

# Дефицит докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислот в рационе беременных: связь с врожденными нарушениями зрения у детей

О.А.Громова, И.Ю.Торшин

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Российская Федерация;  
Институт фармакоинформатики РАН, Москва, Российская Федерация

Закладка зрительного анализатора начинается еще в I триместре, а зрительная функция у плода формируется к III триместру. Качество зрения, достаточное для начала обучения в школе, формируется только к 6–7-му году жизни ребенка. Для физиологического развития функции зрения необходимы  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Доказательные исследования показали важность использования  $\omega$ -3 ПНЖК в профилактике и терапии нарушений зрения. Положительная офтальмологическая динамика обусловлена комплексным воздействием  $\omega$ -3 ПНЖК, включающим противовоспалительные, антиоксидантные, трофические, антиапоптотические и нейропротекторные эффекты в тканях глаз. Не менее важно участие  $\omega$ -3 ПНЖК в процессах формирования слезной жидкости и в поддержании функций клеток-фоторецепторов. В данной работе систематизированы результаты экспериментальных и клинических исследований эффектов  $\omega$ -3 ПНЖК в формировании функции зрения у плода и ребенка, а также в поддержке зрения у матери.

**Ключевые слова:** зрение, нейропротекция, плод, беременные, докозагексаеновая кислота, эйкозапентаеновая кислота

**Для цитирования:** Громова О.А., Торшин И.Ю. Дефицит докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислот в рационе беременных: связь с врожденными нарушениями зрения у детей. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21(5): 96–104. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-5-96-104

## Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid deficiency during pregnancy: association with congenital visual impairment in children

O.A.Gromova, I.Yu.Torshin

Federal Research Center “Informatics and Control”, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation;  
Institute of Pharmacoinformatics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

The human visual analyzer begins to develop in the first trimester, and the visual function in the fetus is formed by the third trimester. The quality of vision, sufficient for starting school, is formed only by the age of 6–7. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are essential for the physiological development of visual function. Evidence-based studies have shown the importance of  $\omega$ -3 PUFAs in the prevention and therapy of visual impairments. Positive ophthalmological dynamics are due to the comprehensive effect of  $\omega$ -3 PUFAs, including anti-inflammatory, antioxidant, trophic, anti-apoptotic, and neuroprotective activities in eye tissues. The participation of  $\omega$ -3 PUFAs in the processes of lacrimal fluid formation and in the maintenance of photoreceptor cell functions is no less important. This article systematizes the results of experimental and clinical studies on the effects of  $\omega$ -3 PUFAs in the development of visual function in the fetus and child, as well as in the maintenance of maternal visual system.

**Key words:** vision, neuroprotection, fetus, pregnant women, docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid

**For citation:** Gromova O.A., Torshin I.Yu. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid deficiency during pregnancy: association with congenital visual impairment in children. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021; 21(5): 96–104. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2022-5-96-104

### Для корреспонденции:

Громова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН

Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42

Телефон: (499) 135-2489

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7663-710X

Статья поступила 07.10.2022 г., принята к печати 28.10.2022 г.

### For correspondence:

Olga A. Gromova, MD, PhD, DSc, professor, leading research fellow, research director of the Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Centre “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences

Address: 42 Vavilov str., Moscow, 119333, Russian Federation

Phone: (499) 135-2489

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7663-710X

The article was received 07.10.2022, accepted for publication 28.10.2022

**С**татистика здоровья детей до 1 года показывает, что только в 2020 г. в России родились 372 876 детей с патологией центральной нервной системы (ЦНС), включая нарушения формирования зрительного анализатора (10% – грубые нарушения ЦНС, 23–27% – негрубые нарушения ЦНС). Из-за проблем с формированием зрения к 6 годам 30–50% из этих детей не смогут быть готовы к школьному обучению: ведь до 90% информации ребенок получает именно через зрение [1].

Зрительный канал информации начинает формироваться внутриутробно, и к моменту рождения ребенок уже начинает видеть окружающий мир. В норме с первых дней жизни ребенок видит фоновое размытое изображение крупных предметов, фигуры матери, а уже к 1–2 мес. распознает лицо матери и улыбается ей. Однако при нарушении формирования зрительной коры качество зрения существенно снижено.

У детей, рожденных от беременных с недостаточным потреблением  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), отмечено недостаточное депонирование докозагексаеновой кислоты (ДГК) в эритроцитах, в мозге и в аппарате зрения на фоне недостаточных концентраций ДГК и эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) в крови. В результате зрительная функция у новорожденных формируется с опозданием, повышается риск ретинопатии и даже слепоты [2, 3]. Недостаточность запасов ДГК/ЭПК в организме новорожденного повышает риск формирования ретинопатии при проведении интенсивной терапии, особенно у недоношенных [4].

При выявлении рисков ретинопатии (недоношенность, низкий вес при рождении, тяжелые формы анемии) необходима профилактика, включающая достаточное обеспечение офтальмопротекторными микронутриентами. Витамин А необходим для синтеза ретиналя в клетках сетчатки, каротиноиды служат естественным экраном для сетчатки, защищая ее от избыточного светового воздействия. Витамин С – антиоксидант, способствующий укреплению кровеносных сосудов глазного дна, снижающий повышенную ломкость и проницаемость капилляров. Микроэлемент цинк участвует в процессах антиоксидантной защиты клеточных мембран, а также необходим для активации опсинов (совместно с ДГК и ретиноидами) и др. [2, 4]. Ультрамикронутриент молибден необходим для поддержки структуры соединительной ткани и предотвращения подвывиха хрусталика глаза [5].

ДГК и ЭПК – важнейшие офтальмопротекторы. Среди всех клеток человека самое высокое содержание ДГК установлено в фоторецепторах. Уровни ДГК в тканях глаза превышают уровни ЭПК в 5–30 раз, а в сетчатке и в коре головного мозга – более чем в 100 раз. Показана критическая роль ДГК в нейрональной функции зрительной коры мозга и в функции фоторецепторов сетчатки [6].

