

© Коллектив авторов, 2018

О.А. ГРОМОВА¹, И.Ю. ТОРШИН¹, Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ², И.А. РЕЙЕР¹**СИНЕРГИЗМ МЕЖДУ ФОЛАТАМИ И ДОКОЗАГЕКСАЕНОВОЙ КИСЛОТОЙ
В РАМКАХ РАЗДЕЛЬНОГО ПРИЕМА МИКРОНУТРИЕНТОВ
ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

Синергизм между фолатами и омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (омега-3 ПНЖК) обусловлен тем, что оба микронутриента способствуют снижению хронического воспаления и важны для нормофизиологического развития плода. Недостаточность фолатов нарушает метилирование ДНК и приводит к функциональному дефициту омега-3 ПНЖК у беременной, а недостаточность омега-3 ПНЖК стимулирует нарушения обмена фолатов. Докозагексаеновая кислота (ДГК) является одной из наиболее важных форм ПНЖК для беременных. Для нутрициальной поддержки беременности перспективен прием фолиевой кислоты и ДГК совместно с другими жирорастворимыми витаминами (D, E).

Ключевые слова: фолиевая кислота, докозагексаеновая кислота, витамин E, беременность, витаминизация. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Рейер И.А. Синергизм между фолатами и докозагексаеновой кислотой в рамках раздельного приема микронутриентов во время беременности. *Акушерство и гинекология*. 2018; 7: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.7>.

O.A. GROMOVA¹, I.Yu. TORSHIN¹, N.K. TETRUASHVILI², I.A. REIER¹**SYNERGY BETWEEN FOLATES AND DOCOSAHEXAENOIC ACID
WHEN TAKING THE MICRONUTRIENTS SEPARATELY DURING PREGNANCY**¹Federal Research Center of Informatics and Management, Russian Academy of Sciences, Moscow 119333, Vavilova str. 42, Russia²Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow 117997, Ac. Oparina str. 4, Russia

The synergy between folates and omega-3 polyunsaturated fatty acids (omega-3 PUFA) is due to the fact that both micronutrients may reduce chronic inflammation and are important for the normal physiological development of the fetus. Folate deficiency disrupts DNA methylation and results in functional omega-3 PUFA deficiency in pregnant women, whereas omega-3 PUFA deficiency stimulates folate metabolic disturbances. Docosahexaenoic acid (DHA) is one of the most important types of PUFA for pregnant women. The combined use of folic acid and DHA together with other fat-soluble vitamins (D, E) is promising for nutritional support during pregnancy.

Keywords: folic acid, docosahexaenoic acid, vitamin E, pregnancy, Vitaminization.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K., Reier I.A. Synergy between folates and docosahexaenoic acid when taking the micronutrients separately during pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2018; (7): (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.7>.

Общеизвестно, что дефицит фолатов в плазме крови приводит к патологиям беременности и порокам развития. Особенно ярко эффекты дефицита фолатов проявляются в группах риска (генетически обусловленные нарушения обмена фолатов, беременность на фоне пиелонефрита, тромбофилии, бронхиальной астмы и др.). Пониженный уровень фолатов в сыворотке крови обусловлены чаще всего недостаточным потреблением фолат-содержащих продуктов, недостаточно полным всасыванием фолатов в кишечнике, воздействием фолат-выводящих лекарств. Дефицит фолатов нарушает биосинтез S-аденозилметионина, необходимого для

метиляции ДНК растущих клеток [1]. В результате дефицит фолатов приводит к формированию различных дефектов эмбриона [2, 3].

Фолаты проявляют свои биологические эффекты в контексте других эссенциальных микронутриентов [4]. Прежде всего, фолаты в совокупности с миоинозитолом, другими витаминами группы В и омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) способствуют профилактике пороков развития плода и тромбофилии у беременных [5]. Физиологические дозы фолатов, омега-3 ПНЖК, йода и других микронутриентов (хром, цинк, витамины В2, D, А, С, В8 и др.) имеют принципиальное

значение для профилактики избыточной массы тела новорожденных (макросомии) [6, 7].

Особое значение имеет синергизм между фолатами и омега-3 ПНЖК — прежде всего докозагексаеновой кислотой (ДГК). Омега-3 ПНЖК и фолаты обладают широким спектром действия на различные системы организма: антиатеросклеротическим, антиаритмическим, противовоспалительным, ноотропным, антидепрессантным и др. [8], что важно для снижения риска рождения ребенка с избыточной массой тела, аутизмом и др. Омега-3 ПНЖК повышают нейropsychический потенциал женщины; способствуют оптимальному внутриутробному развитию мозга и зрения [9].

В работе представлены результаты систематического анализа данных фундаментальной и клинической медицины, указывающие на перспективность совместного использования омега-3 ПНЖК, фолатов, йода, витамина Е и витамина D для нутрициальной поддержки беременности.

