эйкозапентаеновая кислоты способствовали образованию нервной трубки на 583, 243 и 70%, соответственно, по сравнению с контролем. Кроме того докозагексаеновая кислота стимулировала пролиферацию клеток на 150%. При этом только докозагексаеновая кислота способствовала повышению уровня экспрессии VEGF, тогда как остальные ПНЖК стимулировали экспрессию ангиопоэтинподобного белка. Данное исследование продемонстрировало, что докозагексаеновая кислота может оказывать влияние на процесс плацентации посредством проангиогенного действия, а также стимулирует формирование нервной трубки в I триместре гестации [22].

Поскольку ПНЖК являются важнейшими компонентами фосфолипидов мембран не только ЦНС, но и других органов и тканей, потенциальные преимущества добавки в рацион питания беременных данных кислот и их положительное влияние на исходы беременности широко исследованы.

Выполненное в США рандомизированное исследование S.M.Smuts et al. показало, что повышение потребления докозагексаеновой кислоты (133 мг в основной группе и 33 мг в группе сравнения) в течение III триместра беременности (с 24 по 28 нед. гестации на момент включения в исследование) способствовало увеличению продолжительности беременности на $6\pm 2,3$ дня, с одновременным увеличением массы тела, роста и окружности головы плода [39]. Кроме того докозагексаеновая кислота предотвращает преждевременные роды ранее 34 недель при беременности высокого риска [40]. Это объясняется влиянием высо-

ких концентраций кислот ω -3 семейства на синтез простагландинов, участвующих в инициации родов. Установлено, что ω -3 ПНЖК модулируют иммунную систему плода и, таким образом, уменьшают риск развития поздней атипии [34]. Было показано, что уровень длинноцепочечных ПНЖК в крови беременных коррелирует с иммунным фенотипом детей из-за способности влиять на баланс Т-хелперов 1 и 2 типа. В частности, арахидоновая кислота усиливает воспалительный процесс, в то время как докозагексаеновая кислота уменьшает синтез провоспалительных цитокинов. Следовательно, добавка докозагексаеновой кислоты в пищу беременным может играть потенциальную роль в предотвращении у детей аллергии [12].

ω -3 ПНЖК имеют большее влияние на надлежащее развитие новорожденного, особенно в ситуациях большого пищевого риска, как беременность в подростковой возрастной группе и преждевременные роды [32]. При недостаточном поступлении их с пищей развиваются симптомы дефицита, проявления которых могут варьировать от задержки роста до выраженных неврологических нарушений.

Оптимальное содержание и соотношение ПНЖК обеспечивает правильное физическое развитие ребенка, а также структур головного мозга. Экспериментальные исследования показали, что дефицит ω -3 кислот вызывает уменьшение размеров нейронов и ветвления дендритов. Учитывая главную роль докозагексаеновой кислоты в функциях головного мозга и зрительного анализатора можно полагать, что недостаточное содержание докозагексаеновой кислоты в крови матери и нарушенный плацентарный транспорт может сказаться на умственных способностях детей. Это было доказано при изучении влияния потребления ω -3 ПНЖК во время беременности и период лактации на деятельность головного мозга. Было показано, что добавка в рацион питания беременных ω -3 кислот имеет много благоприятных эффектов: увеличение остроты зрения, снижение гиперактивности и повышение когнитивных функций и внимания у детей [38]. Докозагексаеновая кислота – главный структурный компонент оболочки нервных клеток, который обеспечивает проведение нервного импульса от органов и тканей к головному мозгу и обратно. Она поддерживает нервную систему на протяжении всей жизни. Особенно важно в период с 20 недели беременности, когда закладывается нервная трубка и активно развивается головной мозг плода.

Таким образом, обобщая выше изложенное, можно говорить о разнообразной физиологической роли коротко-, средне- и длинноцепочечных НЖК и ННЖК в формировании развивающегося плода. Жирные кислоты – основные носители энергии или энергетические субстраты (энергия, получаемая при окислении жирных кислот расходуется на обеспечение жизнедеятельности организма, включая работу нервной системы, мышц и репродуктивных органов); источники пластического материала, необходимого для построения клеток; структурные компоненты биологических мембран (оказывают непосредственное влияние на текучесть

липидного бислоя, проницаемость мембран, формирование головного мозга, зрительного анализатора, легочного сурфактанта, скелетной мускулатуры, минерализацию костной ткани).

Исходя из основополагающей роли жирных кислот в формировании развивающегося плода можно утверждать, что их достаточное поступление в организм во время беременности и в ранний неонатальный период принципиально важно для последующего функционирования организма ребенка. Избыток или недостаток определенных жирных кислот может привести к неблагоприятным последствиям для плода и новорожденного ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровик Т.Э., Грибакин С.Г., Скворцова В.А., Семенова Н.Н., Степанова Т.Н., Звонкова Н.Г. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты и их роль в детском питании. Обзор литературы // Вопросы современной педиатрии. 2012. Т.11, №4. С.21–28. <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i4.355>
2. Гладышев М.И. Незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты и их пищевые источники для человека // Journal of Siberian Federal University. Biology 4. 2012. №5. С.352–386. URL: <http://elib.sfu-kras.ru/handle/2311/9554>
3. Масловская А.А. Особенности липидного обмена у детей // Журнал Гродненского гос. мед. ун-та. 2010. № 2. С.12–15.
4. Abdallah D., Hamade E., Merhi R.A., Bassam B., Buchet R., Mebarek S. Fatty acid composition in matrix vesicles and in microvilli from femurs of chicken embryos revealed selective recruitment of fatty acids // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2014. Vol.446, №4. P.1161–1164. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.03.069
5. Agostoni C., Marangoni F., Lammardo A.M., Galli C., Giovannini M., Riva E. Long chain polyunsaturated fatty acids concentrations in human hindmilk are constant throughout 12 months of lactation // Adv. Exp. Med. Biol. 2001. Vol.501. P.157–161.
6. Bobinski R., Mikulska M. The ins and outs of maternal-fetal fatty acid metabolism // Acta Biochim. Pol. 2015. Vol.62, №3. P.499–507. doi: 10.18388/abp.2015_1067
7. Broadhurst E., Wang Y., Crawford M.A., Cunnane S.C., Parkington J.E., Schmidt W.F. Brain-specific lipids from marine, lacustrine, or terrestrial food resources: potential impact on early African Homo sapiens // Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol. 2002. Vol.131, №4. P.653–673.
8. Cetin I., Alvino G., Cardellicchio M. Long chain fatty acids and dietary fats in fetal nutrition // J. Physiol. 2009. Vol.587 (Pt 14). P.3441–3451. doi: 10.1113/jphysiol.2009.173062
9. Cockshutt A.M., Absolom D.R., Possmayer R. The role of palmitic acid in pulmonary surfactant: enhancement of surface activity and prevention of inhibition by blood proteins // Biochim. Biophys. Acta. 1991. Vol.1085, №2. P.248–256.
10. Dabadie H., Motta C., Peuchant E., LeRuyet P.,

- Mendy F. Variations in daily intakes of myristic acid and α -linolenic acids in sn-2 position modify lipid profile and red blood cell membrane fluidity // *Br. J. Nutr.* 2006. Vol.96, №2. P.283–289.
11. Demmelmair H., Koletzko B. Importance of fatty acids in the perinatal period // *World Rev. Nutr. Diet.* 2015. Vol.112. P.31–47.
12. Enke U., Jaudszus A., Schleussner E., Seyfarth L., Jahreis G., Kuhnt K. Fatty acid distribution of cord and maternal blood in human pregnancy: special focus on individual trans fatty acids and conjugated linoleic acids // *Lipids Health Dis.* 2011. Vol.10. P.247–252.
13. Geliebter A., Torbay N., Braco E.T., Hashim S.A., Van Itallie T.B. Overfeeding with medium-chain triglyceride diet results in diminished deposition of fat // *Am. J. Clin. Nutr.* 1983. Vol.37. P.1–4.
14. Gonzales L.W., Ballard P.L., Gonzales J. Glucocorticoid and cAMP increase fatty acid synthetase mRNA in human fetal lung explants // *Biochim. Biophys. Acta.* 1994. Vol.1215, №1-2. P.49–58.
15. Haggarty P. Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth: a review // *Placenta.* 2002. Vol.23, Suppl. A. P.28–38.
16. Helland I.B., Smith L., Saarem K., Saugstad O.D., Drevon C.A. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age // *Pediatrics.* 2003. Vol.111, №1. P.39–44.
17. Hurley M.S., Flux C., Salter A.M., Brameld J.M. Effect of fatty acids on skeletal muscle cell differentiation in vitro // *Br. J. Nutr.* 2006. Vol.95, №3. P.623–630.
18. Ikemoto A., Kobayashi T., Watanabe S., Okuyama H. Membrane fatty acids modification of PC12 cells by arachidonate or docosahexaenoate affect neurite outgrowth but not norepinephrine release // *Neurochem. Res.* 1997. Vol.22, №6. P.671–678.
19. Innis S.M. Fatty acids and early human development // *Early Hum. Dev.* 2007. Vol.83, №12. P.761–766.
20. Jansson T., Myatt L., Powell T.L. The role of trophoblast nutrient and ion transporters in the development of pregnancy complications and adult disease // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2009. Vol.7, №4. P.521–533.
21. Jensen C.L. Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol.83, №6(Suppl.). P.1452–1457.
22. Johnsen G.M., Basak S., Weedon-Fekjcer M.S., Staff A.C., Duttaroy A.K. Docosahexaenoic acid stimulates tube formation in first trimester trophoblast cell, HTR8/SVneo // *Placenta.* 2011. Vol.32, №9. P.626–632.
23. Kessler A., Yehuda S. Learning-induced changes in brain membrane cholesterol and fluidity: implication for brain aging // *Int. J. Neurosci.* 1985. Vol.28, №1-2. P.73–82.
24. Koletzko B., Agostoni C., Carlson S.E., Clandinin T., Hornstra G., Neuringer M., Uauy R., Yamashiro Y., Willatts P. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development // *Acta Paediatr.* 2001. Vol.90, №4. P.460–464.
25. Lager S., Gaccioli F., Ramirez V.I., Jones H.N., Jansson T., Powell T.L. Oleic acid stimulates system A amino acid transport in primary human trophoblast cells mediated by toll-like receptor 4 // *J. Lipid. Res.* 2013. Vol.54, №3. P.725–733.
26. Lager S., Jansson T., Powell T.L. Differential regulation of placental amino acid transport by saturated and unsaturated fatty acids // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2014. Vol.307, №8. P.738–744.
27. Legrand P., Catheline D., Rioux V., Durand G. Lauric acid is desaturated to 12:1n-3 by rat liver homogenates // *Lipids.* 2002. Vol.37, №6. P.569–572.
28. Legrand P., Rioux V. The complex and important cellular and metabolic functions of saturated fatty acids // *Lipids.* 2010. Vol.45, №10. P.941–946.
29. Makrides M., Smithers L.G., Gibson R.A. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in neurodevelopment and growth // *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program.* 2010. Vol.65. P.133–136.
30. Mallampalli R.K., Salome R.G., Hunninghake G.W. Lung CTP: choline-phosphate cytidylyltransferase: activation of cytosolic species by unsaturated fatty acid // *Am. J. Physiol.* 1993. Vol.265(2 Pt1). P.158–163.
31. McCann J.C., Ames B.N. Is docosahexaenoic acid, an ω -3 long-chain polyunsaturated fatty acid required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals // *Am. J. Clin. Nutr.* 2005. Vol.82, №2. P.281–295.
32. Oliveira O.R., Santana M.G., Santos F.S., Conceição F.D., Sardinha F.L., Veiga G.V., Tavares do Carmo M.G. Composition of fatty acids in the maternal and umbilical cord plasma of adolescent and adult mothers: relationship with anthropometric parameters of newborn // *Lipids Health Dis.* 2012. Vol.11. P.157–164.
33. Paterson C.E., Devis K.S., Beckman D.E., Rhoades R.A. Fatty acid synthesis in the fetal lung: relationship to surfactant lipids // *Biochim. Biophys. Acta.* 1986. Vol.878, №1. P.110–126.
34. Prescott SL, Barden AE, Mori TA, Dunstan JA. Maternal fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal leukotriene production by cord-blood-derived neutrophils // *Clin. Sci. (Lond).* 2007. Vol.113, №10. P.409–416.
35. Rioux V., Catheline D., Bouriel, Legrand P. Dietary myristic acid at physiologically relevant levels increases the tissue content of C20:5 n-3 and C20:3 n-6 in the rat // *Reprod. Nutr. Dev.* 2005. Vol.45, №10. P.599–612.
36. Rooney S.A. Fatty acid biosynthesis in developing fetal lung // *Am. J. Physiol.* 1989. Vol.257, №4 (Pt 1). P.195–201.
37. SanGiovanni J.P., Chew E.Y. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina // *Prog. Retin. Eye Res.* 2005. Vol.24, №1. P.87–138.
38. Smithers L.G., Gibson R.A., McPhee A., Makrides M. Effect of long-chain polyunsaturated supplementation of preterm infant on disease risk and neurodevelopment: a systematic review of randomized controlled trials // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol.87, №4. P.912–920.
39. Smuts C.M., Huang M., Mundy D., Plasse T., Major S., Carlson S.E. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of preg-

nancy // *Obstet. Gynecol.* 2003. Vol.101, №3. P.469–479.

40. Szajewska H, Horvath A, Koletzko B. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of women with low-risk pregnancies on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol.83, №6. P.1337–1344.

41. Tachibana S., Sato K., Cho Y., Chiba T., Schneider W.J., Akiba Y. Octanoate reduces very low-density lipoprotein secretion by decreasing the synthesis of apolipoprotein B in primary cultures of chicken hepatocytes // *Biochim. Biophys. Acta.* 2005. Vol.1737, №1. P.36–43.

42. Vadyanoy V., Bluestone G.L., Lonqmair K.J. Surface properties of two rabbit lung lamellar body preparations with markedly fatty acids profiles // *Biochim. Biophys. Acta.* 1990. Vol.1047, №3. P.284–289.