Кроме того, ДГК и ЭПК оказывают комплексное противовоспалительное и нейропротекторное действие, воздействуя на каскад арахидоновой кислоты (АРК), снижая синтез провоспалительных простагландинов и лейкотриенов. Под воздействием ЭПК и ДГК происходит вытеснение провоспалительной АРК из биосинтетических ферментов каскада АРК, что приводит к существенному изменению профиля синтезируемых эйкозаноидов [4]. И ДГК, и ЭПК принципиально необходимы для биосинтеза многочисленных эйко-

заноидов и докозаноидов (резолвинов, нейропротектинов, маресинов) (рис. 1), участвующих в процессе физиологического разрешения воспаления. ЭПК и ДГК входят в состав мембран зрительного нерва, палочек и колбочек, обеспечивают передачу сигналов между нейронами сетчатки глаза, подавляют тромбообразование в микрососудистой сети глаза.

### **Антиоксидантные эффекты $\omega$ -3 ПНЖК необходимы для ретинопротекции у беременной, у плода и в последующей жизни ребенка**

Современный образ жизни у беременных связан с повышенной нагрузкой на глаза: работа на компьютере, стресс, интенсивное воздействие ультрафиолета, а также нерациональное питание, чрезмерное употребление кофе – все эти воздействия оказывают избыточные нагрузки на весьма чувствительный орган зрения. Повышенная нагрузка на глаза стимулирует развитие локального оксидативного стресса в тканях, обеспечивающих зрения.

ДГК и ЭПК защищают эпителиальные пигментные клетки сетчатки от окислительного стресса и от нарушений фолдинга белков (т.е. свертывания аминокислотной последовательности в пространственную структуру белка) посредством (1) активации белка Nrf2 (эритроидный ядерный фактор, регулятор реакции на окислительный стресс) и (2) стимулирования аутофагии неправильно свернутых белков (дисфункциональные белки транспортируются в лизосомы и подвергаются протеолизу) [7].

ДГК проявляет нейропротекторное действие при создании окислительного стресса в клетках ретинальных ганглиев в культуре. Применение ДГК в концентрациях 0,1 и 1 мкМ дозозависимо ингибировало снижение жизнеспособности клеток при создании окислительного стресса посредством  $H_2O_2$  (рис. 2). Ретинопротекторные свойства ДГК продемонстрированы в модели ишемии при глюкозно-кислородном голодании (рис. 3) [8].

### **Омега-3 ПНЖК и поддержка когнитивных способностей**

У значительного числа женщин во второй половине беременности отмечается снижение памяти и умственной работоспособности. Раньше это приписывали исключительно формированию так называемой доминанты беременности. Позднее было показано, что беременные, получавшие достаточное количество ДГК, лучше выполняют тесты для проверки состояния памяти [4].

Особенно важное значение ДГК и ЭПК имеет для профилактики послеродовой депрессии – наиболее частого психического состояния после родов, которое не только влияет на здоровье матери и плода, но также может влиять на когнитивное развитие ребенка и поведение родителей. Важным результатом исследований явилось установление того факта, что при более низком потреблении ЭПК + ДГК риск депрессии значительно выше.

При анализе 19 исследований, отобранных при поиске в базах данных PubMed, EMBASE и PsycINFO, систематизированы факторы риска послеродовой депрессии у беременных: гестационный диабет, кесарево сечение, курение, депрес-