Молекулярно-физиологические механизмы синергидного действия фолатов и омега-3 ПНЖК во время беременности

Известно, что и омега-3 ПНЖК, и фолаты необходимы для роста клеток. В то время как роль фолатов в клеточном росте связана в основном с необходимостью метилирования ДНК постоянно делящихся клеток, омега-3 ПНЖК и их производные могут оказывать более специфическое воздействие на торможение апоптоза, рост и дифференциацию клеток посредством разрешения воспаления, синтеза нейротропных и детоксикации [5].

Фолаты и омега-3 ПНЖК характеризуются выраженным защитным действием против тератогенных веществ. Например, метотрексат и аминоптерин являются синтетическими антагонистами фолатов, которые ингибируют фермент дигидрофолатредуктазу, тем самым существенно тормозя синтез фолатов и приводят к широкому кругу пороков развития, таких как гидроцефалия, микрофтальмия, расщелина губы и неба и др. [10].

Фолатный метаболизм играет важную роль прежде всего в эпигенетических процессах, то есть в изменениях экспрессии генов, осуществляемых вследствие метилирования ДНК и изменения структуры хроматина. Противовоспалительный эффект омега-3 ПНЖК важен для поддержки беременности на фоне аллергических заболеваний и воспалительных заболеваний (плацентит, ревматоидный артрит и др.). Синтезируемые из омега-3 ПНЖК резолвины воздействуют на так называемое «разрешение воспаления» (англ. «resolution of inflammation») — то есть процесс физиологического окончания воспаления [11].

Цитопротекторный эффект омега-3 ПНЖК (в большей степени ДГК) важен для защиты нервной системы плода и клеток сетчатки глаза. Цитопротекторный эффект опосредуется через основное производное ДГК, нейротроптин, активность которого приводит к ингибированию активации каспаз [12]. Нейротроптины, синтези-

руемые из ДГК, обладают значительным противовоспалительным и нейропротективным потенциалом [13]. Диетарная поддержка препаратами ДГК увеличивает уровни нейротрофического фактора BDNF в гиппокампе [14].

Биохимический анализ липидного состава мембран показал, что ДГК стимулирует синтез нейротропнина D1 в ишемической пениумбре [15]. Прием ДГК в количестве 7 мг/кг значительно улучшал неврологическую оценку по сравнению с контролем, если прием ДГК был не позднее чем 5 ч после ишемии [16].

Особое значение имеет прием омега-3 ПНЖК во время беременности для профилактики рождения детей с аутизмом и с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), зачастую сопровождающегося органическими повреждениями мозга (кисты, особенно в лобных долях). Прием омега-3 ПНЖК во втором и третьем триместрах может приводить к ликвидации уже сформированных кист в различных отделах мозга к моменту родов [17]. Потребление ДГК связано с изменениями в функциональной активности нейронных сетей коры головного мозга, вовлеченных в поддержку процесса внимания [18].

Фундаментальные и клинические исследования, доказывающие существование синергизма между фолатами и омега-3 ПНЖК

Соотношение между фолатами и омега-3 ПНЖК двунаправленно. Иначе говоря, дефицит фолатов негативно влияет на метаболизм ПНЖК. И наоборот, недостаточность омега-3 ПНЖК приводит к нарушениям метаболизма фолатов.

Дефицит фолатов изменяет метаболизм ПНЖК и тем самым способствует развитию сердечно-сосудистых нарушений. В эксперименте дефицит фолатов вызывал снижение уровней омега-3 ПНЖК в тромбоцитах и усиливал синтез тромбоксана TXA₂. Тромбоксан способствует активации и агрегации тромбоцитов [19]. В то же время экспериментальная диета с фолатами в течение 15 дней увеличивала уровень омега-3 ПНЖК в плазме крови и в липидах плазмы, тромбоцитов и эритроцитов. Известно, что омега-3 ПНЖК оказывают антитромботическое воздействие и таким образом предотвращают сосудистые нарушения плаценты, матери и плода [19].

Следует отметить, что определенные факторы диеты могут одновременно влиять на метаболизм и фолатов и омега-3 ПНЖК. Например, диетарный метионин стимулирует метаболизм омега-6 ПНЖК. В эксперименте диета, богатая метионином (творог, «красное» мясо), не только способствовала увеличению уровня гомоцистеина (что соответствует нарушению фолатного метаболизма), но и приводила к росту уровня провоспалительной омега-6 ПНЖК в фосфолипидах печени [20]. Негативные последствия диеты богатой метионином могут быть существенно нивелированы при приеме омега-3 ПНЖК, фолатов, включением в рацион рыбы и морских водорослей.