43. Wainwright P.E., Xing H.C., Mutsaers L., McCutcheon D., Kyle D. Arachidonic acid offsets the effects on mouse brain and behavior of a diet with a low (n-6): (n-3) ratio and very high levels of docosahexanoic acid // *J. Nutr.* 1997. Vol.127, №1. P.184–193.

REFERENCES

1. Borovik T.E., Gribakin S.G., Skvortsova V.A., Semenova N.N., Stepanova T.N., Zvonkova N.G. Long-chain polyunsaturated fatty acids and their role in children nourishment. *Current pediatrics* 2012; 11(4):21–28 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i4.355>

2. Gladyshev M.I. Essential Polyunsaturated Fatty Acids and their Dietary Sources for Man. *Journal of Siberian Federal University. Biology 4* 2012; 5:352–386 (in Russian). Available at: <http://elib.sfu-kras.ru/handle/2311/9554>

3. Maslovskaya A.A. Features of lipid metabolism in children. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2010; 2:12–15 (in Russian).

4. Abdallah D., Hamade E., Merhi R.A., Bassam B., Buchet R., Mebarek S. Fatty acid composition in matrix vesicles and in microvilli from femurs of chicken embryos revealed selective recruitment of fatty acids. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014; 446(4):1161–1164. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.03.069

5. Agostoni C., Marangoni F., Lammardo A.M., Galli C., Giovannini M., Riva E. Long chain polyunsaturated fatty acids concentrations in human hindmilk are constant throughout 12 months of lactation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001; 501:157–161.

6. Bobinski R., Mikulska M. The ins and outs of maternal-fetal fatty acid metabolism. *Acta Biochim. Pol.* 2015; 62(3):499–507. doi: 10.18388/abp.2015_1067

7. Broadhurst E., Wang Y., Crawford M.A., Cunnane S.C., Parkington J.E., Schmidt W.F. Brain-specific lipids from marine, lacustrine, or terrestrial food resources: potential impact on early African Homo sapiens. *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.* 2002; 131(4):653–673.

8. Cetin I., Alvino G., Cardellicchio M. Long chain fatty acids and dietary fats in fetal nutrition. *J. Physiol.* 2009; 587(Pt 14):3441–3451. doi: 10.1113/jphysiol.2009.173062

9. Cockshutt A.M., Absolom D.R., Possmayer R. The role of palmitic acid in pulmonary surfactant: enhancement of surface activity and prevention of inhibition by blood proteins. *Biochim. Biophys. Acta* 1991; 1085(2):248–256.

10. Dabadie H., Motta C., Peuchant E., LeRuyet P., Mendy F. Variations in daily intakes of myristic acid and α -linolenic acids in sn-2 position modify lipid profile and red blood cell membrane fluidity. *Br. J. Nutr.* 2006; 96(2):283–289.

11. Demmelmair H., Koletzko B. Importance of fatty acids in the perinatal period. *World Rev. Nutr. Diet.* 2015; 112:31–47.

12. Enke U., Jaudszus A., Schlessner E., Seyfarth L., Jahreis G., Kuhnt K. Fatty acid distribution of cord and maternal blood in human pregnancy: special focus on individual trans fatty acids and conjugated linoleic acids. *Lipids Health Dis.* 2011; 10:247–252.

13. Geliebter A., Torbay N., Braco E.T., Hashim S.A., Van Itallie T.B. Overfeeding with medium-chain triglyceride diet results in diminished deposition of fat. *Am. J. Clin. Nutr.* 1983; 37(1):1–4.

14. Gonzales L.W., Ballard P.L., Gonzales J. Glucocorticoid and cAMP increase fatty acid synthetase mRNA in human fetal lung explants. *Biochim. Biophys. Acta.* 1994; 1215(1-2):49–58.

15. Haggarty P. Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth: a review. *Placenta* 2002; 23(Suppl. A):S28–38.

16. Helland I.B., Smith L., Saarem K., Saugstad O.D., Drevon C.A. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003; 111(1):e39–44.

17. Hurley M.S., Flux C., Salter A.M., Brameld J.M. Effect of fatty acids on skeletal muscle cell differentiation in vitro. *Br. J. Nutr.* 2006; 95(3):623–630.

18. Ikemoto A., Kobayashi T., Watanabe S., Okuyama H. Membrane fatty acids modification of PC12 cells by arachidonate or docosahexaenoate affect neurite outgrowth but not norepinephrine release. *Neurochem. Res.* 1997; 22(6):671–678.

19. Innis S.M. Fatty acids and early human development. *Early Hum. Dev.* 2007; 83(12):761–766.

20. Jansson T., Myatt L., Powell T.L. The role of trophoblast nutrient and ion transporters in the development of pregnancy complications and adult disease. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2009; 7(4):521–533.

21. Jensen C.L. Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83(6 Suppl.):1452–1457.

22. Johnsen G.M., Basak S., Weedon-Fekjcer M.S., Staff A.C., Duttaroy A.K. Docosahexaenoic acid stimulates tube formation in first trimester trophoblast cell, HTR8/SVneo. *Placenta* 2011; 32(9):626–632.

23. Kessler A., Yehuda S. Learning-induced changes in brain membrane cholesterol and fluidity: implication for brain aging. *Int. J. Neurosci.* 1985; 28(1-2):73–82.

24. Koletzko B., Agostoni C., Carlson S.E., Clandinin T., Hornstra G., Neuringer M., Uauy R., Yamashiro Y., Willatts P. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-

PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatr.* 2001; 90(4):460–464.

25. Lager S., Gaccioli F., Ramirez V.I., Jones H.N., Jansson T., Powell T.L. Oleic acid stimulates system A amino acid transport in primary human trophoblast cells mediated by toll-like receptor 4. *J. Lipid. Res.* 2013; 54(3):725–733.

26. Lager S., Jansson T., Powell T.L. Differential regulation of placental amino acid transport by saturated and unsaturated fatty acids. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2014; 307(8):738–744.

27. Legrand P., Catheline D., Rioux V., Durand G. Lauric acid is desaturated to 12:1n-3 by rat liver homogenates. *Lipids* 2002; 37(6):569–572.

28. Legrand P., Rioux V. The complex and important cellular and metabolic functions of saturated fatty acids. *Lipids* 2010; 45(10):941–946.

29. Makrides M., Smithers L.G., Gibson R.A. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in neurodevelopment and growth. *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program.* 2010; 65:133–136.

30. Mallampalli R.K., Salome R.G., Hunninghake G.W. Lung CTP: choline-phosphate cytidylyltransferase: activation of cytosolic species by unsaturated fatty acid. *Am. J. Physiol.* 1993; 265(2 Pt1):L158–163.

31. McCann J.C., Ames B.N. Is docosahexaenoic acid, an ω -3 long-chain polyunsaturated fatty acid required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82(2):281–295.

32. Oliveira O.R., Santana M.G., Santos F.S., Conceição F.D., Sardinha F.L., Veiga G.V., Tavares do Carmo M.G. Composition of fatty acids in the maternal and umbilical cord plasma of adolescent and adult mothers: relationship with anthropometric parameters of newborn. *Lipids Health Dis.* 2012; 11:157–164.

33. Paterson C.E., Devis K.S., Beckman D.E., Rhoades R.A. Fatty acid synthesis in the fetal lung: relationship to surfactant lipids. *Biochim. Biophys. Acta.* 1986; 878(1):110–126.

34. Prescott SL, Barden AE, Mori TA, Dunstan JA. Ma-

ternal fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal leukotriene production by cord-blood-derived neutrophils. *Clin. Sci. (Lond).* 2007; 113(10):409–416.

35. Rioux V., Catheline D., Bouriel, Legrand P. Dietary myristic acid at physiologically relevant levels increases the tissue content of C20:5 n-3 and C20:3 n-6 in the rat. *Reprod. Nutr. Dev.* 2005; 45(5):599–612.

36. Rooney S.A. Fatty acid biosynthesis in developing fetal lung. *Am. J. Physiol.* 1989; 257 (4 Pt 1):195–201.

37. SanGiovanni J.P., Chew E.Y. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog. Retin. Eye Res.* 2005; 24(1):87–138.

38. Smithers L.G., Gibson R.A., McPhee A., Makrides M. Effect of long-chain polyunsaturated supplementation of preterm infant on disease risk and neurodevelopment: a systematic review of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87(4):912–920.

39. Smuts C.M., Huang M., Mundy D., Plasse T., Major S., Carlson S.E. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2003; 101(3):469–479.

40. Szajewska H, Horvath A, Koletzko B. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of women with low-risk pregnancies on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83(6):1337–1344.

41. Tachibana S., Sato K., Cho Y., Chiba T., Schneider W.J., Akiba Y. Octanoate reduces very low-density lipoprotein secretion by decreasing the synthesis of apolipoprotein B in primary cultures of chicken hepatocytes. *Biochim. Biophys. Acta* 2005; 1737(1):36–43.

42. Vadyanoy V., Bluestone G.L., Lonquair K.J. Surface properties of two rabbit lung lamellar body preparations with markedly fatty acids profiles. *Biochim. Biophys. Acta.* 1990; 1047(3):284–289.

43. Wainwright P.E., Xing H.C., Mutsaers L., McCutcheon D., Kyle D. Arachidonic acid offsets the effects on mouse brain and behavior of a diet with a low (n-6): (n-3) ratio and very high levels of docosahexanoic acid. *J. Nutr.* 1997; 127(1):184–193.

Поступила 17.04.2018

Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина,

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: ishutina-na@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia A. Ishutina,

PhD, DSc, Leading staff scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Nonspecific Lung Diseases,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: ishutina-na@mail.ru

Сколько нужно назначать омега-3 ПНЖК беременной?

О профилактической, лечебной и избыточной дозе. О дозировании омега-3 ПНЖК при соматической и акушерской патологии. Вопросы эффективности и безопасности

О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.П. Сони́на, Н.В. Керимкулова

Препараты на основе высокоочищенных стандартизированных форм омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) представляют собой один из наиболее перспективных, но малоиспользуемых резервов для профилактики патологий беременности и осложняющих беременность соматических патологий. Высокая эффективность и безопасность терапевтического применения стандартизированных омега-3 ПНЖК связана с наличием параллельных молекулярных механизмов регуляторного воздействия омега-3 ПНЖК на воспаление, функцию эндотелия, коагуляцию, агрегацию тромбоцитов, вазоспазм (в том числе спиральных артерий плаценты). Эффективное лечебное воздействие омега-3 ПНЖК может быть осуществлено только при условии поступления в организм достаточных количеств омега-3 ПНЖК (900–1200 мг/сут) в таких формах, как докозогексаеновая кислота (ДГК) и эйкозапентаеновая кислота (ЭПК). В настоящей работе рассмотрены данные клинических исследований по использованию профилактических доз (до 300 мг/сут) определенных дозировок омега-3 ПНЖК, направленных на достижение желаемых терапевтических эффектов.

Ключевые слова: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, микронутриент, беременность.

Введение

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) в форме ЭПК и ДГК эффективно применяются, как у здоровых женщин для обеспечения нормального течения беременности, так и для своевременной профилактики и лечения осложнений беременности. Результаты когортных многоцентровых исследований дают основание применять омега-3 ПНЖК для лечения и профилактики акушерских осложнений, таких как привычное невынашивание [1], преждевременные роды, при тромбофилических нарушениях с развитием плацентарной недостаточности, задержкой внутриутробного развития, в лечении послеродовых депрессий [2]. Данные доказательной медицины указывают на значительное увеличение остроты зрения у детей матерей, получавших омега-3 ПНЖК во время беременности и лактации [3].

ПНЖК трансформируются посредством каскада арахидоновой кислоты (АРК). Однако в отличие от самой арахидоновой кислоты омега-3 ПНЖК ингибируют каскад АРК, предотвращая синтез провоспалительных молекул. Омега-3 ПНЖК противостоят провоспалительным эффектам АРК через три параллельных механизма — вытеснение, конкурентное ингибирование и непосредственное противодействие приводящих к уменьшению воспаления через снижение синтеза простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов [4]. Дополнительные физиологические эффекты омега-3 ПНЖК, выявленные в экспериментальных исследова-

ниях, заключаются в уменьшении экспрессии эндотелиальных молекул адгезии, подавлении хемотаксиса и активации лейкоцитов (вследствие снижения провоспалительных цитокинов) и антиаритмическом эффекте.

Омега-3 ПНЖК обладают противовоспалительным, антитромбозным, антиапоптотическим и антиоксидантным действием [5], которые могут быть осуществлены только при условии достаточного суточного потребления омега-3 ПНЖК в составе пищи и со специальными препаратами. Поэтому во многих странах введены нормы на потребление омега-3 ПНЖК как эссенциального микронутриента, в том числе для беременных. Международные рекомендации по приему омега-3 ПНЖК внутрь составляют 0,5–2 г/сут по разным странам, с верхним пределом 3 г/сут. При этом содержание таких форм омега-3 ПНЖК, как ЭПК и ДГК, должно быть не менее 500 мг в сутки, а отношение ЭПК к ДГК составлять 2:1 [6].

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 ПНЖК [7]. Точных данных по России, к сожалению, не имеется (в настоящее время проводится скрининг-исследование по оценке потребления омега-3 ПНЖК в рационе питания беременных в Ивановской государственной



Таблица. Стандартное потребление жира, АЛК, ДГК в питании беременных и кормящих женщин в развивающихся странах				
Страны	Группа	Общее потребление жира, %	Потребление АЛК, %	Потребление ДГК, мг/сут
Рекомендовано FAO* (2010)		20–35	> 0,5	200
Китай [8]	Кормящие женщины (континентальный Китай, города)	38,7 ± 12,2	1,5 ± 0,6	40 ± 60
	Кормящие женщины (города на побережье)	31,8 ± 12,3	1,1 ± 0,5	180 ± 230
Чили [9]	Беременные (контроль)	25,6 ± 8,9	0,22 ± 0,1	Нет данных
Бангладеш [10]	Кормящие женщины	7,6 (4,4–11,8)	0,3 (0,1–0,5)	30 (10–50)
Индия [11]	Беременные женщины (III триместр)	24,3	0,24 (0,2–0,3)	11 (4–19)
Мексика [12]	Беременные женщины	25,9	0,44 ± 0,2	80 ± 80
Судан [13]	Кормящие женщины	18,5 ± 4,4	0,5 ± 0,2	33 ± 78

*FAO — Продовольственная и сельскохозяйственная организация

медицинской академии). Можно предположить, что по отношению к потреблению омега-3 ПНЖК беременными ситуация в среднем по России может быть ненамного лучше, чем в случае с развивающимися странами (см. таблицу) [8–13].