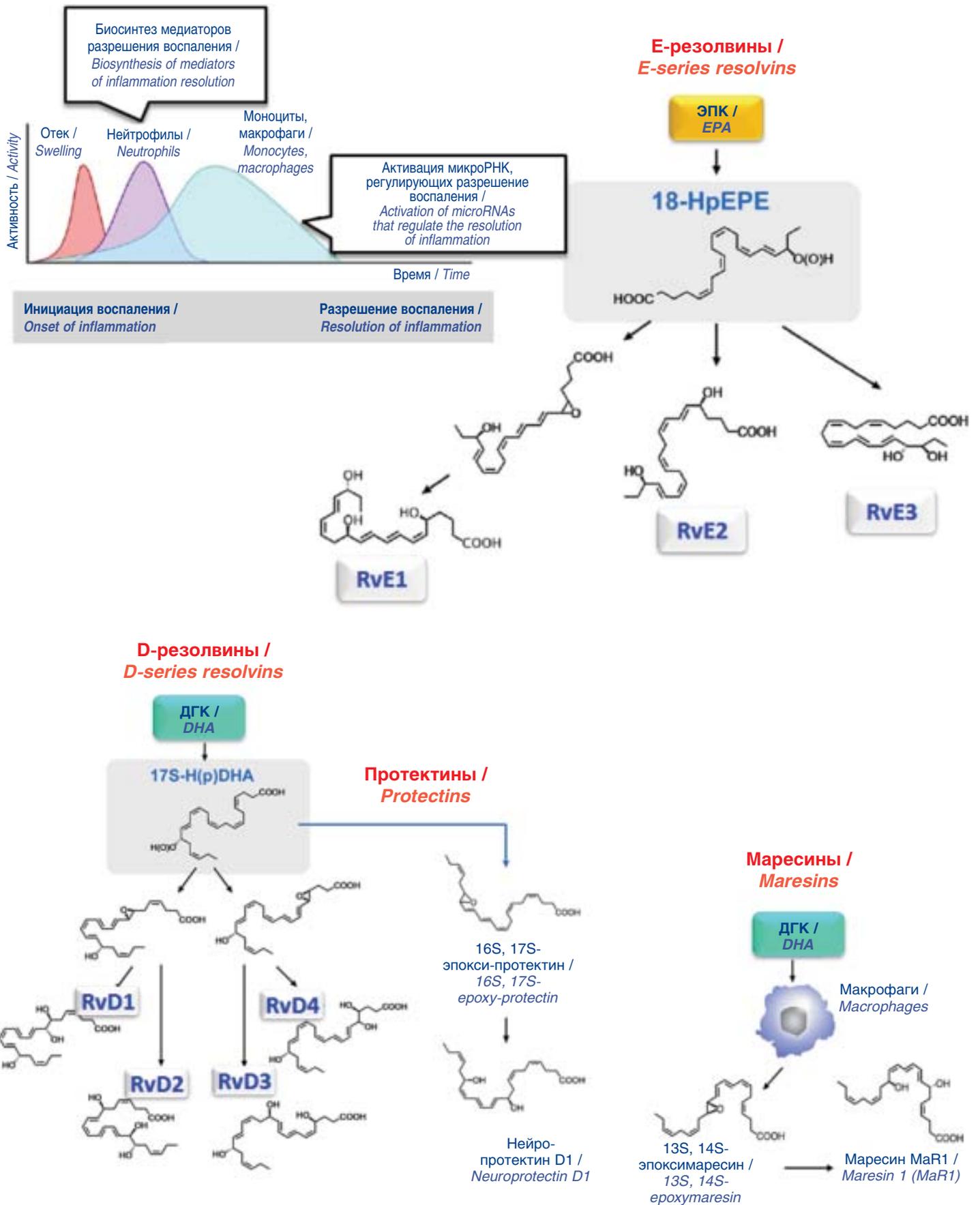


Рис. 1. Синтез химических медиаторов разрешения воспаления из ЭПК и ДГК (авторский рисунок).  
 Fig. 1. Synthesis of chemical mediators of inflammation resolution produced from EPA and DHA (author's image).

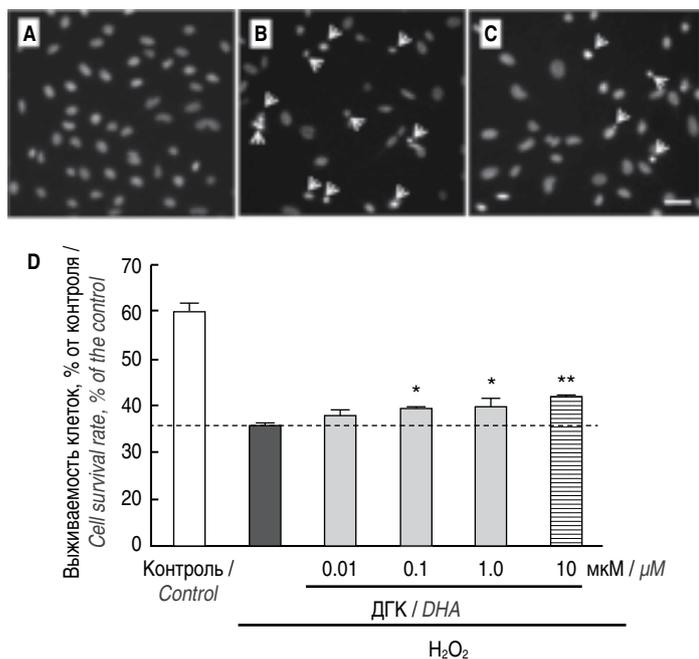


Рис. 2. Эффекты ДГК на повреждения клеток сетчатки посредством  $H_2O_2$ . Репрезентативные данные флуоресцентной микроскопии, окраска Hoechst-33342. (А) Интактные клетки с нормальной морфологией ядер. (В)  $H_2O_2$  (0,3 мМ) индуцировала нейротоксичность, приводившую к апоптозу (стрелки). (С) Предварительная обработка ДГК (1 мкМ) за 1 ч до  $H_2O_2$  снижала апоптоз (стрелки). Масштаб 50 мкм. (D) Количественные оценки жизнеспособности клеток (адаптировано из [7]).

**Fig. 2. Effects of DHA on retinal cell damage by  $H_2O_2$ . Representation of fluorescence microscopy images, Hoechst-33342 staining.** (A) Intact cells with normal nuclear morphology. (B)  $H_2O_2$ -induced neurotoxicity (0.3 mM) leading to apoptosis (arrows). (C) Pre-treatment with 1  $\mu$ M DHA 1 h prior to  $H_2O_2$ -induced damage reduced apoptosis (arrows). Scale: 50  $\mu$ m. (D) Quantitative assessment of cell viability (adapted from [7]).

сивный анамнез, дефицит витамина D, ожирение и избыточный вес, нарушения сна в послеродовом периоде, отсутствие социальной поддержки, неадекватное питание, послеродовая анемия, отрицательный опыт родов. Достоверно значимыми защитными факторами, снижающими риск послеродовой депрессии, были более высокая концентрация ДГК в крови и материнском молоке, большее потребление матерями рыбы и морепродуктов, здоровое питание, дотации поливитаминов, содержащих ДГК/ЭПК, кальций, витамин D, цинк и селен [9].

Пониженная концентрация ДГК в эритроцитах, сниженные уровни витамина  $B_{12}$  и фолатов в крови отмечаются у беременных с преэклампсией. На модели спонтанно-гипертензивных беременных крыс изучалось влияние ДГК, витамина  $B_{12}$  и фолатов на нейротрофины мозга и на когнитивные функции у родившихся крысят, достигших возраста зрелости – 2–3 мес. В контрольной группе микронутриенты не давали. В группе комбинирования всех трех микронутриентов (ДГК,  $B_{12}$ , фолаты) во время беременности уровни нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в гиппокампе и в коре головного мозга были максимальными ( $p < 0,05$ ) при рождении и в возрасте 2–3 мес. ( $p < 0,05$ ). В контрольной