Кроме того, развивающаяся на фоне дефицита фолатов гипергомоцистеинемия вызывает гиперметилование промотора гена дельта-6-десатуразы (Fads2) и снижает уровень экспрессии этого гена, вовлеченного

в метаболизм омега-3 ПНЖК [21]. Гомоцистеин связан с липидным метаболизмом через цикл метионина и синтез фосфатидилхолина. Фосфатидилхолин принципиально важен для транспорта ДГК из печени в плазму и для распределения в тканях [22].

Омега-3 ПНЖК могут регулировать экспрессию генов посредством активации факторов транскрипции: рецепторов активаторов пролиферации пероксисом (гены группы PPAR) [23] и других факторов транскрипции (PXR, CAR, LXR, FXR, RARG, RREB1, ретиноидных рецепторов RXRA и др.) [24]. В полногеномном исследовании эффектов омега-3 ПНЖК на экспрессию всех генов человека было установлено, что прием ДГК в течение 6 месяцев приводил к достоверным изменениям в экспрессии многочисленных генов регуляции воспаления и выживания нейронов [25]. В эксперименте омега-3 ПНЖК способствуют снижению уровня гомоцистеина и восстанавливают уровни метилирования ДНК [18]. Одним из механизмов осуществления этих эффектов является воздействие омега-3 ПНЖК на экспрессию генов, вовлеченных в метаболизм фолатов и гомоцистеина. Обработка клеток в культуре докозагексаеновой кислотой (ДГК) в течение 48 часов приводила к достоверному повышению экспрессии мРНК гена MTHFR 5-метилтетрагидрофолат редуктазы ($p < 0,05$); снижению экспрессии гена MAT метионин аденозилтрансферазы и увеличению экспрессии гена CSE цистатионин лиаза по сравнению с контрольной группой [18]. Уровень экспрессии гена MTHFR были значительно увеличены в ДГК группе ($p < 0,05$), что соответствует усилению эндогенного синтеза фолатов из фолиевой кислоты.

Синергизм между фолатами и ДГК в поддержании функции плаценты

И фолаты, и омега-3 ПНЖК оказывают воздействие на процессы роста и дифференциации клеток плаценты – «органа-посредника» между плодом и женщиной [26]. Плацента потребляет большое количество эссенциальных микронутриентов. Особенность строения плаценты и способность ее участвовать в обмене веществ влияет на гестационный рост плода и на его массу тела при рождении [27]. Поэтому, нарушения функции плаценты имеют важное значение для патогенеза макросомии [28].

С практической точки зрения важно отметить, что добавление в диету докозагексаеновой кислоты и фолатов оказывает позитивное влияние на выживание клеток плаценты. Рацион здоровых беременных ($n=55$) был дополнен омега-3 ПНЖК и/или фолатами; были исследованы показатели роста клеток (ядерный антиген клеточной пролиферации, PCNA) и апоптоза (p53, цитокератин 18) [29].

Синегизм между фолатами, ДГК и другими микронутриентами в регуляции нервно-психического развития плода и ребенка

Определенные генетические факторы, инфекционные заболевания, неадекватное питание негативно

влияют на развитие мозга плода и являются факторами риска для формирования шизофрении, биполярного расстройства и аутизма [30]. Обеспеченность омега-3 ПНЖК и прежде всего ДГК оказывает существенное влияние на когнитивное развитие детей [9]. Например, шизофрения более тяжело протекает в определенных западных странах, характеризующихся обилием в питании жирных мясных продуктов (насыщенные жиры) и низким содержанием омега-3 ПНЖК [31]. Исследования пациентов с шизофренией указали на низкий уровень фолатов и повышенные уровни гомоцистеина плазмы крови [32].

Пренатальный статус беременной по ДГК влияет на оценку неврологического статуса детей в возрасте 4–5 лет. В исследовании группа здоровых беременных начиная с 20 нед. беременности и до родов была рандомизирована на прием (1) 500 мг/сут ДГК + 150 мг/сут ЭПК; (2) 400 мкг/сут фолатов; (3) 500 мг/сут ДГК + 150 мг/сут ЭПК + 400 мкг/сут фолатов или (4) плацебо. Затем по достижении возраста 5 лет все дети-участники наблюдений прошли неврологическую оценку тонкой моторики, двигательной активности, осанки и мышечного тонуса, рефлексов и визуально-моторного поведения с последующим расчетом баллов неврологической оценки оптимальности развития. В подгруппе детей со значениями баллов, соответствующих оптимальному развитию в возрасте 5 лет, уровни ДГК и ДГК-фосфолипидов в эритроцитах пуповины на момент родов были достоверно более высокими [33].