Принимая во внимание низкую диетарную обеспеченность омега-3 ПНЖК у большинства беременных, становится очевидной необходимость использования специальных препаратов на основе омега-3 ПНЖК. К сожалению, на фармацевтическом рынке под видом применения омега-3 ПНЖК активно продвигаются препараты рыбьего жира с недостаточной степенью очистки, с тяжелым рыбьим запахом, провоцирующим у беременных тошноту, не имеющих доказательной базы и даже официального разрешения к применению в период беременности [7]. Поэтому остро стоит вопрос о выборе наиболее подходящего препарата омега-3 и, что не менее важно, выборе наиболее подходящей дозировки этого препарата в каждом конкретном случае.

Заметим, что традиционная «осторожность» к внедрению новых лекарственных препаратов в акушерско-гинекологическую практику часто переносится на нутрицевтики на основе витаминов, микроэлементов, омега-3 ПНЖК. Как результат, например, то что в кардиологии и терапии исследуется уже более 30 лет и имеет неоспоримую доказательность класса «А» (речь идет об использовании омега-3 ПНЖК для профилактики сердечно-сосудистой патологии), только сейчас робко начинает внедряться в области акушерства. В настоящей работе приводятся данные клинических и доказательных исследований, показывающие высокую перспективность использования определенных дозировок препаратов стандартизированных омега-3 ПНЖК для нутрициальной поддержки беременности.

Общепитательное применение определенных дозировок омега-3 ПНЖК в различных группах пациентов

В целом терапевтические дозы омега-3 ПНЖК для взрослых (пациенты старше 18 лет) составляют не ме-

нее одного 1000 мг/сут и, как правило, не превышают 3000 мг/сут. Дозы порядка 1000–1500 мг/сут могут успешно использоваться в терапии столь разнородных заболеваний, как инфаркт миокарда, синдром поликистозных яичников и дегенерация макулы.

В терапии наиболее хорошо известны *кардиологические применения* омега-3 ПНЖК. Рандомизированные исследования типа случай-контроль и проспективные (лонгитудинальные) исследования показали, что прием омега-3 ПНЖК действительно снижает риск инфаркта миокарда и внезапной остановки сердца [14]. Например, исследование GISSI-Prevenzione, включившее наблюдения за 11 324 пациентами в течение 3,5 лет, показало эффективность этиловых эфиров омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для снижения смертности у пациентов после недавнего инфаркта миокарда. Положительный эффект терапии наблюдался вне зависимости от сопутствующих патологий, привычек или других видов терапевтического вмешательства при приеме омега-3 ПНЖК в дозах порядка 1000 мг/сут [15].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является распространенным расстройством эндокринной функции у женщин, которое связано с существенным повышением риска сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Прием 1200 мг/сут омега-3 ПНЖК (4 капсулы по 180 мг ЭПК, 120 мг ДГК) или плацебо в течение 8 недель в группе пациенток с СПКЯ значительно увеличивал сывороточные уровни адипонектина ($p = 0,003$), вызывал снижение повышенных уровней глюкозы ($p < 0,001$), инсулина ($p = 0,002$), общего холестерина ($p = 0,002$) и холестерина ЛПНП ($p = 0,003$) по сравнению с плацебо. Сывороточные уровни триглицеридов также значительно снизились ($p = 0,024$, а уровни ЛПВП увеличились ($p = 0,018$) [16].

Омега-3 ПНЖК — эссенциальный нутриент в нервной системе, необходимый для нормального развития нервной системы и зрительного анализатора плода и новорожденного. Данные доказательной медицины





указывают на значительное увеличение остроты зрения новорожденных при приеме ПНЖК. Дети матерей, получавших ПНЖК и ДГК во время беременности и лактации, также характеризуются более высокой остротой зрения [3]. Терапевтические дозы порядка 1000 мг/сут могут быть успешно использованы для торможения процессов макулярной дегенерации. Например, прием 840 мг/сут ДГК и 270 мг/сут ЭПК в течение 3 лет приводил к накоплению омега-3 ПНЖК в эритроцитах и снижению заболеваемости хориоидной неоваскуляризацией глаза [17].

Более высокие дозы омега-3 ПНЖК (порядка 2000–3000 мг/сут) используются в терапии таких достаточно тяжелых патологий, как геморрагический инсульт и сахарный диабет 2 типа. В рандомизированном исследовании группы 162 пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием (САК), перенесших хирургическое отсечение в течение 72 часов с момента появления САК, 81 пациент получал 2700 мг/сут ЭПК в течение 30 сут после операции, а 81 — не получали ЭПК (контрольная группа). Многофакторный анализ показал, что скорректированное отношение шансов составляет 0,39 (95 % ДИ 0,17–0,89, $p = 0,028$) для симптоматического вазоспазма при приеме данной дозы ЭПК [18].

Из омега-3 ПНЖК образуется широкий спектр противовоспалительных молекул — резолвинов, способствующих нормальному физиологическому процессу прекращения воспаления при сахарном диабете. Например, прием 2720 мг/сут омега-3 ПНЖК (ЭПК, 1548 мг, ДГК 828 мг, другие омега-3 ПНЖК — 338 мг; всего 3 капсулы в сутки) в рандомизированном исследовании группы 84 пациентов (45–85 лет) с сахарным диабетом 2 типа приводил к снижению провоспалительных IL-2, TNF-альфа в плазме крови по сравнению с контролем ($p < 0,01$) [19].

В то же время следует отметить, что отчетливым терапевтическим эффектом могут обладать и более низкие дозы омега-3 ПНЖК. Например, неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) является наиболее распространенным заболеванием печени у детей. Прием ДГК в дозах 250 мг/сут и 500 мг/сут в группе 60 детей с НЖБП в течение 6 месяцев приводил к достоверному снижению степени тяжести протекания заболевания по сравнению с плацебо. При этом дозы ДГК 250 мг/сут и 500 мг/сут были практически в равной степени эффективны для снижения стеатоза печени. Эффект приема препарата сохранялся практически неизменным по крайней мере в течение последующих 18 месяцев ($p = 0,02$) [20].

Об использовании различных дозировок омега-3 ПНЖК при беременности

Состав ПНЖК влияет на *рост и состав тела плода*. Ежедневный прием 1200 мг омега-3 ПНЖК с ранних сроков беременности в группе 208 здоровых беременных женщин приводил к достоверному повышению ДГК в эритроцитах, а более высокий уровень ДГК в эри-

троцитах на 32-й неделе беременности был положительно связан с нормальным, а не пониженным весом при рождении [21]. Следует отметить, что избыток омега-3 ПНЖК (превышение суточных доз более чем в 4 раза) нежелателен при беременности. Исследование 2109 беременных указало на возможность снижения веса при рождении (на 23–166 г) при приеме очень высоких доз омега-3 ПНЖК — более 3–5 г/сут, т. е. при превышении суточных потребностей в 4–10 раз. При приеме 420 мг ЭПК + 1620 мг ДГК (6 капсул по 70 мг ЭПК и 270 мг ДГК) пациентами с ожирением отмечено достоверно более выраженное снижение массы тела ($p = 0,024$) и ИМТ ($p = 0,027$), преимущественно у женщин [22].

Исследование 12 373 беременных (Дания) показало, что низкие концентрации омега-3 ПНЖК в плазме крови были связаны с более низким весом новорожденных, соотношение шансов составило 1,4 [23]. Исследование 182 беременных датчанок показало, что увеличение уровня ПНЖК на 1 % соответствовало увеличению срока вынашивания на 1,5 дня [24]. Исследование 533 беременных показало, что прием 2700 мг/сут омега-3 ПНЖК также увеличивает время гестации на 6,4 дня [25].

Исследование 145 женщин, принимавших 1600 мг ЭПК и 1100 мг ДГК (превышение суточных потребностей в 3–4 раза) показало, что распространенность пищевой аллергии была ниже в группе омега-3 (2 %) по сравнению с группой плацебо (15 %, $p < 0,05$). Распространенность IgE-экземы: омега-3 — 8 %, плацебо — 24 % ($p < 0,05$) [26, 27].

Использование омега-3 ПНЖК для лечения тромбофилии беременных

Нарушения процессов регуляции воспаления и тромбофилия играют основную роль в развитии патологий беременности. Фармакотерапия традиционно включает дипиридамол (антиагрегант), аспирин (антиагрегантное и отчасти противовоспалительное действие), антикоагулянтную терапию (препараты микродозированного гепарина, например фраксипарин и др.). Терапия этими лекарственными препаратами несет определенную нагрузку на выводящие системы организма (печень и почки) и в ряде случаев сопровождается побочными эффектами. Кроме того, у ряда пациенток эффекта от воздействия этих препаратов не наблюдается даже в комплексе. Таким образом, актуальность поиска эффективных и безопасных средств для снижения воспаления и тромбофилии очевидна.

Прием в течение 4 недель 1200 мг/сут омега-3 ПНЖК преимущественно в форме ЭПК (1000 мг ЭПК, 200 мг ДГК) или преимущественно в форме ДГК (200 мг ЭПК, 1000 мг ДГК) приводил к достоверному уменьшению агрегации по сравнению с плацебо (–12 %, $p = 0,016$). При этом ЭПК уменьшало агрегацию тромбоцитов преимущественно у мужчин (–18 %, $p = 0,005$), а ДГК — преимущественно у женщин (–19 %, $p = 0,001$) [28].



Прием 640 мг/сут омега-3 ПНЖК (520 мг ДГК, 120 мг ЭПК) в течение 4 недель в группе 40 здоровых добровольцев и 16 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями приводил к существенному уменьшению аденозин дифосфат-индуцированной ($p = 0,036$) и адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов ($p = 0,013$) [29].

Воздействия омега-3 ПНЖК на различные патофизиологические процессы, приводящие в конечном счете к тромбоэмболии. Эти механизмы основаны на исследованиях по фундаментальной медицине и экспериментальной фармакологии (см. рисунок) [30]. По данным многочисленных экспериментальных и клинических исследований, омега-3 ПНЖК существенно снижают агрегационную способность тромбоцитов, значительно улучшают параметры коагуляции (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, уровень фибриногена, активность факторов II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII и антитромбина III) и параметры фибринолиза (плазминоген, тканевой активатор плазминогена, альфа-2-ингибитор плазмина и ингибитора активатора плазминогена). Прием омега-3 ПНЖК приводит к снижению уровней триглицеридов в плазме, снижению активации тромбоцитов, агрегации тромбоцитов, а также к снижению плазменных уровней фибриногена и фактора V [31].

Тридцать здоровых добровольцев получали 3400 мг/сут ЭПК + ДГК в течение 28 дней. В результате прием омега-3 привел к снижению уровней тромбоцитов на 6,3 %. В то же время терапия омега-3 приводила к снижению коллаген-опосредованной активации тромбоцитов на 50 %, т. е. омега-3 способствовали не столько снижению уровней тромбоцитов, сколько снижению активации тромбоцитов посредством коллагена [32].

Повышенные уровни гомоцистеина, фактора VIII и фактора Виллебранда в плазме крови являются факторами риска тромбоэмболии и в значительной мере зависят от адекватности пищевого рациона. В проспективном исследовании Atherosclerosis Risk in Commu-

nities 14 962 взрослых среднего возраста наблюдались в течение 12 лет. За этот срок было зарегистрировано 196 случаев венозного тромбоэмболизма. Потребление рыбы один или более раз в неделю было связано с 30–45 % снижением риска тромбоэмболии, в то время как потребление красного жареного мяса соответствовало двукратному повышению риска венозной тромбоэмболии [33].

Использование стандартизированных форм омега-3 ПНЖК перспективно в комбинированной терапии, направленной на снижение риска атеросклероза и протромботических состояний. Группа из 42 пациентов с сочетанной гиперлипидемией, уровнями триглицеридов сыворотки 2,0–15,0 ммоль/л, сывороточным холестерином более 5,3 ммоль/л после трехмесячного периода нормализации диеты получали лечение аторвастатином в дозировке 10 мг/сут в течение 10 недель. В течение последних 5 недель пациенты были рандомизированы на две группы: получавшие 1680 мг/сут омега-3 или плацебо (кукурузное масло). Дополнение терапии статинами препаратом омега-3 ПНЖК вызвало дальнейшее снижение концентрации фактора FVIIa и также значительно снижало уровни и активность фактора FVII [34].

Омега-3 ПНЖК снижают активность тромбоцитов и у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Группа из 62 пациентов, получавших стандартную антиагрегантную терапию (аспирин 75 мг/сут, клопидогрель в нагрузочной дозе 600 мг, затем по 75 мг/сут), были рандомизированы на получение дополнительной дотации этилового эфира омега-3 в количестве 1000 мг/сут ($n = 32$) или плацебо ($n = 30$). Функция тромбоцитов была измерена трансмиссионной световой агрегометрией с аденозиндифосфатом (АДФ) и арахидоновой кислотой в качестве стимуляторов тромбообразования. После месяца лечения омега-3 ПНЖК максимальная агрегация тромбоцитов, вызванная 20 мкмоль/л АДФ, была на 10 % ниже по сравнению с контрольной группой ($p = 0,029$) [35].