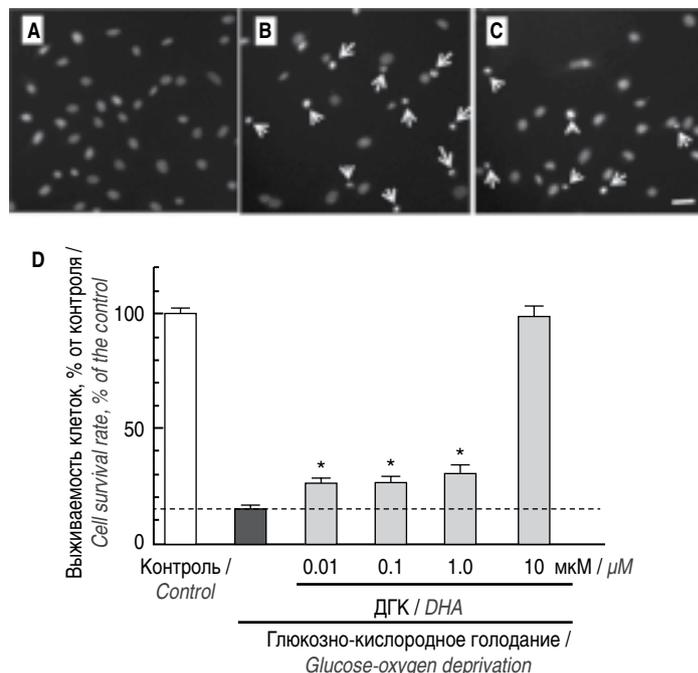


Рис. 3. Эффекты ДГК на повреждения клеток сетчатки посредством глюкозо-кислородного голодания. Репрезентативные данные флуоресцентной микроскопии, окраска Hoechst-33342. (А) Интактные клетки с нормальной морфологией ядер. (В) Глюкозное голодание индуцировало апоптоз клеток сетчатки (стрелки). (С) Предварительная обработка ДГК (1 мкМ) за 1 ч до создания глюкозо-кислородного голодания снижала апоптоз (стрелки). Масштаб 100 мкм. (D) Количественные оценки жизнеспособности клеток. \* $p < 0,05$  по сравнению с плацебо (черный). (адаптировано из [8]).

**Fig. 3. Effects of DHA on retinal cell damage by glucose-oxygen deprivation. Representation of fluorescence microscopy images, Hoechst-33342 staining.** (A) Intact cells with normal nuclear morphology. (B) Glucose deprivation-induced retinal cell apoptosis (arrows). (C) Pre-treatment with 1  $\mu$ M DHA 1 h prior to glucose-oxygen deprivation reduced apoptosis (arrows). Scale: 100  $\mu$ m. (D) Quantitative assessment of cell viability. \*  $p < 0.05$  compared with placebo (black) (adapted from [8]).

группе, наоборот, был отмечен повышенный риск задержки нервного развития (ошибки при выполнении теста в водном лабиринте Морриса,  $p < 0,01$ ) и большее число ошибок в тесте радиального восьмилучевого лабиринта [10].

Дефицит ДГК в сочетании с дефицитом йода у матерей также имеет серьезные последствия для зрения и психического здоровья детей. Комбинированное применение ДГК и йода во время беременности заметно улучшает рост и когнитивные способности дошкольников и школьников. По сравнению с совместным приемом ДГК и йода отдельный прием только ДГК или только йода оказывал не столь яркий потенцирующий эффект на развивающийся мозжечок, сетчатку глаза. Совместный прием ДГК и йода аддитивно улучшал нейротрофическую поддержку мозга, сопровождающуюся увеличением активности рецепторов тиреоидного гормона  $TR\alpha$  и  $TR\beta$  и рецептора нейротрофинов  $p75$  [11].

### Противовоспалительные эффекты $\omega$ -3 ПНЖК в тканях глаза

Во время беременности значительно повышается уровень воспаления. У многих беременных буквально с первой недели наблюдается заложенность носа, обостряются

аллергические реакции, симптоматика сухого глаза, часто повышаются биохимические маркеры воспаления (фактор некроза опухоли (ФНО), С-реактивный белок, IgE, интерлейкин-1 и др.). При недостаточности ДГК/ЭПК баланс «воспаление–разрешение» воспаления рушится. Хроническое воспаление поддерживается провоспалительными лейкотриенами и простагландинами, синтезируемыми из АРК [4].

Неконтролируемые избыточные воспалительные процессы в период внутриутробного развития несовместимы с формированием хорошего зрения новорожденного. Сложная иерархическая система для контроля воспаления в тканях глаза функционирует с участием ДГК, ЭПК, зеаксантинов и каротиноидов [12]. ДГК концентрируется в сетчатке в 10–50 раз выше, чем ЭПК. Однако обе молекулы (ДГК/ЭПК) подавляют аутоиммунное воспаление глаз (увеит) за счет ингибирования лейкоцитов Th1 и Th17 [13].

Гипервоспалительные процессы могут проявляться в водянистой влаге и в слезной жидкости в виде изменений концентраций и профиля ПНЖК и их метаболитов, оксипинов, липидных медиаторов, которые биосинтезируются посредством ферментативных путей с участием липоксигеназ, циклооксигеназ и монооксигеназ (ферменты цитохромов Р450). Исследование паттернов ПНЖК и оксипинов в глазных жидкостях на моделях кроликов и при артериальной гипертензии у людей без воспаления глаз продемонстрировало противовоспалительные роли ДГК. Методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии было идентифицировано 28 липидных соединений, включая производные фосфолипидов, АРК, ДГК, ЭПК, линолеовую и  $\alpha$ -линоленовую кислоты и 22 оксипина. Выявленные паттерны метаболитов  $\omega$ -3 ПНЖК указывают на ферментативные механизмы генерации оксипинов при артериальной гипертензии и могут быть использованы как биомаркеры для оценки степени воспаления в глазах [12].

Хронический неинфекционный увеит (воспаление пигментированной внутренней оболочки глаза) встречается при отеке или нефропатии беременных, а вне беременности – при предменструальном синдроме (вследствие задержки жидкости, увеличения объема крови и гормональных изменений). Мыши получали дотации ДГК/ЭПК либо  $\omega$ -6 ПНЖК в течение 2 нед. до воспроизведения модели увеита посредством подкожной инъекции провоспалительного антигена. Уровни Th1-цитокина  $\gamma$ -интерферона и Th17-цитокина интерлейкина-17 во внутриглазной жидкости и лимфе были достоверно ниже при приеме ДГК [13].

Ретинопатия (поражение сетчатой оболочки глазного яблока) зависит от состояния сосудов и также связана с недостаточной обеспеченностью ДГК. ДГК уменьшает экспрессию хемоаттрактантного белка моноцитов MCP-1 в клетках пигментного эпителия сетчатки посредством активации фактора PPAR $\gamma$  и торможения сигнального пути NF-kB. ДГК в концентрациях 50 и 100 мкМ эффективно ингибировала экспрессию MCP-1, индуцированную  $\omega$ -6 линолевой кислотой ( $p < 0,05$ ) за счет снижения активности NF-kB и увеличения экспрессии PPAR $\gamma$  ( $p < 0,05$ ). При этом предварительная обработка клеток ингибитором PPAR $\gamma$  устраняла ингибирующее влияние ДГК на активность NF-kB и экспрессию MCP-1. Был сформулирован механизм молекулярного действия  $\omega$ -3 ПНЖК на ингибирование провоспалительных процессов в клетках ретины (рис. 4) [14].