Совместное назначение фолатов и омега-3 ПНЖК во время беременности способствует улучшению когнитивного развития детей в возрасте 6–7 лет. В многоцентровом исследовании беременные были рандомизированы в 4 группы и получали, они получали (1) 500 мг/сут ДГК + 150 мг/сут ЭПК, (2) 400 мкг/сут 5-метилтетрагидрофолата, (3) ДГК + фолаты или (4) плацебо начиная с 20-й недели беременности до родов. Результаты теста показали, что дети, чьи матери имели более высокий процент ДГК в эритроцитах на момент родов, имели достоверно более высокие показатели по шкале К-АВС, предназначенному для детей 2,5–12,5 года [34].

Недостаточность омега-3 ПНЖК достоверно чаще встречается в популяционных подгруппах людей с широким спектром психических расстройств, включая синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), депрессию, шизофрению и аутизм. Если ранее считалось, что основными причинами аутизма являются генетические аномалии и болезни зависимости у родителей, то в последние годы становятся все более очевидными взаимосвязи между нарушениями питания у матери во время беременности и формированием аутизма у ребенка [35]. Действительно, в рационе детей с аутизмом отмечается более низкое содержание ДГК и ЭПК и более высокое содержание провоспалительных омега-6 ПНЖК [36]. Воздействие омега-3 ПНЖК на профилактику аутизма связано, в частности, со снижением хронического воспаления в нервной ткани, характерного для данной группы пациентов. Известно, что у детей с аутизмом отмечаются более высокие уровни и активность провоспалительных цитокинов и транскрипционного фактора NF- κ B [37].

В эксперименте недостаточная обеспеченность фолатами во время беременности приводила к формированию аутично-подобных признаков. У крысят, рожденных от матерей с периконцепционным дефицитом фолатов, вызывает изменения в поведении потомства, классифицирующихся как аутичноподобный фенотип [38]. Дотации фолиевой кислоты во время беременности снижали риск расстройств аутистического спектра у детей ($n=45\ 300$, 3–5 лет, у 572 детей установлен диагноз аутизм); были статистически значимо ассоциированы с меньшим риском аутизма у потомства (ОР 0,39, 95% ДИ, 0,30–0,50, $P<0,001$) [39].

Отметим, что недостаточная обеспеченность другими микронутриентами также способствует формированию аутистического фенотипа [40]. Дефицит витамина Е (α -токоферол) во время эмбриогенеза у рыбок *Danio rerio* провоцирует недостаточность ДГК [41], что указывает на необходимость совместного назначения витамина Е и ДГК для профилактики аутизма. Витамин Е в сочетании с фолиевой кислотой усиливает нейропротекцию посредством модуляции активности митохондриальных комплексов и антиоксидантного действия [42]. Разрешая хроническое воспаление, омега-3 ПНЖК и витамин Е способствует снижению риска аутизма, СДВГ и апраксии у детей [43].

Омега-3 ПНЖК, фолаты, йод в профилактике макросомии

Низкая обеспеченность организма беременной женщины микронутриентами увеличивает риск развития макросомии [7]. За последнее десятилетие отмечается увеличение частоты рождения крупных новорожденных. Макросомия – причина перинатальной патологии, риска метаболических расстройств, раннего ожирения и сахарного диабета [44].

Дефициты фолатов, других витаминов группы В и омега-3 ПНЖК (ДГК), на фоне избытка углеводов и насыщенных жиров, провоцируют ожирение и диабет, являющиеся наиболее важными факторами риска макросомии [45]. Дотации омега-3 ПНЖК воздействуют на дифференцировку Т-хелперных клеток так, что соотношение чисел клеток Th1/Th2 смещается от провоспалительного фенотипа (Th1) к противовоспалительному фенотипу (Th2), способствуя профилактике макросомии плода и, в последующем, ожирения у ребенка [46].

Низкая обеспеченность йодом также ассоциирована с риском макросомии, так как йод наряду со своими молекулярными синергистами [47] способствует профилактике гипотиреоза при беременности. При популяционном наблюдении 2347 беременных женщин в Китае оказалось, что клинический и субклинический гипотиреоз повышал риск преждевременных родов в 4,4 раза ($P=0,009$), изолированная гипотирексинемия увеличивала вероятность макросомии (ОР 2,22, 95% ДИ: 1,13–4,85) [48].

Заключение

Адекватная обеспеченность микронутриентами в течение 9 месяцев беременности программирует соматическое и нервно-психическое здоровье

ребенка. Дефициты микронутриентов во время беременности связаны не только с повышением риска пороков развития, но и с более тонкими нарушениями в области формирования психической сферы (аутизм, олигофрения, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, шизофрения и др.). При дефиците микронутриентов наблюдаются, казалось бы, прямо противоположные влияния на антропометрические показатели: дети рождаются как с недостаточной массой тела, так и наоборот, с макросомией; как с расторможенным, гиперактивным, так и с аутистическим, излишне замкнутым, поведением.