В исследовании когорты из 485 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца все участники принимали низкие дозы аспирина (от 75 до 162 мг) в течение недели. Пациенты были обследованы на аспирин-резистентность с использованием анализа VerifyNow Aspirin (Accumetrics, Сан-Диего, Калифорния) и тестов на агрегацию тромбоцитов. Аспирин-резистентность была установлена по двум из трех критериев: (а) балл по шкале VerifyNow более 550; (б) агрегация тромбоцитов, вызванная 0,5-mg/ml АРК ≥ 20 %; (в) агрегация тромбоцитов, вызванная 10 мкмоль/л аденозиндифосфата (АДФ) ≥ 70 %. Тридцать пациентов (6,2 %) оказались аспирин-резистентными и были рандомизированы на получение низких доз аспирина и омега-3 ПНЖК (4 г/сут) или же аспирина в дозе 325 мг/сут. После 30 дней лечения пациенты прошли повторное обследование. Через месяц в обеих

Рисунок. Механизмы воздействия омега-3 ПНЖК на профилактику тромбоэмболии



группах наблюдалось значительное сокращение пациентов с резистентностью к аспирину. В обеих группах также снизились уровни тромбоксана В2 в плазме (на 57 % в группе принимавших омега-3, на 40 % в группе принимавших аспирин [36]).

В итальянском исследовании женщин с антифосфолипидным синдромом было показано, что эффективность омега-3 ПНЖК была сравнима с эффективностью малых доз аспирина: роды в срок имели 80 % женщин, принимавших аспирин, и 74 % женщин, принимавших омега-3 [37]. Представляется перспективным изучение совместного назначения малых доз аспирина и омега-3 ПНЖК с целью повышения эффективности терапии антифосфолипидного синдрома.

В Научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН (Санкт-Петербург) проанализирован клинический опыт использования ОмегаМама у 116 беременных с высоким риском развития сосудистых осложнений и беременных в III триместре с преэклампсией легкой/средней степени. Пациентки были разделены на группу принимавших препарат ОмегаМама (2 капсулы 2 раза в сутки, постоянно в течение всего III триместра) и группу сравнения. Стандартная комплексная профилактика эндотелиальной дисфункции всех пациенток включила тот или иной поливитаминный комплекс (Элевит, Витрум, Мульти-табс, 1 таблетка в сутки постоянно), Магне В6 Форте (1 таблетка 3 раза в день, не менее месяца в триместр). Результаты исследования показали высокую эффективность и безопасность ОмегаМама в профилактике преэклампсии и осложнений беременности.

Так, в группе принимавших ОмегаМама частота пациенток без преэклампсии составила 53 %, в группе сравнения — только 16 %. Частота пациенток с легкой формой преэклампсии составила 46,4 % в группе на ОмегаМама и 72 % в группе сравнения. В группе принимавших ОмегаМама формы преэклампсии средней и тяжелой степени полностью отсутствовали, в то время как в группе сравнения случаи преэклампсии средней степени отмечены у 8 % пациенток, а тяжелой степени — у 4 %.

Прием препарата ОмегаМама способствовал более значимой нормализации липидного профиля и коагулограммы пациенток по сравнению с группой контроля. В частности, прием препарата способствовал снижению триглицеридов (от 342 ± 15 до 308 ± 13 мг/дл), общего холестерина (от 272 ± 6 до 243 ± 5 мг/дл), повышению уровней холестерина ЛПВП (от 52 ± 2 до 59 ± 2 мг/дл). Прием ОмегаМама способствовал достоверному увеличению времени свертывания (АЧТВ, сек, $27 \pm 0,7$ до $36 \pm 0,5$) и снижению уровней фибриногена (от $5,8 \pm 0,2$ до $4,1 \pm 0,1$ г/л).

Наиболее интересно отметить исходы беременности для матери и плода у пролеченных пациенток с преэклампсией. Так, при использовании стандартной терапии досрочные роды отмечены у 22 %, а при дополнении ОмегаМама — только у 12,5 %. Баллы состояния новорожденного по Апгар составили $5,5 \pm 2$

при стандартной терапии и $7,3 \pm 0,5$ с использованием ОмегаМама. Прием ОмегаМама способствовал достоверной нормализации массы тела новорожденного (ОмегаМама — 2457 ± 48 г, группа сравнения — 2075 ± 56 г). Также 15 % новорожденных, матери которых не получали поддержку омега-3 ПНЖК, по жизненным показаниям прошли терапию ИВЛ, в то время как в группе принимавших ОмегаМама ни один новорожденный ребенок не имел показаний для проведения ИВЛ [38].

О выборе препаратов омега-3 ПНЖК для беременных

По данным опроса в 15 областях России, в 2009 г. менее 1 % беременных получали коррекцию омега-3 ПНЖК. При этом стандартизированные по ДГК и ЭПК препараты омега-3 ПНЖК, имеющие доказательную базу эффективного применения, используются значительно реже. В то же время у беременных (которые, как известно, весьма склонны к тошноте) для компенсации дефицита омега-3 ПНЖК необходимо применять препараты омега-3 ПНЖК с достаточной степенью очистки не только от тяжелых металлов (ртуть, кадмий), но и от запаха рыбы (ОмегаМама, Фемибион, Мульти-табс омега-3 ПНЖК, Наталбен).

Европейский сертификат качества для применения у беременных имеет субстанция Rorufa 30 n-3 (DSM, Швейцария) и производимый на основе этой субстанции препарат ОмегаМама, Мульти-табс Омега-3 1000 мг, Фемибион и т.д. Например, в 2 капсулах препарата ОмегаМама содержится 300 мг ПНЖК, что соответствует рекомендованной суточной потребности в ПНЖК (200–400 мг).

Препарат ОмегаМама изготовлен на основе современных технологий и характеризуется высокой степенью очистки и стандартизации по ДГК и ЭПК в пропорции для беременных (7:1). В 2 капсулах препарата ОмегаМама содержится 300 мг ПНЖК, что соответствует 40 % рекомендованной суточной потребности в ДГК (700 мг); в 4 капсулах — соответственно 600 мг ДГК (90 % от суточной нормы). ПНЖК в препарате ОмегаМама представлены практически полностью в виде ДГК в соотношении ДГК к ЭПК как 7:1, что ориентировано на систему «мать — плацента — плод» и исключительно важно для обеспечения оптимального нервно-психического развития будущего ребенка.

Несмотря на то что ОмегаМама в России зарегистрирован как БАД, для изготовления используется фармацевтическая субстанция омега-3 ПНЖК, имеющая значительно более высокие требования по качеству, нежели просто субстанции рыбьего жира для БАД. Фармацевтическая субстанция для ОмегаМама готовится на основе экстракта жира из анчоусов и сардин (эти виды рыб имеют короткий жизненный цикл и практически не накапливают токсичных металлов (ртуть, кадмий и т.д.)), очищена от запаха рыбы, который может вызывать тошноту у беременных.



ДГК и ЭПК субстанции в ОмегаМама защищены от окисления посредством добавления α -, β - и γ -токоферолов, аскорбил пальмитата и лимонной кислоты. Следует подчеркнуть, что используемая для производства препарата ОмегаМама субстанция DSM имеет не только европейский статус фармацевтической субстанции, но и европейский сертификат фармакологического качества Ph/Eur для применения у беременных.

Практические рекомендации

В России компенсация микронутриентной недостаточности у беременных, как правило, осуществляется специализированными витаминно-минеральными комплексами (Элевит Пронаталь, Витрум Форте, Компливит Мама и пр.), несмотря на то, что в последнее время появились ВМК для беременных, содержащие омега-3 ПНЖК. Следует подчеркнуть, что эти препараты содержат от 90 до 200 мг омега-3 ПНЖК, хотя и в правильной, так называемой «акушерской» пропорции (содержание ДГК превышает содержание ЭПК). Такие количества омега-3 ПНЖК ориентированы на дополнение хорошего (с точки зрения содержания омега-3) рациона питания у женщин, не имеющих соматической патологии и тем более не имеющих патологии беременности.

В 2012 г. Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ) издало информационное письмо, регламентирующее индивидуальный подход к дозированию препаратов омега-3 ПНЖК для беременных (на примере препарата ОмегаМама), так как «...омега-3 ПНЖК в ОмегаМама «9 месяцев» представлены практически полностью в виде ДГК. Соотношение ДГК:ЭПК крайне высоко (7:1), что оптимально и для матери, и для развивающегося плода, т.к. ДГК обладает антиапоптотическими и иммуномодулирующими свойствами. Содержание омега-3 ПНЖК в одной капсуле ОмегаМама составляет 150 мг...». При физиологической беременности рекомендовано использовать 2 капсулы в сутки (300 мг омега-3 ПНЖК); при осложненной беременности и при сопутствующей соматической патологии дозу препарата можно увеличить до 6–8 капсул (900–1200 мг) в сутки. Также РОАГ рекомендует обязательно включать препарат «ОмегаМама 9 месяцев» в комплекс терапевтических мер для профилактики фетоплацентарной недостаточности, преэклампсии и осложнений беременности.

Таким образом, при нормальной беременности и при отсутствии соматической патологии использование ВМК для беременных, не содержащих омега-3 ПНЖК, следует дополнять препаратом ОмегаМама в количестве 2 капсул в сутки (300 мг/сут). При использовании ВМК, содержащих ту или иную дозу омега-3 ПНЖК (Наталбен Супра — 200 мг омега-3 ПНЖК, Фемибион-2 — 200 мг омега-3 ПНЖК), дополнять препаратом ОмегаМама в количестве 1 капсулы в сутки (150 мг/сут). При патологии беременности и соматической патологии использование любых ВМК для

беременных, в том числе содержащих ту или иную дозу омега-3 ПНЖК, следует дополнять препаратом ОмегаМама так, чтобы суммарная доза омега-3 ПНЖК составляла от 900 до 1200 мг/сут (6–8 капсул в сутки). Эта рекомендация хорошо показала себя при ведении сложных клинических случаев повторнобеременных женщин с дефицитом соединительной ткани в анамнезе, у которых в первых родах родились дети с кистами головного мозга и разной степени тяжести неврологической патологией [39, 40]. Применение курсов «ОмегаМама 9 месяцев» в диапазоне от 2 капсул 3 раза в сутки (900 мкг/сут) до 2 капсул 4 раза в сутки (1200 мг/сут) в сочетании с приемом органического магния в виде цитрата магния в течение 3–4 месяцев беременности приводило к редукции кист головного мозга, в ряде случаев вплоть до полного исчезновения. Адекватный (необходимый и достаточный) уровень потребления омега 3 ПНЖК в виде ДГК позволяет существенно улучшать прогноз беременности у женщин с отягощенным провоспалительным анамнезом, страдающих дисплазией соединительной ткани, улучшать прогноз жизни и нервно-психического и интеллектуального развития у новорожденных.

Заключение

Следует отметить высокую безопасность использования омега-3 ПНЖК во время беременности. Омега-3 ПНЖК являются не просто фармацевтическим препаратом, а имеют статус эссенциального микронутриента. По юридически установленным в РФ нормам потребления микронутриентов рекомендовано потребление 700 мг/сут омега-3 в форме ДГК (докозагексаеновая кислота) и 600 мг/сут омега-3 в форме ЭПК (эйкозапентаеновая кислота). Широкое распространение дефицита потребления омега-3 ПНЖК среди россиянок репродуктивного возраста (менее 30 % от рекомендуемого суточного потребления) способствует нарушению регуляции процессов воспаления и формированию тромбофилии. Как следствие, эффективность противовоспалительной, антикоагулянтной и антиагрегантной фармакотерапии снижается. Поэтому использование высокоочищенных стандартизированных форм омега-3 ПНЖК весьма перспективно для преодоления резистентности некоторых пациенток к аспирину и другим антиагрегантам.

Отечественный препарат ОмегаМама, содержащий омега-3 ПНЖК преимущественно в виде ДГК, желателно включить в комплекс терапевтических мер для профилактики и лечения преэклампсии и тромбофилии у беременных. Кроме этого, прием ОмегаМама желателен для коррекции неидеальной по уровню потребления ДГК и ЭПК диеты беременных женщин. В России у беременных, страдающих патологией беременности в виде тромбофилии, преэклампсии, обеспеченность омега-3 ПНЖК в виде ДГК недостаточна для покрытия возрастающих потребностей в этом микронутриенте. Физиологическая обеспеченность докозагексаеновой



кислотой — одно из определяющих условий для профилактики преэклампсии и тромбофилии у беременных; это обязательное условие для развития мозга, зрения, системы иммунитета плода.