Противовоспалительный эффект ДГК включает регулирование экспрессии молекул адгезии в сетчатке сосудистого эндотелия. Стимуляция клеток сетчатки посредством цитокинов ФНО $\alpha$  или интерлейкина-1 $\beta$  усиливает экспрессию белка внутриклеточной адгезии ICAM-1 и белка васкулярной адгезии VCAM-1. Предварительная обработка клеток 100 мкМ ДГК в течение 24 ч достоверно снижала вызываемое цитокинами повышение экспрессии ICAM-1 и VCAM-1

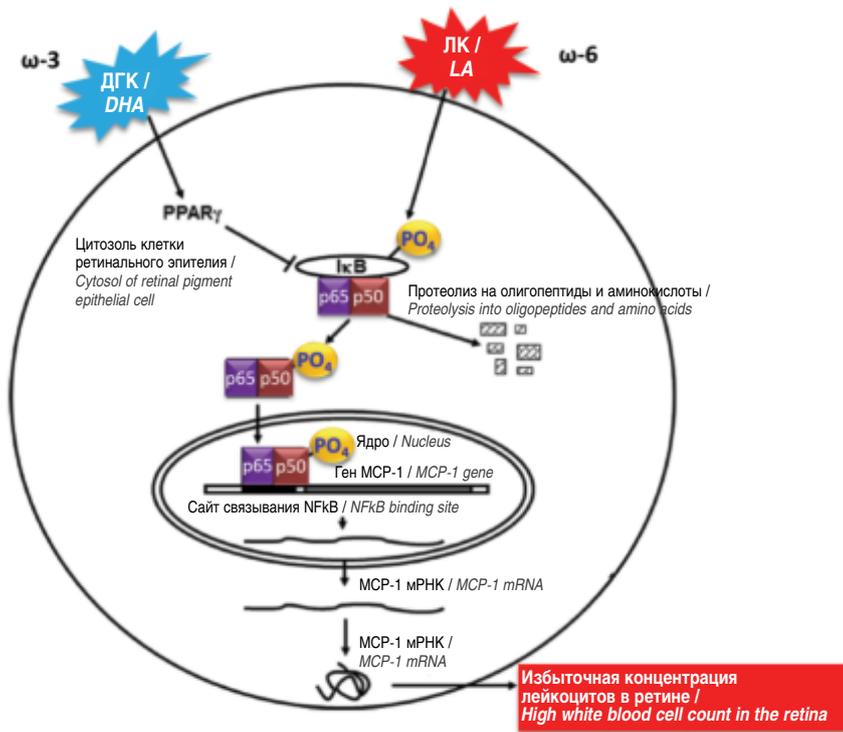


Рис. 4. ДГК индуцирует экспрессию и активацию фактора PPAR $\gamma$ , который участвует в ингибировании активации NF-kB в пигментном эпителии сетчатки. Линолевая  $\omega$ -6 кислота (ЛК) индуцирует экспрессию хемоаттрактантного белка моноцитов 1 MCP-1 посредством активации NF-kB. ДГК индуцирует экспрессию и активацию PPAR $\gamma$ , который блокирует деградацию ингибитора NF-kB – белка I $\kappa$ B, тормозя экспрессию MCP-1 и других провоспалительных белков.

Fig. 4. DHA induces the expression and activation of PPAR $\gamma$  factor, which is involved in the inhibition of NF-kB activation in the retinal pigment epithelium. Linoleic  $\omega$ -6 acid (LA) induces the expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) through the activation of NF-kB. DHA induces the expression and activation of PPAR $\gamma$ , which blocks the degradation of NF-kB inhibitor (I $\kappa$ B protein), inhibiting the expression of MCP-1 and other pro-inflammatory proteins.

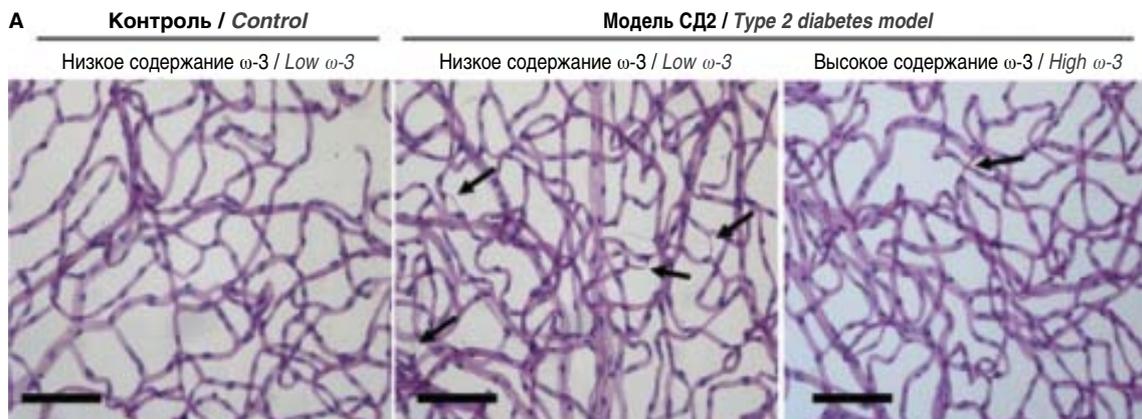


Рис. 5. Дотации ДГК предотвращают формирование бесклеточных (спавшихся) капилляров в модели сахарного диабета 2-го типа (СД2). А) Окрашивание сетчатки гематоксилином. Масштабная линейка – 10 мкм. Отмечено увеличенное по сравнению с контролем число бесклеточных капилляров (черные стрелки) в сосудистой сети сетчатки, выделенных из животных с моделью СД2. (адаптировано из [16]).