Фолаты и омега-3 ПНЖК – одни из наиболее важных микронутриентов, регулирующих и антропометрические, и нервно-психические характеристики. Омега-3 ПНЖК повышают нейропсихический потенциал самой женщины во время беременности и в период лактации, предотвращая послеродовую депрессию, предотвращают нервно-психические отклонения и макросомию плода [5]. Следовательно, прием фолатов и омега-3 ПНЖК важно начать уже с ранних сроков беременности и продолжать до конца лактации.

Между фолатами, омега-3 ПНЖК и другими микронутриентами существуют неразрывные синергидные взаимодействия: фолаты непосредственно воздействуют на экспрессию генов метаболизма углеводов, регуляции клеточного цикла и апоптоза, а омега-3 ПНЖК способствуют экспрессии генов, вовлеченных в метаболизм самих фолатов. Кроме того, омега-3 ПНЖК проявляют противовоспалительные, антиапоптотические и нейропротективные эффекты, важные для развития нервной системы плода и ребенка. Одновременная коррекция рациона питания по ДГК и фолатам также оказывает позитивное влияние на выживание клеток плаценты.

Согласно рекомендациям ВОЗ, профилактику гиповитаминозов следует проводить в дозах, не превышающих суточную. Исходя из этого, в профилактических целях рациональным представляется назначение базового ВМК, сочетающего в себе только доказано значимые и безопасные при беременности, не конкурирующие между собой компоненты в независимых (в пределах суточной потребности) дозах. Комплекс витажиналь содержит физиологические дозы нутриентов: 214 мг омега-3 ПНЖК (из них 200 мг ДГК), фолиевую кислоту (400 мкг), йод (150 мкг) в виде йодида калия, витамин D3 (200МЕ) и Е (12 мг) – компоненты, важность и значимость которых для беременных была многократно доказана в проведенных исследованиях и клинической практике.

Комплекс витажиналь позволяет осуществлять длительное ежедневное использование на постоянной основе (во время планирования беременности, во время беременности и при кормлении). Витажиналь сочетается с любыми витаминами и минералами, что позволяет при необходимости сочетать его с необходимыми дополнительными элементами. Например, для решения задач поддержки костно-мышечной системы у беременной и

профилактики рахита у плода витаминизация возможна дополнять курсом препаратов кальция и магния. При выявлении железо-дефицитной анемии необходимо подключение курсов препаратов на основе органических солей железа в дозе, соответствующей выраженности симптомов дефицита железа (например, тотема, ферлатум и др.). Важно подчеркнуть, что использовать базовый комплекс витаминизация (обладающего хорошей органолептикой), можно даже в утренний прием пищи (за завтраком), не усиливая тошноту у беременных.

Эффективность приема ВМК во время беременности охарактеризована обширной доказательной базой [1, 2, 6, 49, 50]. Поэтому применение микронутриентов закреплено в нормативных документах Министерства здравоохранения России [49], в том числе в «Стандарт медицинской помощи женщинам с нормальным течением беременности, приказ МЗ РФ №662 от 14.09.06г.» (в котором прописаны рекомендуемые наборы продуктов для питания беременных женщин, кормящих матерей и детей до 3 лет), в приказе № 395н «Об утверждении норм лечебного питания» от 21.06.2013, в ГОСТе 58040-2017 «Комплексы витаминно-минеральные. Общие технические условия» (приказ № 2094-ст от 26 декабря 2017), в методических рекомендациях «О применении специализированных продуктов и витаминно-минеральных комплексов в лечебном питании» и др. [50].

Следует отметить, что приказы №№ 662, 395н зарегистрированы в Минюсте РФ и являются нормативными правовыми актами, исполнение которых обязательно всеми медицинскими учреждениями РФ. В этих и других нормативных актах подчеркивается, что композиционный состав витаминно-минеральных комплексов и доз включенных в него микронутриентов должны одновременно обеспечивать их эффективность и безопасность, что полностью соответствует составу комплекса витаминизация.