Литература

- Rump P., Merisink R.P., Kester A.D. Essential fatty acids composition of plasma phospholipids and birth weight: a study in term neonates // *Am J Clin Nutr.* 2001;73:797–806.
- Hibbeln J.R. Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis // *J Affect Disord.* 2002;69(1–3):15.
- Judge M.P., Harel O., Lammi-Keefe C.J. A docosahexaenoic acid-functional food during pregnancy benefits infant visual acuity at four but not six months of age // *Lipids.* 2007;42(2):117.
- Fritsche K. Fatty acids as modulators of the immune response. *Annu Rev Nutr.* 2006;26:45–73.
- Gonzalez-Periz A. Docosahexaenoic acid (DHA) blunts liver injury by conversion to protective lipid mediators: protectin D1 and 17S-hydroxy-DHA. *FASEB J.* 2006;20(14):2537–9.
- Sanz París A, Marí Sanchis A. Proposed profile of omega 3 fatty acids in enteral nutrition // *Nutr Hosp.* 2012; Dec;27(6):1782–802.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Баранов А.А., Кошелева Н.Г., Макацария А.Д., Прилепская В.Н., Тетрашвили Н.К., Сухих Г.Т., Уварова Е.В. Роли различных форм омега-3 ПНЖК в акушерстве и неонатологии. Национальный проект «Здоровье». — М., 2009. — 64 с.
- Peng Y., Zhou T., Wang Q. Fatty acid composition of diet, cord blood and breast milk in Chinese mothers with different dietary habits // *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 2009;81, 325–330.
- Mardones F., Urrutia M.T. Effects of a dairy product fortified with multiple micronutrients and omega-3 fatty acids on birth weight and gestation duration in pregnant Chilean women // *Public Health Nutrition* 11, 2008;30–40.
- Yakes E.A. Polyunsaturated Fatty Acid Intake and Status of Breast Fed and Non-Breast Fed Bangladeshi Children 24–47 Months of Age. PhD, Dissertation., University of California Davis, 2010; 10–14.
- Muthayya S., Dwarkanath P. The effect of fish and omega-3 LCPUFA intake on low birth weight in Indian pregnant women // *European Journal of Clinical Nutrition*, 2009, 63, 340–346.
- Parra-Cabrera S. Dietary intakes of polyunsaturated fatty acids among pregnant Mexican women // *Maternal and Child Nutrition*, 2010;7 (2), 140–147.
- Nyuar K.B. Milk of Northern Sudanese mothers whose traditional diet is high in carbohydrate contains low docosahexaenoic acid // *Acta Paediatrica*, 2010;99 (12), 1824–1827.
- Richardson ES, Iazzo PA, Xiao YF. Electrophysiological mechanisms of the anti-arrhythmic effects of omega-3 fatty acids // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2011;4(1):42–52.
- GISSI Study Group. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354(9177):447–455.
- Mohammadi E, Rafrat M, Farzadi L. Effects of omega-3 fatty acids supplementation on serum adiponectin levels and some metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome // *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012;21(4):511–8.
- Souied E.H., Delcourt C., Querques G., Bassols A. Nutritional AMD Treatment 2 Study Group. Oral Docosahexaenoic Acid in the Prevention of Exudative Age-Related Macular Degeneration: The Nutritional AMD Treatment 2 Study. *Ophthalmology.* 2013; Feb 7. S0161-6420(13)00007-9.
- Yoneda H., Shirao S., Nakagawara J. A Prospective, Multi-center, Randomized Study of the Efficacy of Eicosapentaenoic Acid for Cerebral Vasospasm: The EVAS Study. *World Neurosurg.* 2012; Sep 29, S1878–8750.
- Malekshahi Moghadam A. Efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on serum levels of tumour necrosis factor-alpha, C-reactive protein and interleukin-2 in type 2 diabetes mellitus patients // *Singapore Med J.* 2012; Sep;53(9):615–9.
- Nobili V., Alisi A., Della Corte C. Docosahexaenoic acid for the treatment of fatty liver: Randomised controlled trial in children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012; Dec 7. S0939–4753.
- Much D., Brunner S., Vollhardt C. Effect of dietary intervention to reduce the n-6/n-3 fatty acid ratio on maternal and fetal fatty acid profile and its relation to offspring growth and body composition at 1 year of age // *Eur J Clin Nutr.* 2013; Mar;67(3):282–8.
- Munro I.A., Garg M.L. Prior supplementation with long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids promotes weight loss in obese adults: a double-blinded randomised controlled trial // *Food Funct.* 2013; Apr 25;4(4):650–8.
- van Eijsden M. Maternal n-3, n-6, and trans fatty acid profile early in pregnancy and term birth weight: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):887–895.
- Olsen S.F. Frequency of seafood intake in pregnancy as a determinant of birth weight: evidence for a dose dependent relationship // *Journal of Epidemiology and Community Health*, 1993; 47, 436–440.
- Olsen S.F., Sørensen J.D., Secher N.J. Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet.* 1992; Apr 25;339(8800):1003–7.
- Warstedt K., Furuholm C. The effects of omega-3 fatty acid supplementation in pregnancy on maternal eicosanoid, cytokine, and chemokine secretion // *Pediatr Res.* 2009; Aug;66(2):212–7.
- Furuholm C., Warstedt K., Duchén K. Fish oil supplementation in pregnancy and lactation may decrease the risk of infant allergy // *Acta Paediatr.* 2009; Sep;98(9):1461–7.
- Phang M., Lincz L.F., Garg M.L. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid supplementations reduce platelet aggregation and hemostatic markers differentially in men and women // *J Nutr.* 2013; Apr;143(4):457–63.
- McEwen B.J., Morel-Kopp M.C. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on platelet function in healthy subjects and subjects with cardiovascular disease // *Semin Thromb Hemost.* 2013; Feb;39(1):25–32.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Керимкулова Н.В., Мозговая Е.В., Лиманова О.А. О возможности использования стандартизированных форм омега-3 ПНЖК в терапии и профилактике тромбофилий. Биоинформационный анализ данных молекулярной физиологии и доказательной медицины // *Гинекология.* — 2012. — № 3.
- Hashimoto M. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid withstands dietary cholesterol-induced



- decreases in platelet membrane fluidity // *Mol Cell Biochem.* 2006;293(1-2):1-8.
32. Larson M.K. Omega-3 fatty acids modulate collagen signaling in human platelets // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2011;84(3-4):93-8.
33. Steffen L.M. Greater fish, fruit, and vegetable intakes are related to lower incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology // *Circulation.* 2007;115(2): 188-95.
34. Nordoy A., Svensson B., Hansen J.B. Atorvastatin and omega-3 fatty acids protect against activation of the coagulation system in patients with combined hyperlipidemia // *J Thromb Haemost.* 2003;1(4):690-697.
35. Gajos G., Rostoff P. Effects of polyunsaturated omega-3 fatty acids on responsiveness to dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the OMEGA-PCI (OMEGA-3 fatty acids after pci to modify responsiveness to dual antiplatelet therapy) // *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(16):1671-1678.
36. Lev E.I. Treatment of aspirin-resistant patients with omega-3 fatty acids versus aspirin dose escalation // *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(2):114-121.
37. Carta G., Iovenitti P., Falciaglia K. Recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies: prophylactic treatment with low-dose aspirin and fish oil derivatives // *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2005;32(1):49-51.
38. Мозговая Е.В., Малышева О.А., Иващенко Т.Э., Айла-мазян Э.К. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. — СПб.: НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, 2012. — 243 с.
39. Громова О.А., Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Торшин И.Ю., Герасименко С.С. Течение беременности и ее исход на фоне дефицита соединительной ткани с использованием нутрициальной коррекции омега-3 ПНЖК и цитратом магния. Случаи из практики // *Журнал международной медицины (гинекология).* — 2013. — № 13. — С. 85-92.
40. Громова О.А., Торшин И.Ю., Егорова Е.Ю. Интеллектуальные способности: омега-3 ПНЖК и когнитивное развитие детей // *Практическая медицина.* — 2011. — Т. 11, № 5. — С. 16-21.

How much to appoint omega-3 PUFA pregnant? Of preventive, curative and excessive dose. On dosing of omega-3 PUFA somatic and obstetric pathology. The issues of efficiency and safety

O.A. Gromova, I.Yu. Torshin, E.G. Sonin, N.V. Kerimkulova

Preparations on the basis of high-purity standardized forms of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) represent one of the most promising, but underutilized reserves for the prevention of pathologies of pregnancy and complicating pregnancy somatic pathologies. High efficiency and safety of the therapeutic use of standardized omega-3 polyunsaturated fatty acids is associated with the existence of parallel molecular mechanisms of regulatory influence of omega-3 polyunsaturated fatty acids on inflammation, endothelial function, coagulation, platelets aggregation, vasospasm (including spiral arteries of the placenta). Medicinal effect of omega-3 Pufas may be exercised only if the intake of adequate amounts of omega-3 PUFA (900-1200 mg/day) in such forms as DHA and EPA. In the present study the results of clinical studies regarding the use of prophylactic doses up to 300 mg/day) certain doses of omega-3 PUFA, aimed at the achievement of the desired therapeutic effects.

Key words: omega-3 polyunsaturated fatty acids, micronutrient, pregnancy.



Систематический анализ биохимических эффектов эйкозапентаеновой и докозагексаеновой омега 3 ПНЖК на физиологию беременной и развитие плода

О.А. Громова^{1,2}, И.Ю. Торшин^{1,2}, И.С. Юргель¹

¹Российский спутниковый центр института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

²Лаборатория вычислительной и системной биологии ВЦ им. А.А. Дородницына, РАН, Москва

Введение

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК) – эссенциальные нутриенты. ПНЖК ряда омега 3 включают альфа-линоленовую кислоту, эйкозапентаеновую кислоту (ЭПК) и докозагексаеновую кислоту (ДГК). Среди продуктов питания, наиболее высокие уровни альфа-линолено-

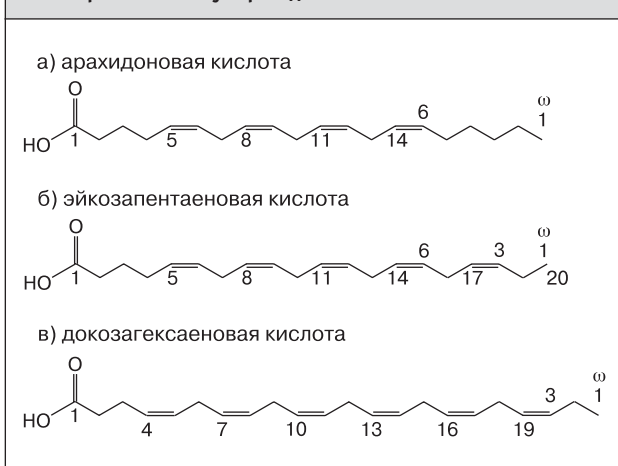
вой ПНЖК найдены в льняном масле, а ЭПК и ДГК – в жире холодноводных рыб. Наиболее распространено употребление ПНЖК в кардиологии с целью профилактики атеросклероза.

И омега-6, и омега-3 ПНЖК участвуют в одних и тех же биохимических маршрутах и принципиально важны для здоровья человека, так омега-3 ПНЖК обладают широким спектром действия на различные системы организма: антиатеросклеротическим, антиаритмическим, иммуномодулирующим, противовоспалительным, ноотропным, антидепрессантным и т. д. Исследования на экспериментальных животных показали, что соотношение диетарных ω -6 и ω -3 влияет на развитие воспалительного ответа и толерантности к альбумину [1]. Изменение соотношения ω -6/ ω -3 приводит к изменению отношений концентраций различных лейкотриенов и простагландинов, вызывая тем самым различные физиологические эффекты. При заболеваниях сердечно-сосудистой системы соотношение 4 : 1 приводит к снижению смертности на 70 %. Для терапии колоректального рака наиболее оптимальное соотношение составляет 2,5 : 1, для ревматоидного артрита – 2 : 1, а для бронхиальной астмы – 5 : 1 [2, 3].

Гораздо менее изучены и практически не систематизированы роли отдельных омега-3 жирных кислот, прежде всего, ЭПК и ДГК. В организме человека и животных ПНЖК метаболизируются до важных сигнальных молекул – эйкозаноидов и докозаноидов. Эйкозаноиды – обширная группа биологически активных соединений, включающих простагландины, простациклины, тромбоксаны и лейкотриены. Эйкозаноиды осуществляют контроль над физиологическими системами тела, регулируя, главным образом, процессы воспаления, иммунного ответа и передачи сигнала в нервной системе. Известные докозаноиды менее многочисленны чем эйкозаноиды, и их область действия включает противовоспалительные реакции и нейропротективное действие.

Особый интерес представляют собой акушеро-гинекологические применения, так как омега-3 ПНЖК входят в состав тканей головного мозга и могут быть важны для развития плода. В данной

Рис 1. Структура молекул арахидоновой кислоты и омега-3 ПНЖК



работе мы проводим сравнительный анализ биохимии и данных клинической фармакологии ЭПК и ДГК с целью установления наиболее оптимальных соотношений ЭПК : ДГК для поддержки беременности и лактации. Ниже рассматриваются каскад арахидоновой кислоты, осуществляющий принципиально важные биохимические превращения ПНЖК, основные классы эйкозаноидов и докозаноидов, молекулярные механизмы воздействия ДГК и влияние ДГК на здоровье матери и ребёнка, дан анализ препаратов для коррекции омега-ПНЖК при беременности и лактации.

Каскад арахидоновой кислоты и биохимические превращения ПНЖК

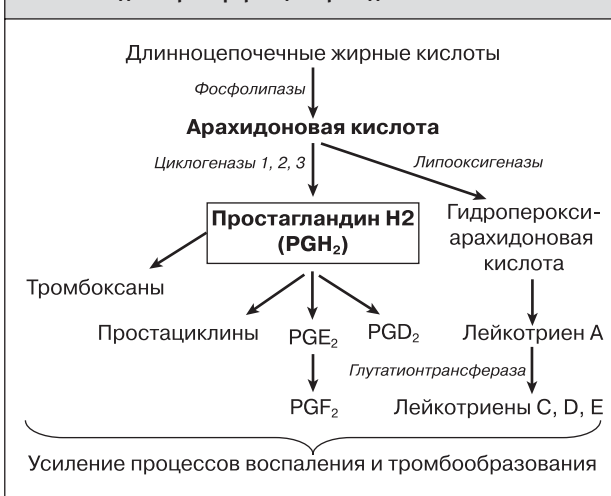
Омега-3 ПНЖК получили свое название вследствие значительного количества ненасыщенных С-С связей в химическом строении данной разновидности жирных кислот. Так как эти ненасыщенные связи встречаются начиная с позиции «-3», отсчитывая от конца молекулы (т. е. от последнего атома или «омега»), то весь класс соединений и называется «омега-3 полиненасыщенные» жирные кислоты. Химические структуры ω-3 ПНЖК приведены на рис. 1.

Арахидоновая кислота (АРК) – разновидность омега-6 ПНЖК, присутствующая в значительном количестве в фосфолипидах составляющих клеточные мембраны и, прежде всего, в мозге. Биотрансформации АРК осуществляются посредством совокупности химических реакций известных под названием «каскад арахидоновой кислоты». Сигнальные молекулы, образующиеся при превращениях АРК, контролируют функционирование иммунной и нервной систем (рис. 2).

Именно из арахидоновой кислоты получают все формы эйкозаноидов (простагландины, лейкотриены, простаглицлины и тромбоксаны), которые опосредуют воспалительные реакции. На первом этапе АРК синтезируется из фосфолипидов посредством фосфолипаз, катализирующих гидролиз фосфолипидов до жирных кислот. Затем, арахидоновая кислота либо преобразуется в простааноиды (простагландины, простаглицлины, тромбоксаны) через циклооксигеназы, либо в лейкотриены через диоксигеназию жирных кислот с образование гидропероксидов этих кислот посредством липоксигеназ. Физиологические различия в воздействии производных арахидоновой кислоты на иммунную и нервную системы систематизированы в таблице 1.