*Fig. 5. DHA supplementation prevents the formation of cell-free (broken) capillaries in a model of type 2 diabetes. A) Retinal staining with hematoxylin. Scale bar: 10  $\mu$ m. Increased number of cell-free capillaries (black arrows) in the retinal vascular network isolated from animals with type 2 diabetes, compared to the control (adapted from [16]).*

посредством того же NF- $\kappa$ B-опосредованного механизма развития ретинопатии [15].

При беременности на фоне гестационного диабета и при преэклампсии ретинопатия угрожает состоянию и матери, и плода. Экспериментальные данные демонстрируют уменьшение уровней ДГК в крови при различных формах пигментного ретинита на моделях дегенерация сетчатки. Клинические наблюдения недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 32 нед. и массой <1500 г показали влияние дотаций ДГК/ЭПК (в виде эмульсий для парентерального питания) в первый день жизни на уровни антиоксидантных ферментов и на перекисное окисление липидов. Дотации ДГК/ЭПК приводили к статистически значимому повышению уровней каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и реактивных веществ с тиобарбитуровой кислотой (TBARS) в 1, 7 и 28-й дни жизни [16].

Увеличение диетарного потребления ДГК/ЭПК снижало патологический ангиогенез сетчатки за счет усиления реге-

нерации сосудов после гипоксического повреждения, тем самым снижая гипоксический стимул для избыточной неоваскуляризации сетчатки. Диета, обогащенная ДГК, предотвращала увеличение числа бесклеточных (спавшихся) капилляров сетчатки, индуцируемое диабетом, и значительно снижала уровень маркеров воспаления в сетчатке [17]. В модели диабета на контрольной диете (без ДГК/ЭПК) количество бесклеточных капилляров сетчатки резко возросло, в то время как при дотациях ДГК количество бесклеточных капилляров было близко к интактному контролю (рис. 5).

#### О потреблении $\omega$ -3 ПНЖК во время беременности

Среднесуточное потребление двух основных форм ДГК/ЭПК россиянками репродуктивного возраста (20–45 лет,  $n = 895$ , в т.ч. 107 беременных), оцененное с использованием опросников диеты, показало крайне низкий уровень потребления  $\omega$ -3 ПНЖК:  $0,021 \pm 0,102$  г/сутки для ЭПК и

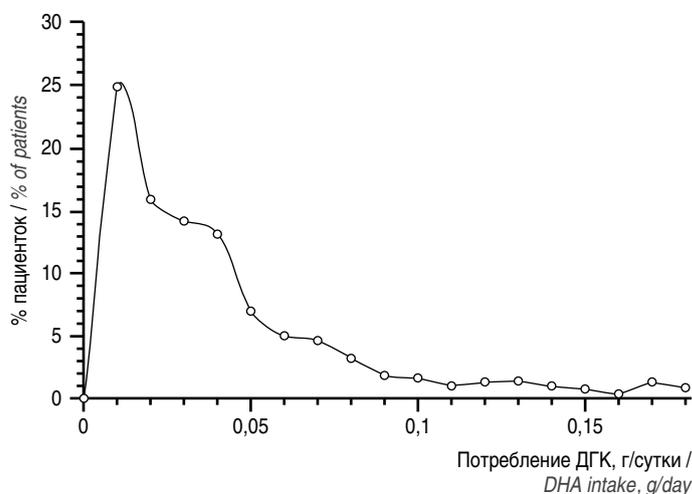
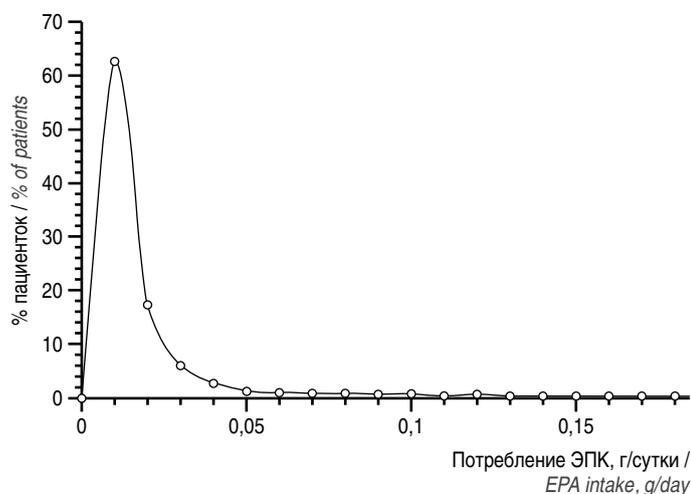


Рис. 6. Распределение пациенток по потреблению  $\omega$ -3 ПНЖК (г/сутки); данные для ЭПК и ДГК показаны на отдельных графиках (адаптировано из [18]).

*Fig. 6. Distribution of patients by  $\omega$ -3 PUFA intake (g/day); data for EPA and DHA are shown in separate graphs (adapted from [18]).*

0,052 ± 0,140 г/сутки для ДГК. Более низкая обеспеченность женщин ЭПК и ДГК была ассоциирована с патологией сердечно-сосудистой системы, хроническим бронхитом, депрессией, патологией зрения у новорожденных (особенно у недоношенных). Количество женщин, регулярно употребляющих препараты на основе стандартизированных форм ДГК/ЭПК, не превышало 7% ( $n = 59$ ), причем большинство ( $n = 48$ ) принимали препараты  $\omega$ -3 ПНЖК исключительно в рамках нутрициальной поддержки беременности (рис. 6). По результатам исследования, в России препараты  $\omega$ -3 ПНЖК принимают не более 5% беременных [18].

В настоящее время в России для беременных и кормящих женщин предлагаются витаминно-минеральные комплексы (ВМК), содержащие различные дозы  $\omega$ -3 ПНЖК (100–400 мг на капсулу). Оптимально, если в ВМК для беременных входит не только ДГК, но и ЭПК, и другие микронутриенты, синергидные с  $\omega$ -3 ПНЖК. Например, ВМК «Митеравел плюс» содержит ДГК (240 мг), ЭПК (60 мг), железо (20 мг), цинк (11 мг), магний (90 мг), витамины В<sub>2</sub> (1,4 мг) и В<sub>6</sub> (1,90 мг), фолиевую кислоту (500 мкг), а также витамины В<sub>1</sub> (1,4 мг), РР (10 мг), В<sub>12</sub> (2,60 мкг), С (70 мг), D<sub>3</sub> (200 МЕ), Е (15 мг), Н (30 мкг), бета-каротин (2 мг), медь (1 мг), йод (140 мкг), селен (30 мкг), хром (10 мкг). Отличительной чертой ВМК «Митеравел плюс» является также достаточное содержание молибдена (30 мкг/капс, 43% от рекомендуемой суточной нормы), необходимого для профилактики гипотрофии тканей плода, молибден-зависимых пороков развития глаз, мозга, конечностей, соединительно-тканной системы плода и др. [5, 19, 20].