Литература/References

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Авдеева Н.В., Спиричев В.Б. Применение витаминов и микроэлементов у беременных в разных странах. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011; 10(5): 62-71. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Avdeeva N.V., Spirichev V.B. The use of vitamins and trace elements in pregnant women in different countries. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2011; 10(5): 62-71. (in Russian)]
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лисицына Е.Ю. Гепатопротекторные свойства витаминов в прекоцепции и при беременности. *Земский врач*. 2011; 4: 23-8. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lisitsyna E.Yu. Hepatoprotective properties of vitamins in preconceptation and pregnancy. *Zemsky vrach*. 2011; 4: 23-8. (in Russian)]
3. Greenberg J.A., Bell S.J., Guan Y., Yu Y.H. Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev. Obstet. Gynecol.* 2011; 4(2): 52-9.
4. Dary O. Nutritional interpretation of folic acid interventions. *Nutr. Rev.* 2009; 67(4): 235-44.
5. Торшин И.Ю., Громова О.А.; РСЦ Ин-та микроэлементов ЮНЕСКО. 25 мгновений молекулярной фармакологии. О развитии клинико-фармакологического мышления. Монография. Иваново; 2012. [Torshin I.Yu., Gromova O.A.; RIC of the UNESCO Institute for Micronutrients. 25 Moments of Molecular Pharmacology. On the development of clinical and pharmacological thinking. Monograph. Иваново; 2012. (in Russian)]
6. Серов В.Н., Торшин И.Ю., Громова О.А. Постимедровый подход к назначению витаминно-минеральных комплексов на основе систематического анализа биологической значимости витаминов и микроэлементов в системе мать-плацента-плод. *Гинекология*. 2010; 12(6): 24-34. [Serov V.N., Torshin I.Yu., Gromova O.A. Postmestrial approach to the appointment of vitamin-mineral complexes based on a systematic analysis of the biological importance of vitamins and trace elements in the mother-placenta-fetus system. *Ginekologiya*. 2010; 12(6): 24-34. (in Russian)]
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Сидельникова В.М. Нутрициальный подход к профилактике избыточной массы тела новорожденных. *Гинекология*. 2010; 12(5): 56-64. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K., Sidelnikova V.M. Nutritional approach to the prevention of overweight of newborns. *Ginekologiya*. 2010; 12(5): 56-64. (in Russian)]
8. 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.
9. Громова О.А., Торшин И.Ю., Егорова Е.Ю. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и когнитивное развитие детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10(1): 66-72. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Egorova E.Yu. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development of children. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2011; 10(1): 66-72. (in Russian)]
10. Koppelman T., Pollak Y., Mogilner J., Bejar J., Coran A.G., Sukhotnik I. Reversal of severe methotrexate-induced intestinal damage using enteral n-3 fatty acids. *Br. J. Nutr.* 2013; 109(1): 89-98.
11. Serhan C.N. Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2005; 8(2): 115-21.
12. 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.
13. Bazan N.G. Omega-3 fatty acids, pro-inflammatory signaling and neuroprotection. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2007; 10(2): 136-41.
14. 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): 549-55.
15. Belayev L., Khoutorova L., Atkins K.D., Eady T.N., Hong S., Lu Y. et al. Docosahexaenoic acid therapy of experimental ischemic stroke. *Transl. Stroke Res.* 2011; 2(1): 33-41.
16. Belayev L., Khoutorova L., Atkins K.D., Bazan N.G. Robust docosahexaenoic acid-mediated neuroprotection in a rat model of transient, focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2009; 40(9): 3121-6.
17. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сонина Н.П., Керимкулова Н.В. 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. Земский врач*. 2013; 3: 39-46. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Sonina N.P., Kerimkulova N.V. How often should I prescribe omega-3 pregnant women? About the preventive, curative and excessive dose. About dosing of omega-3 pnhzk in somatic and obstetrical pathology. *Issues of efficiency and safety. Zemsky vrach*. 2013; 3: 39-46. (in Russian)]
18. McNamara R.K., Able J., Jandacek R., Rider T., Tso P., Eliassen J.C. et al. Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: a placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91(4): 1060-7.
19. Durand P., Prost M., Blache D. Pro-thrombotic effects of a folic acid deficient diet in rat platelets and macrophages related to elevated homocysteine and decreased n-3 polyunsaturated fatty acids. *Atherosclerosis*. 1996; 121(2): 231-43.