ПНЖК, в том числе ω-3 ПНЖК, также трансформируются посредством описанного выше каскада арахидоновой кислоты. Однако, в отличие от арахидоновой кислоты, производные ПНЖК, проявляют гораздо меньшее провоспалительное дей-

Рис 2. Каскад биотрансформаций арахидоновой кислоты



ствие или даже просто ингибируют каскад АРК, предотвращая синтез провоспалительных молекул. Омега-3 ПНЖК противостоят провоспалительным эффектам АРК через три параллельных механизма – вытеснение, конкурентное ингибирование и непосредственное противодействие [4]. Вытеснение АРК с помощью ПНЖК приводит к тому, что снижаются уровни АРК в тканях. Конкурентное ингибирование заключается в том, что ПНЖК непосредственно взаимодействуют с вышеописанными ферментами каскада арахидоновой кислоты (циклооксигеназы, липоксигеназы), снижая тем самым синтез всех провоспалительных эйкозаноидов. При непосредственном противодействии, производные ПНЖК стимулируют физиологические процессы прямо противоположные процессам, стимулируемым производными арахидоновой кислоты. Например, из ЭПК синтезируются антиагрегирующий простаглицлин PG13 [5] и лейкотриен LTB5, которые противодействуют LTB4, синтезируемому из АРК [6]. Таким образом, основной механизм физиологического воздействия ПНЖК заключается в уменьшении воспаления через снижение синтеза простаглицлинов, тромбоксанов и лейкотриенов [7].

Дополнительные физиологические эффекты ω-3 ПНЖК, выявленные в экспериментальных исследованиях, включают уменьшение экспрессии эндотелиальных молекул адгезии, подавление хемотаксиса и активации лейкоцитов (вследствие снижения провоспалительных цитокинов) и антиаритмический эффект [8]. Антиаритмический эффект наиболее интересен. Вероятные механизмы включают изменение активности натриевых, калиевых и кальциевых каналов L-типа, так как физико-химические особенности омега-3 ПНЖК по-

Таблица 1. Различные физиологические эффекты арахидоновой кислоты и её производных в иммунной системе (механизмы воспаления) и нервной системе (мозге)

Действие	Воспаление	Мозг
Основное воздействие АРК секретируется	Воспаление тканей Лейкоциты	Возбудимость нейронов Нейроны
Стимулы секреции АРК	Провоспалительные	Нейротрансмиттеры, нейрогормоны и нейромодуляторы
Внутриклеточные эффекты	Транскрипция цитокинов	Активность ионных каналов и протеинкиназ
АРК метаболизируется до	Эйкозаноиды, резолвины, изофураны, изопростаны, липоксины	Эйкозаноиды, нейропротектины, Эндоканнабиноиды

Таблица 2. Наиболее известные рецепторы эйкозаноидов

Ген	Рецептор
CYSLTR1	Цистеинил лейкотриен рецептор 1
CYSLTR2	Цистеинил лейкотриен рецептор 2
GPR44	Простагландин D2 рецептор
LTB4R	Лейкотриен B4 рецептор
LTB4R2	Лейкотриен B4 рецептор 2
LXA4R	Липоксин рецептор
OXER1	Оксозйкозаноид рецептор
PPARG	Пероксисома – пролифератор рецептор гамма
PTGDR	Простагландин D2 рецептор
PTGER1	Простагландин E рецептор 1, бронхоконстрикция
PTGER2	Простагландин E рецептор 2, бронходилатация
PTGER3	Простагландин E рецептор 3, вазоконстрикция, снижение липолиза
PTGER4	Простагландин E рецептор 4, гипералгезия, термогенез
PTGFR	Простагландин F рецептор, вазоконстрикция, бронхоконстрикция
PTGIR	Простаглицин рецептор, вазодилатация, гипокоагуляция
TBXA2R	Тромбоксан рецептор

Примечание. Таблица упорядочена в соответствии с названиями генов рецепторов

звolyают им встраиваться либо в участки двойного слоя фосфолипидов, расположенные рядом с ионными каналами, либо непосредственно в гидрофобные структуры белков ионных каналов.

Основные классы эйкозаноидов

Эйкозаноиды составляют большинство известных производных арахидоновой кислоты. Эйкозаноиды всех групп (простагландины, простаглицины, тромбоксаны и лейкотриены) имеют достаточно короткий период полураспада (от нескольких секунд до минуты) и опосредуют процессы воспаления. Эйкозаноиды могут синтезироваться как на основе ω -3, так и ω -6 ПНЖК, причём ω -6 эйкозаноиды характеризуются гораздо большим противовоспалительным эффектом, чем ω -3. Антиоксидантные БАД ингибируют образование провоспалительных эйкозаноидов. Например, транс-ресвератрол противодействует синтезу тромбоксанов и лейкотриенов [9].

Ещё в античные времена, четыремя основными признаками воспаления были признаны calor (повышение температуры), dolor (боль), tumor (отёк, опухание) and rubor (покраснение). Как показали биохимические исследования, эйкозаноиды вовлечены во все эти процессы. Так, за повышение температуры ответственен про-пиретический простагландин PGE₂, опосредующий болевые эффекты, связанные с воспалением. Аспирин ингибирует циклооксигеназу-2, уменьшая тем самым уровни простагландина E. Отёк опосредуется лейкотриеном LTB₄, способствующему повышенной проницаемости кровеносных сосудов. Повышенная проницаемость сосудов приводит к проникновению плазмы крови в соединительную ткань, что приводит к отёку и к дальнейшему распространению провоспалительных цитокинов. Наконец, покраснение является следствием вазодилатации-вазоконстрикции. При повреждении тканей секретруется тромбоксан TXA₂, который приводит к мгновенной вазоконстрикции для предотвращения потери крови. Затем, TXA₂ стимулирует секрецию вазодилататоров PGE₂ и LTB₄, которые собственно и приводят к покраснению.

Биологические эффекты эйкозаноидов опосредуются специфическими рецепторами, расположенными на целевых клетках. Большинство эйкозаноидных рецепторов передают сигнал через G-белки [10, 11]. Данные об известных типах рецепторов эйкозаноидов суммированы в таблице 2. Помимо G-белок-зависимых рецепторов, в таблице также

представлен рецептор PPAR α , внутриядерный рецептор стероидного типа, который непосредственно воздействует на транскрипцию генов [12].

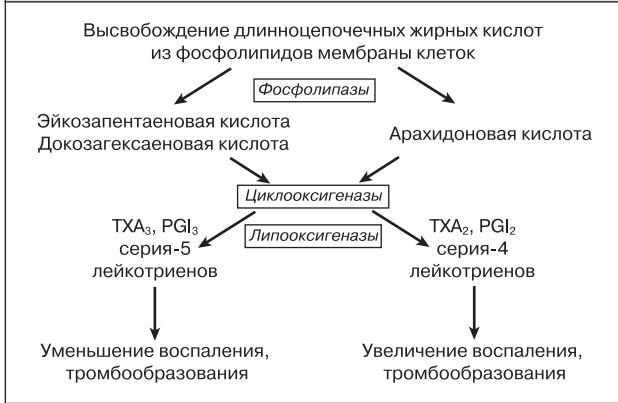
Простагландины содержат 20 атомов углерода включая 5-атомное кольцо. Простагландины характеризуются физиологическими эффектами высокой интенсивности. Они транспортируются внутрь клеток посредством простагландин-транспортёров (гены PGT, SLCO2A1), а секретируются транспортером типа АТФ-связывающих кассет (ген ABCC4). Простаглицин PGI₂ имеет период биологического полураспада в 3–8 секунд и является сильным вазодилататором. Рецептор простаглицина активирует G_s сигнальный белок, который, в свою очередь, активирует аденилат циклазу, синтезирующую циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Повышение уровней цАМФ в целевых клетках ингибирует активацию тромбоцитов и предотвращает увеличение внутриклеточной концентрации кальция, которая повышается при связывании тромбоксанов [5]. Тромбоксаны, наоборот, стимулируют повышение концентрации кальция в тромбоцитах являясь, таким образом, прокоагуляционными факторами. Тромбоксан A₂ – также сильнодействующий вазоконстриктор. Лейкотриены синтезируются из арахидоновой кислоты посредством липоксигеназы. Липогеназный путь синтеза лейкотриенов существует в различных лейкоцитах, включая мастоциты (тучные клетки), эозинофилы, нейтрофилы, моноциты и базофилы. Синтез лейкотриенов – часть комплексной реакции этих разновидностей клеток иммунной системы, причём эта реакция включает секрецию гистамина [13]. Несмотря на то, что основная роль лейкотриенов – регулировка воспаления и хемотаксиса лейкоцитов, существуют и нейроэндокринные роли. Например, лейкотриен LTC₄ вовлечён также в секрецию лютеинизирующего гормона [12].

Докозаноиды и ДГК

Докозаноиды – сигнальные молекулы, получающиеся при окислении ДГК в каскаде арахидоновой кислоты. Они включают резолвины, известные также как протектины [14]. Резолвины производятся при ингибировании циклооксигеназы-2 аспирином и способствуют снижению активности провоспалительных лимфоцитов и снижению их цитокинеза к очагам воспаления. Резолвины также секретируются почками при острой почечной недостаточности [15]. Нейропротектин D1 образуется в эпителии ретины при возрастании окислительного стресса и обладает значительным противовоспалительным, антиапоптотическим и нейропротективным потенциалом [16]. Наоборот, дефицит ДГК приводит к усилению сигнальных процессов, стимулирующих воспаление, апоптоз и нейронную дисфункцию.

Наиболее заметны воздействия ДГК на нервную и сердечно-сосудистую системы, осуществляющиеся, в частности, через иммуномодулирующий эффект ДГК и её производных. Исследования на крысах показали, что области головного мозга различаются в содержании ДГК, с наиболее высокими уровнями во фронтальной коре и обонятельной луковице и наиболее низкими – в чёрном веществе [17]. Вместе с лютеином и зеаксантином, ДГК предохраняет нейроны ретины от апоптоза [18]. Нейропротективный и антиапоптотический эффекты ДГК приводят к улучшению когнитивных функций у экспериментальных животных, в особенности при органических повреждениях мозга [19], в то время как уменьшение содержания ДГК в пище способствует снижению способностей к обучению и, в частности, обучению через обонятельные стимулы [20].

Рис. 3. Основное действие ω -3 ПНЖК – ингибирование каскада арахидоновой кислоты



Эффекты ДГК на сердечно-сосудистую систему проявляются как через непосредственное уменьшение воспаления и связанного с ним атеросклероза, так и через антиаритмический эффект и нормализацию липидного профиля путём снижения триглицеридов [21]. Уровни ДГК также положительно коррелируют с уровнями гомоцистеина [22] и фолиевой кислоты в плазме крови [23]. Исследование GISSI-Prevenzione, одно из самых крупных исследований ПНЖК [24], показало положительный эффект ПНЖК на показатели общей и сердечно-сосудистой смертности.

Молекулярные механизмы воздействия ДГК

Основной механизм действия ω -3 ПНЖК – ингибирование каскада арахидоновой кислоты и синтез противовоспалительных эйкозаноидов (рис. 3). Исследования по экспериментальной фармакологии подтверждают этот механизм для ДГК и также указывают на ряд других положительных эффектов ДГК на молекулярном уровне. Эти эффекты относятся к антиапоптотическим и иммуномодулирующим свойствам ДГК и производных ДГК.

Известно, что регулярный курс ДГК (400 мг/сут) способствует увеличению количества лимфоцитов и устойчивости моноцитов к апоптозу, вызываемому окисленными формами ЛПНП [25]. В то же время, диетарный недостаток ДГК в культуре клеток гиппокампа увеличивает склонность нейронов к апоптозу [26]. Антиапоптотический эффект ДГК связан с уменьшением активности липоксигеназы и, следовательно, снижением синтеза провоспалительных лейкотриенов. Снижение синтеза лейкотриенов сопровождается уменьшением секреции провоспалительного цитокина ФНО-альфа [27]. Наиболее исследованы антиапоптотические эффекты ДГК в клетках-фоторецепторах сетчатки и в нейронах. ДГК предотвращает апоптоз фоторецепторов через активацию ERK/MAPK путей клеточного выживания и, возможно, через модуляцию адреналин-стимулированной активности аденилатциклазы [28, 29].

Отчасти, данные эффекты опосредуются через основное производное ДГК, нейропротектин, активность которого приводит к увеличению уровней антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-x(L), снижая в то же время уровни про-апоптотических белков Bax и Bad. Эти изменения в уровнях белков ингибируют активацию каспаз [30, 31]. ДГК также предотвращает апоптоз нейронов, вызываемый бета-амилоидным белком, накапливающимся при нейродегенеративных заболеваниях. Этот механизм также осуществляется через активацию ERK путей клеточного выживания [32, 33].

Помимо изменения уровней простаноидов, лейкотриенов и ФНО, иммуномодулирующими последствиями ДГК являются изменения в уровнях

Рис. 4. Молекулярные механизмы воздействия ДГК на здоровье матери и ребёнка



интерлейкина-6 [34], рецептора интерлейкина-2, сигнальных белков STAT5a, STAT5b, JAK1, JAK3 [35], также приводящие к уменьшению воспаления. В частности, регуляция уровней интерлейкина-6 осуществляется через деактивацию внутриядерного фактора каппа-B и, опять же, ERK механизм клеточного выживания [36]. У женщин, получавших ДГК во время беременности, повышено содержание IgA и CD14 в материнском молоке ($P = 0,046$, $P = 0,009$) [37]. Новорождённые с более высокими уровнями ПНЖК характеризовались более низким уровнем провоспалительного интерлейкина-13 в плазме крови [38].