### Заключение

Глаз является одним из основных органов чувств и содержит узкоспециализированные ткани, включая прозрачную бессосудистую и иммунную роговицу, а также нейросетчатку. Главная функция этого уникального органа – преобразование потока квантов света, скорость которых приближается к 300 000 км/с, в нервные потенциалы действия. Процесс преобразования квантов света в нервные импульсы зависит не только от преломляющих свойств роговицы, хрусталика, жидкостей глаза и стекловидного тела, но и от активности молекулярных каскадов, в которые вовлечены ретиноиды (активные формы витамина А), зрительные каротиноиды (лютеин, зеаксантин), цинк, ДГК/ЭПК и другие микронутриенты. Баланс офтальмопротекторных микронутриентов необходим для сохранения жизнеспособности нейронов сетчатки и для передачи зрительной информации, преобразованной в нервные импульсы, через зрительный нерв и латеральное коллатеральное тело в зрительную кору.

Важность ДГК и ЭПК для зрения обусловлена их противовоспалительными, антиоксидантными, трофическими, антиапоптотическими и нейропротекторными эффектами, наряду с их участием в поддержании функций клеток-фоторецепторов и в формировании слезной жидкости. Беременность и внутриутробный период жизни человека наиболее уязвимы к недостаточности поступления ДГК и ЭПК. Длительный хронический дефицит ДГК/ЭПК в диете беременной стимулирует развитие нарушений зрения у плода.

Принимая во внимание низкую диетарную обеспеченность  $\omega$ -3 ПНЖК большинства беременных, становится очевидной необходимость использования специальных препаратов на основе  $\omega$ -3 ПНЖК. Поэтому врачу важно выявлять беременных, входящих в группу риска рождения ребенка с патологией зрения, для того чтобы обеспечить надлежащее обследование, наблюдение и оказать соответствующую нутрициологическую помощь, в т.ч. назначение ДГК/ЭПК и синергидных микронутриентов.

### Вклад авторов

*Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.*

### Author contributions

*All authors contributed equally to this work.*

### Заявление о конфликте интересов

*Работа выполнена по теме гранта Российского фонда фундаментальных исследований / Российского научного фонда № 20-07-00537.*

### Conflict of interest statement

*The investigation has been conducted under Russian Foundation for Basic Research / Russian Science Foundation Grant No. 20-07-00537.*

### Литература

1. Федеральная служба государственной статистики. Адрес: <https://rosstat.gov.ru/search?q=%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8+%D0%B4%D0%BE+1+%D0%B3%D0%BE%D0%B4%D0%B0>
2. Broxterman EC, Hug DA. Retinopathy of Prematurity: A Review of Current Screening Guidelines and Treatment Options. *Mo Med.* 2016 May-Jun; 113(3):187-90.
3. Liclican EL, Gronert K. Molecular circuits of resolution in the eye. *ScientificWorldJournal.* 2010 Jun 1;10:1029-47. DOI: 10.1100/tsw.2010.99
4. Громова ОА, Торшин ИЮ. Микронутриенты и репродуктивное здоровье: руководство. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. DOI: 10.33029/9704-6786-2-MIC-2022-1-832
5. Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетрашвили НК, Тапильская НИ. Систематический анализ эффектов молибдена: здоровье беременной и плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019;18(4):83-94. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-83-94
6. Rhee SY, Jung ES, Suh DH, Jeong SJ, Kim K, Chon S, et al. Plasma amino acids and oxylipins as potential multi-biomarkers for predicting diabetic macular edema. *Sci Rep.* 2021 May 6;11(1):9727. DOI: 10.1038/s41598-021-88104-y
7. Johansson I, Monsen VT, Pettersen K, Mildnerberger J, Misund K, Kaarniranta K, et al. The marine n-3 PUFA DHA evokes cytoprotection against oxidative stress and protein misfolding by inducing autophagy and NFE2L2 in human retinal pigment epithelial cells. *Autophagy.* 2015;11(9):1636-51. DOI: 10.1080/1548627.2015.1061170
8. Shimazawa M, Nakajima Y, Mashima Y, Hara H. Docosahexaenoic acid (DHA) has neuroprotective effects against oxidative stress in retinal ganglion cells. *Brain Res.* 2009 Jan 28;1251:269-75. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.11.031
9. Zhao XH, Zhang ZH. Risk factors for postpartum depression: An evidence-based systematic review of systematic reviews and meta-analyses. *Asian J Psychiatr.* 2020 Oct;53:102353. DOI: 10.1016/j.ajp.2020.102353
10. Kemse N, Kale A, Chavan-Gautam P, Joshi S. Increased intake of vitamin B<sub>12</sub>, folate, and omega-3 fatty acids to improve cognitive performance in offspring

# Митеравел® плюс

От подготовки  
к беременности  
до рождения  
маленького  
улыбки



1 капсула  
в день

**Удобство  
приема!**

**Оригинальный комплекс Митеравел плюс  
дополнительно содержит<sup>1</sup>:**

- Компоненты для сбалансированного развития нервной системы будущего малыша (B<sub>9</sub>, ω-3, I<sub>2</sub>, Mo, Se)
- Содержит на 20% больше\* ДГК, ЭПК для правильного развития сердечно-сосудистой системы
- Для улучшения самочувствия беременной (Mo, Se, Cr)



[www.Митеравел.рф](http://www.Митеравел.рф)



1. Свидетельство о государственной регистрации Митеравел плюс №РЛУ.77.99.11.003.Е.001430.04.19.