20. Sugiyama K., Kumazawa A., Zhou H., Saeki S. Dietary methionine level affects linoleic acid metabolism through phosphatidylethanolamine N-methylation in rats. *Lipids*. 1998; 33(3): 235-42.
21. Devlin A.M., Singh R., Wade R.E., Innis S.M., Bottiglieri T., Lentz S.R. Hypermethylation of Fads2 and altered hepatic fatty acid and phospholipid metabolism in mice with hyperhomocysteinemia. *J. Biol. Chem.* 2007; 282(51): 37082-90.
22. Kulkarni A., Dangat K., Kale A., Sable P., Chavan-Gautam P., Joshi S. Effects of altered maternal folic acid, vitamin B12 and docosahexaenoic acid on placental global DNA methylation patterns in Wistar rats. *PLoS One*. 2011; 6(3): e17706.
23. Clarke S.D. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a molecular mechanism to improve the metabolic syndrome. *J. Nutr.* 2001; 131(4): 1129-32.
24. Huang T., Wahlqvist M.L., Li D. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid on gene expression of the critical enzymes involved in homocysteine metabolism. *Nutr. J.* 2012; 11: 6.
25. Vedin I., Cederholm T., Freund-Levi Y., Basun H., Garlind A., Irving G.F. et al. Effects of DHA-rich n-3 fatty acid supplementation on gene expression in blood mononuclear leukocytes: the OmegAD study. *PLoS One*. 2012; 7(4): e35425.
26. Jansson T., Powell T.L. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clin. Sci.* 2007; 113: 1-13.
27. Hovdenak N., Haram K. Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012; 164(2): 127-32.
28. Fowden A.L., Forhead A.J., Coan P.M., Burton G.J. The placenta and intrauterine programming. *J. Neuroendocrinol.* 2008; 20: 439-50.
29. Klingler M., Blaschitz A., Campoy C., Cano A., Molloy A.M., Scott J.M. et al. The effect of docosahexaenoic acid and folic acid supplementation on placental apoptosis and proliferation. *Br. J. Nutr.* 2006; 96(1): 182-90.
30. Agostoni C., Nobile M., Ciappolino V., Delvecchio G., Tesei A., Turolo S. et al. The role of Omega-3 fatty acids in developmental psychopathology: a systematic review on early psychosis, autism, and ADHD. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(12): pii: E2608.
31. Peet M. Eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia and depression: rationale and preliminary double-blind clinical trial results. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2003; 69(6): 477-85.
32. Applebaum J., Shimon H., Sela B.A., Belmaker R.H., Levine J. Homocysteine levels in newly admitted schizophrenic patients. *J. Psychiatr. Res.* 2004; 38(4): 413-6.
33. Escolano-Margarit M.V., Ramos R., Beyer J., Csabi G., Parrilla-Roure M., Cruz F. et al. Prenatal DHA status and neurological outcome in children at age 5.5 years are positively associated. *J. Nutr.* 2011; 141(6): 1216-23.
34. Campoy C., Escolano-Margarit M.V., Ramos R., Parrilla-Roure M., Csabi G., Beyer J. et al. Effects of prenatal fish-oil and 5-methyltetrahydrofolate supplementation on cognitive development of children at 6.5 y of age. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94(6, Suppl.): 1880S-8S.
35. Sinclair A.J., Begg D., Mathai M., Weisinger R.S. Omega 3 fatty acids and the brain: review of studies in depression. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2007; 16(Suppl.1): 391-7.
36. Mazahery H., Stonehouse W., Delshad M., Kruger M., Conlon C., Beck K., von Hurst P. Relationship between long chain n-3 polyunsaturated fatty acids and autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis of case-control and randomised controlled trials. *Nutrients*. 2017; 9: 155.
37. Freedman R., Hunter S.K., Hoffman M.C. Prenatal primary prevention of mental illness by micronutrient supplements in pregnancy. *Am. J. Psychiatry*. 2018; 175(7): 607-19.
38. Degroote S., Hunting D., Takser L. Periconceptional folate deficiency leads to autism-like traits in Wistar rat offspring. *Neurotoxicol. Teratol.* 2018; 66: 132-8.
39. Levine S.Z., Kodesh A., Viktorin 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): 176-84.
40. Saghazadeh A., Ahangari N., Hendi K., Saleh F., Rezaei N. Status of essential elements in autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. *Rev. Neurosci.* 2017; 28(7): 783-809.
41. Lebold K.M., Kirkwood J.S., Taylor A.W., Choi J., Barton C.L., Miller G.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: 105-13.
42. Figueiredo C.P., Bicca M.A., Latini A., Prediger R.D., Medeiros R., Calixto J.B. Folic acid plus α -tocopherol mitigates amyloid- β -induced neurotoxicity through modulation of mitochondrial complexes activity. *J. Alzheimers Dis.* 2011; 24(1): 61-75.
43. Gumprecht E., Rockway S. Can ω -3 fatty acids and tocotrienol-rich vitamin E reduce symptoms of neurodevelopmental disorders? *Nutrition*. 2014; 30(7-8): 733-8.
44. Чезус Л.А., Корчин В.И., Корчина Т.Я. Корреляция показателей углеводно-липидного обмена и элементного статуса у женщин с макросомией плода, проживающих на Севере. *Экология человека*. 2018; 1: 41-6. [Chegus L.A., Korchin V.I., Korchina T.Ya. Correlation of carbohydrate-lipid metabolism and elemental status in women with fetal macrosomia living in the North. *Ekologiya cheloveka*. 2018; 1: 41-6. (in Russian)]
45. Керимкулова Н.В., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Громов А.Н., Гоголева И.В., Громова О.А. Фармакоэкономический анализ витаминно-минеральных комплексов и препаратов отдельных микронутриентов для нутрициальной поддержки беременности. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2014; 1: 30-40. [Kerimkulova N.V., Torshin I.Yu., Grishina T.R., Gromov A.N., Gogoleva I.V., Gromova O.A. Pharmacoeconomic analysis of vitamin-mineral complexes and preparations of individual micronutrients for nutritional support of pregnancy. *Mother and child in Kuzbass*. 2014; 1: 30-40. (in Russian)]
46. Yessoufou A., Nekoua M.P., Gbankoto A., Mashalla Y., Moutairou K. Beneficial effects of omega-3 polyunsaturated Fatty acids in gestational diabetes: consequences in macrosomia and adulthood obesity. *J. Diabetes Res.* 2015; 2015: 731434.
47. Громова О.А., Торшин И.Ю., Кошелева Н.Г. Молекулярные синергисты йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йод-дефицитных заболеваний у беременных. *РМЖ*. 2011; 19(1): 51-8. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kosheleva N.G. Molecular synergists of iodine: new approaches to effective prevention and treatment of iodine-deficient diseases in pregnant women. *Russian Medical Journal*. 2011; 19(1): 51-8. (in Russian)]
48. Yang J., Liu Y., Liu H., Zheng H., Li X., Zhu L., Wang Z. Associations of maternal iodine status and thyroid function with adverse pregnancy outcomes in Henan Province of China. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2018; 47: 104-10.
49. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации 2.3.1.2432-08. М.; 2008. [Norms of physiological needs in energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. *Methodical recommendations 2.3.1.2432-08*. Moscow; 2008. (in Russian)]
50. Хотимченко С.А., Погожева А.В., Коденцова В.М., Кочеткова А.А., Пырьева Е.А. О применении витаминно-минеральных комплексов (ВМК) в лечебном питании. Методические рекомендации ФГБУН «Федеральный центр питания и биотехнологий». М.; 2017. [Khotimchenko S.A., Pogozheva A.V., Kodentsova V.M., Kochetkova A.A., Pyrieva E.A. On the use of vitamin-mineral complexes (IUD) in medical nutrition. *Methodical recommendations FGBUN Federal Center for Nutrition and Biotechnology*. Moscow; 2017. (in Russian)]