Двумя дополнительными гипотетическими механизмами воздействия ДГК на выживание нейронов являются модуляция эксайтотоксичности глутамата и регуляция уровней нейротрофических факторов. ДГК встраивается в клеточную мембрану и модулирует активность глутамат-транспортёров. Известно, по меньшей мере, три глутамат-транспортёра, активность которых модулируется ДГК (гены GLT1, GLAST и EAAC1), причём ДГК увеличивает скорость транспорта через каналы GLT1 и EAAC1 и уменьшает активность транспортёра GLAST [39]. Уменьшение уровня ДГК в головном мозге также коррелирует с падением экспрессии нейротрофического фактора BDNF [40]. Диетарная поддержка препаратами ДГК способствует улучшению когнитивных функций у экспериментальных животных [41] и увеличивает уровни нейротрофического фактора BDNF в гиппокампе [42]. Разобранные молекулярные механизмы и следующие из этих механизмов влияния на здоровье матери и ребёнка суммированы на рис. 4. В следующем разделе обсуждаются исследования по клинической фармакологии и доказательной медицине ДГК

ДГК и ЭПК при беременности и лактации: здоровье матери

Омега-3 ПНЖК оказывают позитивное влияние на сердечно-сосудистую систему и матери, и плода. Кроме того, ДГК способствует профилактике послеродовой депрессии, развивающейся у 10 % женщин [43]. Исследование 2394 беременных женщин показало значительно более высокую частоту встречаемости синдромов депрессии у курильщиц с низким потреблением ПНЖК [44]. Исследование 1002 беременных японок показало, что приём ПНЖК ведёт к снижению риска аллергического ринита (отношение шансов 0,56, 95 % ДИ 0,32–0,96) [45]. Приём рыбьего жира также сокращает риск досрочных родов на 44 % (95 % ДИ 14–64 %) у беременных с низким или средним употреблением рыбы и морепродуктов [46].

ДГК и ЭПК при беременности и лактации: здоровье плода и ребёнка

Докозагексаеновая кислота способствует нормальному протеканию беременности, предотвращает преждевременные роды и необходима для развития мозга плода и новорождённого. Производные арахидоновой кислоты и сама АРК вызывают вазоконстрикцию, что приводит к повышению давления у матери и уменьшению кровотока к плоду. В то же время, ДГК нейтрализует вазоконстрикторные эффекты АРК [47] трансформируясь в сосудорасширяющий и антитромботический простагландин I₃ [48]. Соответственно ДГК способствует снижению артериального давления у матери, нормальному развитию плода и нормальному сроку беременности.

Исследования по доказательной медицине подтверждают выводы сделанные на основе физиологических и биохимических исследований. Новорождённые с малой массой тела характеризуются низкими уровнями синтеза ДГК в ранний неонатальный период [49]. Употребление беременной рыбьего жира, как добавки к пище, приводит к значительному увеличению ПНЖК в клеточных мембранах эритроцитов новорождённых. Исследование 12 373 беременных (Дания) показало, что низкие концентрации омега-3 ПНЖК в плазме крови были связаны с более низкой массой тела новорождённых (соотношение шансов 1,4) [50]. Исследование 182 беременных датчанок показало, что увеличение уровня ПНЖК на 1 % соответствовало увеличению срока вынашивания на 1,5 дней [51]. Схожие результаты были получены в исследовании 676 индийских беременных: более низкий уровень приёма эйкозапентаеновой ПНЖК во время третьего триместра соответствовало более высокому риску низкой массы тела новорождённого (отношение шансов OR: 2,75, P = 0,01) [52]. Норвежское исследование 341 новорождённых показало, что новорождённые с более высокими уровнями ДГК в плазме пуповины имели более длительные сроки гестации, чем новорождённые с низкими концентрациями (283 и 275 дней соответственно в среднем по выборкам) [53].

ДГК – эссенциальный нутриент в нервной системе [54], необходимый для нормального развития нервной системы и зрительного анализатора плода и новорождённого. ДГК, уридинмонофосфат и холин – все эти соединения найдены в материнском молоке и способствуют увеличению числа дендритов на нейронах гиппокампа, что коррелирует с увеличением синаптических белков синапсина-1, синтаксина-3, GluR-1 и т. д. [55]. Упомянутый ранее антиапоптотический эффект ДГК на ретинальные клетки-фоторецепторы указывает на необходимость ДГК для нормального развития сетчатки [56]. Данные доказательной медицины указывают на значительное увеличение остроты зрения новорождённых при приёме ДГК. Так, новорождённые, вскармливаемые на питательной смеси, содержащей 0,2–0,4 % ДГК, характеризовались более высокой остротой зрения (+1,4 срд) к 4 месяцу жизни (P = 0,025) [57, 58]. Высокое содержание ДГК в питании беременной увеличивает уровни ДГК в плазме крови и молоке матери [37, 59]. Поэтому дети матерей, получавших ДГК во время беременности и лактации, также характеризуются более высокой остротой зрения [60] [61].

Помимо влияния на остроту зрения, ДГК оказывает ряд других положительных влияний на состояние здоровья ребёнка. Вскармливание новорождённых на смеси ДГК и АРК (32 мг ДГК, 31 мг АРК на 100 мл молока) в течение 9 недель приводило к улучшению когнитивных способностей [62] и к уменьшению встречаемости бронхита [63]. Улуч-

шение когнитивных способностей при регулярном приёме ДГК также наблюдалось у детей в возрасте до 4 лет: приём 400 мг ДГК в день в течение 4 месяцев коррелировал с улучшением результатов тестирования слуховой памяти и заучивания слов [64].

Как известно, приём диеты с высокими уровнями ДГК приводит к значительному увеличению уровней ЭПК в крови более чем в 10 раз, несмотря на низкие уровни ЭПК в принимаемой пище [65]. В целом, при приёме ДГК уровни ДГК в плазме поднимаются на 69 %, а уровни ЭПК на 29 %, указывая на биотрансформацию ДГК в ЭПК внутри организма человека. В то же время, исследования, указывающих на увеличение ДГК при приёме ЭПК, не было найдено. Таким образом, приём ДГК может компенсировать недостаток ЭПК в пище.

Ввиду вышеупомянутой особенности биотрансформации ДГК в ЭПК, следует особо отметить корреляцию между содержанием ДГК в диете и составом материнского молока. Исследование уровней ДГК в материнском молоке в течение перинатального периода свидетельствует об увеличении уровней ДГК между 3-м и 14-м днями лактации (ДГК возрастает от 0,15 до 0,29 масс %) и уменьшении уровней ДГК к концу перинатального периода (0,19 масс % к 29-му дню) [66]. При натуральном питании кормящей матери, уровень ДГК в материнском молоке достаточно высок. Так, исследование состава молока матерей танзанийского племени, потреблявших как источник липидов только жареную рыбу из местного озера [67], показало высокое содержание омега-3 ПНЖК в молоке кормящих (ДГК 75 %, ЭПК 17 %, т. е. ~4 : 1). Использование формул для вскармливания с соотношением ДГК к ЭПК ~5 : 1 приводит к параметрам роста, массы и омега-3 метаболизма новорождённых, сравнимых со вскармливанием на материнском молоке (Франция, [68]). По всей видимости, соотношение ДГК к ЭПК, близкое к 5 : 1, наиболее оптимально для вскармливания новорождённых.

Анализ препаратов для коррекции омега- ПНЖК при беременности и лактации

Рекомендуемая в РФ величина физиологической потребности для взрослого человека составляет 0,8–1,6 г/сутки ω -3 жирных кислот. Оптимальное соотношение ω -6 к ω -3 должно составлять 5–10 : 1. Нормы по потреблению ω -3, предлагаемые в западных странах, варьируют ещё в более широких пределах (от 300 мг/сут до 2000 мг/сут). Существующие нормы на ПНЖК не только пренебрегают коррекциями на состояние беременности, но и неинформативны с точки зрения оптимальности взаимного отношения основных ПНЖК (ЭПК к ДГК).

Коммерциализация актуальной проблемы дефицита омега-3 ПНЖК привела на рынок огромное количество омега-3 препаратов и пищевых добавок. К сожалению, многие из них оставляют желать лучшего с точки зрения очистки и вкуса. Большинство препаратов имеют пропорции ПНЖК (в частности, ДГК и ЭПК), направленные на лечение кардиологических заболеваний и решение задач геронтологии (Омакор). Многие из препаратов характеризуются низкой степенью очистки и, кроме того, не стандартизированы по содержанию омега-3 и омега-6 ПНЖК (например, Омегапол).

В настоящее время в западной Европе, США и Японии большое распространение получили такие препараты как МахЕРА, Омега-3, New Life-1000, содержащие в среднем 30 % омега-3 ПНЖК. В России разработаны препараты Эйконол, Эйковит. Сравнительное изучение жирнокислотного состава этих препаратов показало весьма близкое содержание омега-3 ПНЖК: концентрация ЭПК составляет

15–17 %, ДГК – 9–11 % [69]. Насколько обосновано применение такого рода составов кардиологической направленности применительно к периоду беременности и грудного вскармливания – неясно. В то же время, приведённые ранее в настоящей статье данные экспериментальной и клинической фармакологии позволяют предположить, что именно ДГК должна преобладать в препаратах для беременных.

В период беременности ребенок получает омега-3 ПНЖК из организма матери, а после рождения – с грудным молоком. Однако ДГК и другие ПНЖК сначала должны попасть в организм матери. ПНЖК в больших количествах содержится в определённых сортах северных рыб (макрель, тунец, лосось и др.), однако ДГК в них мало. Большинство существующих комплексов также содержат малые количества ДГК. Кроме того, известно, что рыбий жир, при недостаточной степени очистки, может вызывать тошноту. Этот момент особенно важен при беременности, когда возбудимость рвотного центра в мозге повышена.

Обе эти проблемы решены в новом и финансово-доступном препарате ОмегаМама. Данный препарат содержит 300 мг ПНЖК, преимущественно в форме ДГК. При этом, соотношение ДГК к ЭПК составляет 7 : 1, что согласуется с представленными результатами анализа. Также, ОмегаМама представляет собой инновационную форму рыбьего жира с высокой степенью очистки. Эта форма производится на заводе ДСМ (Швейцария) с использованием высоких технологий, обеспечивающих высокую концентрацию ДГК в препарате и элиминацию примесей. Капсула препарата ОмегаМама эстетична, лишена искусственных красителей и консервантов. Критическими периодами по применению ОмегаМама для женщины считают весь период беременности, особенно конец второго и весь третий триместр. После родов – это первые 6 месяцев, из них сверхкритичны самые первые месяцы кормления грудью.

Заключение

Хотя омега-3 ПНЖК являются одним из видов жиров (т. е. макронутриентов), их действие на организм беременной и плода проявляется в достаточных малых дозах (миллиграммы), что более характерно для микронутриентов. Основным воздействием омега-3 ПНЖК является замедление процессов биотрансформации арахидоновой кислоты, что приобретает особое значение для нормального течения беременности. В частности, докозагексаеновая омега-3 ПНЖК обладает рядом свойств, благоприятных не только для сердечно-сосудистой системы, но и существенных для нормального внутриутробного и перинатального развития (и, прежде всего, развития мозга плода). Антиапоптотический, сосудорасширяющий и нейротрофический эффекты более выражены именно в случае ДГК (докозагексаеновой кислоты). Также, результаты физиологических исследований, подтверждающиеся данными доказательной медицины, указывают на предпочтительность высокого содержания ДГК в препаратах, ориентированных на поддержку беременности. Это положение лежало в основе разработки принципиально нового препарата ОмегаМама (содержащего омега-3 ПНЖК в виде ДГК). Данный препарат ориентирован на 1) репродуктивный и 2) нейрорепродуктивный потенциал женщины во время беременности и в период лактации; 3) оптимальное внутриутробное развитие мозга и зрения (через материнскую транспортную систему плаценты); 4) когнитивное развитие в период раннего детства. Имеющиеся данные позволяют предположить, что питательные смеси и препараты с высоким содержанием имен-

но ДГК омега-3 наиболее приемлемы для поддержки здоровой беременности и для вскармливания новорождённых.

Литература

1. Korotkova M., Telemo E., Yamashiro Y., Hanson L.A., Strandvik B. The ratio of n-6 to n-3 fatty acids in maternal diet influences the induction of neonatal immunological tolerance to ovalbumin // *Clin Exp Immunol.* 2004; 137: 2: 237–244.
2. Simopoulos A.P. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases // *Exp Biol Med (Maywood).* 2008; 233: 6: 674–88.
3. Lesi C., Zoni L., Zanna D., Barilli A.M., Benassi M.G., Bonetti M., Calza L., Menarini M.A., Musiani C., Rendo V., Risi R.M., Rogiano A., Tommesani G. Lipids in enteral nutrition: does an optimal ratio between omega-6 and omega-3 exist? // *Minerva Gastroenterol Dietol.* 1997; 43: 4: 169–173.
4. Tilley S.L., Coffman T.M., Koller B.H. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes // *J Clin Invest.* 2001; 108: 1: 15–23.
5. Fischer S., Weber P.C. Thromboxane (TX)A₃ and prostaglandin (PG)I₃ are formed in man after dietary eicosapentaenoic acid: identification and quantification by capillary gas chromatography-electron impact mass spectrometry // *Biomed Mass Spectrom.* 1985; 12: 9: 470–476.
6. Prescott S.M. The effect of eicosapentaenoic acid on leukotriene B production by human neutrophils // *J Biol Chem.* 1984; 259: 12: 7615–7621.
7. Fritsche K. Fatty acids as modulators of the immune response // *Annu Rev Nutr.* 2006; 26: 45–73.
8. Kang J.X., Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids // *Recent studies. Circulation.* 1996; 94: 7: 1774–1780.
9. Funk C.D. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology // *Science.* 2001; 294: 5548: 1871–1875.
10. Brink C., Dahlen S.E., Drazen J., Evans J.F., Hay D.W., Nicosia S., Serhan C.N., Shimizu T., Yokomizo T. International Union of Pharmacology XXXVII. Nomenclature for leukotriene and lipoxin receptors // *Pharmacol Rev.* 2003; 55: 1: 195–227.
11. Coleman R.A., Smith W.L., Narumiya S. International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes // *Pharmacol Rev.* 1994; 46: 2: 205–229.
12. Bos C.L., Richel D.J., Ritsema T., Peppelenbosch M.P., Versteeg H.H. Prostanoids and prostanoid receptors in signal transduction // *Int J Biochem Cell Biol.* 2004; 36: 7: 1187–1205.
13. Bailey J. Martyn. Prostaglandins, leukotrienes, and lipoxins: biochemistry, mechanism of action, and clinical applications Plenum Press, New York, 1985; ISBN 0–306–41980–7.
14. Serhan C.N. Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005; 8: 2: 115–121.
15. Bazan N.G. The onset of brain injury and neurodegeneration triggers the synthesis of docosanoid neuroprotective signaling // *Cell Mol Neurobiol.* 2006; 26: 4–6: 901–13 Epub 2006 Au.
16. Bazan N.G. Omega-3 fatty acids, pro-inflammatory signaling and neuroprotection // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007; 10: 2: 136–141.
17. Levant B., Ozias M.K., Jones K.A., Carlson S.E. Differential effects of modulation of docosahexaenoic acid content during development in specific regions of rat brain // *Lipids.* 2006; 41: 5: 407–414.
18. Ortmann O., Catt K.J., Schulz K.D., Emons G. Modulatory action of progesterone and progesterone antagonists on hypothalamic-pituitary function // *Hum Reprod.* 1994; 9: Suppl 1: 53–62.
19. Kotani S., Sakaguchi E., Warashina S., Matsukawa N., Ishikura Y., Kiso Y., Sakakibara M., Yoshimoto T., Guo J., Yamashima T. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction // *Neurosci Res.* 2006; 56: 2: 159–64.
20. Catalan J., Moriguchi T., Slotnick B., Murthy M., Greiner R.S., Salem N. Jr. Cognitive deficits in docosahexaenoic acid-deficient rats // *Behav Neurosci.* 2002; 116: 6: 1022–1031.
21. Schwellenbach L.J., Olson K.L., McConnell K.J., Stolcpart R.S., Nash J.D., Merenich J.A. The triglyceride-lowering effects of a modest dose of docosahexaenoic acid alone versus in combination with low dose eicosapentaenoic acid in patients with coronary artery disease and elevated triglycerides // *J Am Coll Nutr.* 2006; 25: 6: 480–485.
22. Li D., Mann N.J., Sinclair A.J. A significant inverse relationship between concentrations of plasma homocysteine and phospholipid docosahexaenoic acid in healthy male subjects // *Lipids.* 2006; 41: 1: 85–89.
23. Umhau J.C., Dauphinais K.M., Patel S.H., Nahrwald D.A., Hibbeln J.R., Rawlings R.R., George D.T. The relationship between folate and docosahexaenoic acid in men // *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60: 3: 352–357.
24. Marchioli R., Barzi F., Bomba E., Chieffo C., Di Gregorio D. et al. Early

protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione // *Circulation*. 2002; 105: 16: 1897–1903.

25. *Mebarek S., Ermak N., Benzaria A., Vicca S., Dubois M., Nemoz G., Laville M., Lacour B., Vericel E., Lagarde M., Prigent A.F.* Effects of increasing docosahexaenoic acid intake in human healthy volunteers on lymphocyte activation and monocyte apoptosis // *Br J. Nutr.* 2008; 19: 1–7. 26. *Akbar M., Calderon F., Wen Z., Kim H.Y.* Docosahexaenoic acid: a positive modulator of Akt signaling in neuronal survival // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102: 31: 10858–63.

27. *Gonzalez-Periz A., Planaguma A., Gronert K., Miquel R., Lopez-Parra M., Titos E., Horrillo R., Ferre N., Deulofeu R., Arroyo V., Rodes J., Claria J.* Docosahexaenoic acid (DHA) blunts liver injury by conversion to protective lipid mediators: protectin D1 and 17S-hydroxy-DHA // *FASEB J.* 2006; 20: 14: 2537–9.

28. *Tesorieri L., Bongiorno A., Livrea M.A., Bono A.* Modulation by docosahexaenoic acid of the epinephrine-stimulated adenylate cyclase activity of the bovine retina // *J Neurochem.* 1988; 51: 3: 704–709.

29. *Xue H., Wan M., Song D., Li Y., Li J.* Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid modulate mitogen-activated protein kinase activity in endothelium // *Vascul Pharmacol.* 2006; 44: 6: 434–9.

30. *Mukherjee P.K., Marcheselli V.L., Serhan C.N., Bazan N.G.* Neuroprotectin D1: a docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 22: 8491–6.

31. *German O.L., Insua M.F., Gentili C., Rotstein N.P., Politi L.E.* Docosahexaenoic acid prevents apoptosis of retina photoreceptors by activating the ERK/MAPK pathway // *J Neurochem.* 2006; 98: 5: 1507–1520.

32. *Florent S., Malaplate-Armand C., Youssef I., Kriem B., Koziel V., Escanye M.C., Fife A., Sponne L., Leininger-Muller B., Olivier J.L., Pillot T., Oster T.* Docosahexaenoic acid prevents neuronal apoptosis induced by soluble amyloid-beta oligomers // *J Neurochem.* 2006; 96: 2: 385–95.

33. *Lukiv W.J., Bazan N.G.* Docosahexaenoic acid and the aging brain // *J Nutr.* 2008; 138: 12: 2510–2514.

34. *Khalfoun B., Thibault F., Watier H., Bardos P., Lebranchu Y.* Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids inhibit in vitro human endothelial cell production of interleukin-6 // *Adv Exp Med Biol.* 1997; 400B: 589–597.

35. *Li Q., Ma J., Tan L., Wang C., Li N., Li Y., Xu G., Li J.* Effect of docosahexaenoic acid on interleukin-2 receptor signaling pathway in lipid rafts // *Sci China C Life Sci.* 2006; 49: 1: 63–72.

36. *Pan H.C., Kao T.K., Ou Y.C., Yang D.Y., Yen Y.J., Wang C.C., Chuang Y.H., Liao S.L., Raung S.L., Wu C.W., Chiang A.N., Chen C.J.* Protective effect of docosahexaenoic acid against brain injury in ischemic rats // *J Nutr Biochem.* 2008.

37. *Dunstan J.A., Roper J., Mitoulas L., Hartmann P.E., Simmer K., Prescott S.L.* The effect of supplementation with fish oil during pregnancy on breast milk immunoglobulin A, soluble CD14, cytokine levels and fatty acid composition // *Clin Exp Allergy.* 2004; 34: 8: 1237–1242.

38. *Dunstan J.A., Mori T.A., Barden A., Beilin L.J., Taylor A.L., Holt P.G., Prescott S.L.* Maternal fish oil supplementation in pregnancy reduces interleukin-13 levels in cord blood of infants at high risk of atopy // *Clin Exp Allergy.* 2003; 33: 4: 442–448.

39. *Berry C.B., Hayes D., Murphy A., Wiessner M., Rauen T., McBean G.J.* Differential modulation of the glutamate transporters GLT1, GLAST and EAAC1 by docosahexaenoic acid // *Brain Res.* 2005; 1037: 1–2: 123–133.

40. *Levant B., Ozias M.K., Davis P.F., Winter M., Russell K.L., Carlson S.E., Reed G.A., McCarron K.E.* Decreased brain docosahexaenoic acid content produces neurobiological effects associated with depression: Interactions with reproductive status in female rats // *Psychoneuroendocrinol.* 2008; 33: 9: 1279–92.

41. *Hashimoto M., Tanabe Y., Fujii Y., Kikuta T., Shibata H., Shido O.* Chronic administration of docosahexaenoic acid ameliorates the impairment of spatial cognition learning ability in amyloid beta-infused rats // *J Nutr.* 2005; 135: 3: 549–555.

42. *Jiang L.H., Shi Y., Wang L.S., Yang Z.R.* The influence of orally administered docosahexaenoic acid on cognitive ability in aged mice // *J Nutr Biochem.* 2008.

43. *Hibbeln J.R.* Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis // *J Affect Disord.* 2002; 69: 1–3: 15–29.

44. *Sontrop J., Avison W.R., Evers S.E., Speechley K.N., Campbell M.K.* Depressive symptoms during pregnancy in relation to fish consumption and intake of n-3 polyunsaturated fatty acids // *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008; 22: 4: 389–399.

45. *Miyake Y., Sasaki S., Tanaka K., Ohya Y., Miyamoto S., Matsunaga I., Yoshida T., Hirota Y., Oda H.* Fish and fat intake and prevalence of allergic rhinitis in Japanese females: the Osaka Maternal and Child Health Study // *J Am Coll Nutr.* 2007; 26: 3: 279–287.

46. *Olsen S.F., Osterdal M.L., Salvig J.D., Weber T., Tabor A., Secher N.J.* Duration of pregnancy in relation to fish oil supplementation and habitual fish

intake: a randomised clinical trial with fish oil // *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61: 8: 976–85.

47. *Talesnik J., Hsia J.C.* Coronary flow reactions to arachidonic acid are inhibited by docosahexaenoic acid // *Eur J Pharmacol.* 1982; 80: 2–3: 255–258.

48. *Fischer S., Vischer A., Preac-Mursic V., Weber P.C.* Dietary docosahexaenoic acid is retroconverted in man to eicosapentaenoic acid, which can be quickly transformed to prostaglandin I3 // *Prostaglandins.* 1987; 34: 3: 367–375.

49. *Llanos A., Lin Y., Mena P., Salem N. Jr., Uauy R.* Infants with intrauterine growth restriction have impaired formation of docosahexaenoic acid in early neonatal life: a stable isotope study // *Pediatr Res.* 2005; 58: 4: 735–740.

50. *van Eijsden M., Hornstra G., van der Wal M.F., Vrijkotte T.G., Bonsel G.J.* Maternal n-3, n-6, and trans fatty acid profile early in pregnancy and term birth weight: a prospective cohort study // *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 4: 887–895.

51. *Grandjean P., Bjerve K.S., Weihe P., Steuerwald U.* Birthweight in a fishing community: significance of essential fatty acids and marine food contaminants // *Int J Epidemiol.* 2001; 30: 6: 1272–1278.

52. *Muthaya S., Dwarkanath P., Thomas T., Ramprakash S., Mehra R., Mhaskar A., Mhaskar R., Thomas A., Bhat S., Vaz M., Kurpad A.V.* The effect of fish and omega-3 LCPUFA intake on low birth weight in Indian pregnant women // *Eur J Clin Nutr.* 2007.

53. *Helland I.B., Saugstad O.D., Smith L., Saarem K., Solvoll K., Ganes T., Drevon C.A.* Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women // *Pediatrics.* 2001; 108: 5: E82.

54. *Salem N. Jr., Pawlosky R.J.* Docosahexaenoic acid is an essential nutrient in the nervous system // *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1992; Spec No: 153–156.

55. *Wurtman R.J.* Synapse formation and cognitive brain development: effect of docosahexaenoic acid and other dietary constituents // *Metabolism.* 2008; 57: Suppl 2: S6–10.

56. *Heird W.C., Prager T.C., Anderson R.E.* Docosahexaenoic acid and the development and function of the infant retina // *Curr Opin Lipidol.* 1997; 8: 1: 12–16.

57. *Smithers L.G., Gibson R.A., McPhee A., Makrides M.* Higher dose of docosahexaenoic acid in the neonatal period improves visual acuity of preterm infants: results of a randomized controlled trial // *Am J Clin Nutr.* 2008; 88: 4: 1049–1056.

58. *Werkman S.H., Carlson S.E.* A randomized trial of visual attention of preterm infants fed docosahexaenoic acid until nine months // *Lipids.* 1996; 31: 1: 91–97.

59. *Sanjurjo P., Ruiz-Sanz J.I., Jimeno P., Aldamiz-Echevarria L., Aquino L., Matorras R., Esteban J., Banque M.* Supplementation with docosahexaenoic acid in the last trimester of pregnancy: maternal-fetal biochemical findings // *J Perinat Med.* 2004; 32: 2: 132–136.

60. *Judge M.P., Harel O., Lammi-Keefe C.J.* A docosahexaenoic acid-functional food during pregnancy benefits infant visual acuity at four but not six months of age // *Lipids.* 2007; 42: 2: 117–22.

61. *Jorgensen M.H., Hernell O., Hughes E., Michaelsen K.F.* Is there a relation between docosahexaenoic acid concentration in mothers' milk and visual development in term infants? // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 32: 3: 293–296.

62. *Henriksen C., Haugholt K., Lindgren M., Aurvag A.K., Ronnestad A., Gronn M., Solberg R., Moen A., Nakstad B., Berge R.K., Smith L., Iversen P.O., Drevon C.A.* Improved cognitive development among preterm infants attributable to early supplementation of human milk with docosahexaenoic acid and arachidonic acid // *Pediatrics.* 2008; 121: 6: 1137–1145.

63. *Pastor N., Soler B., Mitmesser S.H., Ferguson P., Lifschitz C.* Infants fed docosahexaenoic acid- and arachidonic acid-supplemented formula have decreased incidence of bronchiolitis/bronchitis the first year of life // *Clin Pediatr (Phila)*. 2006; 45: 9: 850–855.

64. *Ryan A.S., Nelson E.B.* Assessing the effect of docosahexaenoic acid on cognitive functions in healthy, preschool children: a randomized, placebo-controlled, double-blind study // *Clin Pediatr (Phila)*. 2008; 47: 4: 355–62.

65. *Nelson G.J., Schmidt P.C., Bartolini G.L., Kelley D.S., Kyle D.* The effect of dietary docosahexaenoic acid on plasma lipoproteins and tissue fatty acid composition in humans // *Lipids.* 1997; 32: 11: 1137–1146.

66. *Minda H., Kovacs A., Funke S., Szasz M., Burus I., Molnar S., Marosvolgyi T., Decsi T.* Changes of fatty acid composition of human milk during the first month of lactation: a day-to-day approach in the first week // *Ann Nutr Metab.* 2004; 48: 3: 202–9.

67. *Kuipers R.S., Fokkema M.R., Smit E.N., van der Meulen J., Boersma E.R., Muskiet F.A.* High contents of both docosahexaenoic and arachidonic acids in milk of women consuming fish from lake Kitangiri (Tanzania): targets for infant formulae close to our ancient diet? // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005; 72: 4: 279–288.

68. *Rodriguez A., Raederstorff D., Sarda P., Lauret C., Mendy F., Descomps B.* Preterm infant formula supplementation with alpha linolenic acid and docosahexaenoic acid // *Eur J Clin Nutr.* 2003; 57: 6: 727–734.

69. *Гаврисюк В.К.* Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в медицине // *Укр. пульмонолог. журн.* 2001; 3: 5–10.