Поступила 08.06.2018

Принята в печать 22.06.2018

Received 08.06.2018

Accepted 22.06.2018

Сведения об авторах:

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики, ФИЦ Информатика и управление РАН. Адрес: 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42. Телефон: 8 (916) 108-09-03. E-mail: unesco.gromova@gmail.com. ORCID iD 0000-0002-5785-3421

Торшин Иван Юрьевич, к.х.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики, ФИЦ Информатика и управление РАН. Адрес: 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42. Телефон: 8 (499) 135-24-89. ORCID iD 0000-0002-2659-7998

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

Рейер Иван Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики, ФИЦ Информатика и управление РАН. Адрес: 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42. Телефон: 8 (499) 135-24-89

About the authors:

Gromova, Olga A., Professor, Doctor of Medical Sciences, Science Head of the Institute of Pharmacoinformatics, leading researcher of the Department of Intellectual Systems, Federal Research Center of Informatics and Management, Russian Academy of Sciences. 119333, Russia, Moscow, Vavilova str. 42. Tel.: +74997833327. E-mail: unesco.gromova@gmail.com. ORCID iD 0000-0002-5785-3421

Torshin, Ivan Yu., PhD in Applied Mathematics, PhD in Chemistry, Senior researcher in Laboratory of Pharmacoinformatics at the Department of Intellectual Systems, Federal Research Center of Informatics and Management, Russian Academy of Sciences. 119333, Russia, Moscow, Vavilova str. 42. Tel.: +74997833327. E-mail: tij135@ccas.ru. ORCID iD 0000-0002-2659-7998

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

Reier Ivan Aleksandrovich, PhD, Senior researcher in Laboratory of Pharmacoinformatics at the Department of Intellectual Systems, Federal Research Center of Informatics and Management, Russian Academy of Sciences. 119333, Russia, Moscow, Vavilova str. 42. Tel.: +74997833327

НОВИНКА!



Витажиналь®

БАЗОВЫЙ КОМПЛЕКС МИКРОНУТРИЕНТОВ
С ДОКАЗАННОЙ ЗНАЧИМОСТЬЮ
ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ МАМЫ
И МАЛЫША¹⁻³



- ПЛАНИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ
- БЕРЕМЕННОСТЬ
- КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ

BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

ООО «Безен Хелскеа РУС»
Россия, 123557, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д.13
тел.: (495)980 10 67; факс: (495)980 10 68
www.безен.рф, www.витажиналь.рф

* Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

1. Инструкция по применению биологически активной добавки к пище «Витажиналь®»
2. Ших Е.В., Махова А.А., "Витаминно-минеральный комплекс при беременности", М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016, с. 112-118, 247-248, 292-294, 304-305, 318-332
3. Прегравидарная подготовка: клинический протокол [авт.-разраб. Радзинский В.Е. и др.]. М.: Редакция журнала Status preasens, 2016. - с.5-43

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.



Реклама
VITA.07.2018.0258

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