\* Количество ДГК в сравнении с Элевит кормление, Фембион Наталкер 2, Наталбен Супра, Прегнотон мама, Витажиналь больше на 20%, ЭПК в вышеперечисленных продуктах нет в составе.

За дополнительной информацией обращаться в АО «РАНБАКСИ» (группа компаний SUN PHARMA), Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электровзводская, д. 27, стр. 8, пом. 14/1, тел. +7 (495) 234-51-70, <https://sunpharma.com/russia/>, E-mail: [drugsafety.russia@sunpharma.com](mailto:drugsafety.russia@sunpharma.com).

born to rats with induced hypertension during pregnancy. Food Funct. 2018 Jul 17;9(7):3872-3883. DOI: 10.1039/c8fo00467f

11. Pal A, Mohan V, Modi DR, Sinha RA, Rastogi L, Kumar P, et al. Iodine plus n-3 fatty acid supplementation augments rescue of postnatal neuronal abnormalities in iodine-deficient rat cerebellum. Br J Nutr. 2013 Aug;110(4):659-70. DOI: 10.1017/S0007114512005569
12. Chistyakov DV, Azbukina NV, Astakhova AA, Goriainov SV, Chistyakov VV, Tiulina VV, et al. Comparative lipidomic analysis of inflammatory mediators in the aqueous humor and tear fluid of humans and rabbits. Metabolomics. 2020 Feb 12;16(2):27. DOI: 10.1007/s11306-020-1650-y
13. Shoda H, Yanai R, Yoshimura T, Nagai T, Kimura K, Sobrin L, et al. Dietary Omega-3 Fatty Acids Suppress Experimental Autoimmune Uveitis in Association with Inhibition of Th1 and Th17 Cell Function. PLoS One. 2015 Sep 22; 10(9):e0138241. DOI: 10.1371/journal.pone.0138241
14. Fang IM, Yang CH, Yang CM. Docosahexaenoic acid reduces linoleic acid induced monocyte chemoattractant protein-1 expression via PPAR $\gamma$  and nuclear factor- $\kappa$ B pathway in retinal pigment epithelial cells. Mol Nutr Food Res. 2014 Oct; 58(10):2053-65. DOI: 10.1002/mnfr.201400196
15. Chen W, Esselman WJ, Jump DB, Busik JV. Anti-inflammatory effect of docosahexaenoic acid on cytokine-induced adhesion molecule expression in human retinal vascular endothelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005 Nov;46(11): 4342-7. DOI: 10.1167/iovs.05-0601
16. Yildizdas HY, Poyraz B, Atli G, Sertdemir Y, Mert K, Ozlu F, et al. Effects of two different lipid emulsions on antioxidant status, lipid peroxidation and parenteral nutrition-related cholestasis in premature babies, a randomized-controlled study. Pediatr Neonatol. 2019 Aug;60(4):359-367. DOI: 10.1016/j.pedneo.2018.07.012
17. Tikhonenko M, Lydic TA, Opreanu M, Li Calzi S, Bozack S, McSorley KM, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids prevent diabetic retinopathy by inhibition of retinal vascular damage and enhanced endothelial progenitor cell reparative function. PLoS One. 2013;8(1):e55177. DOI: 10.1371/journal.pone.0055177
18. Торшин ИЮ, Тапильская НИ, Тетрушвили НК, Лиманова ОА, Малявская СИ, Громова ОА. Разработка и апробация верифицированной балльной шкалы для оценки обеспеченности женщин репродуктивного возраста омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами. Гинекология. 2021;23(6):563-570. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201249
19. Ших ЕВ, Махова АА. Коррекция витаминно-минерального статуса во время беременности: реальность и перспективы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(3):78-86. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-3-78-86
20. Тапильская НИ, Рыжов ЮР, Русановский ВВ, Силаева ЕА, Глушаков РИ. Оценка комплаентности беременных женщин в отношении пролонгированного приема витаминно-минерального комплекса. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(6):143-147. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-6-143-147

## References

1. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki. Available at: <https://rosstat.gov.ru/search?q=%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8+%D0%B4%D0%BE+1+%D0%B3%D0%BE%D0%B4%D0%B0>
2. Broxterman EC, Hug DA. Retinopathy of Prematurity: A Review of Current Screening Guidelines and Treatment Options. Mo Med. 2016 May-Jun; 113(3):187-90.
3. Liclican EL, Gronert K. Molecular circuits of resolution in the eye. ScientificWorldJournal. 2010 Jun 1;10:1029-47. DOI: 10.1100/tsw.2010.99
4. Gromova OA, Torshin IYu. Micronutrients and Reproductive Health: A Guide. 2<sup>nd</sup> ed., rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media Publ, 2022. DOI: 10.33029/9704-6786-2-MIC-2022-1-832 (In Russian).
5. Gromova OA, Torshin IYu, Tetrushvili NK, Tapilskaya NI. A systematic analysis of molybdenum effects: health of a pregnant woman and a fetus/baby. Vopr.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ  
ДОБАВКА НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕ-  
КАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

- ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2019;18(4): 83-94. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-83-94 (In Russian).
6. Rhee SY, Jung ES, Suh DH, Jeong SJ, Kim K, Chon S, et al. Plasma amino acids and oxylipins as potential multi-biomarkers for predicting diabetic macular edema. *Sci Rep.* 2021 May 6;11(1):9727. DOI: 10.1038/s41598-021-88104-y
  7. Johansson I, Monsen VT, Pettersen K, Mildnerberger J, Misund K, Kaarniranta K, et al. The marine n-3 PUFA DHA evokes cytoprotection against oxidative stress and protein misfolding by inducing autophagy and NFE2L2 in human retinal pigment epithelial cells. *Autophagy.* 2015;11(9):1636-51. DOI: 10.1080/15548627.2015.1061170
  8. Shimazawa M, Nakajima Y, Mashima Y, Hara H. Docosahexaenoic acid (DHA) has neuroprotective effects against oxidative stress in retinal ganglion cells. *Brain Res.* 2009 Jan 28;1251:269-75. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.11.031
  9. Zhao XH, Zhang ZH. Risk factors for postpartum depression: An evidence-based systematic review of systematic reviews and meta-analyses. *Asian J Psychiatr.* 2020 Oct;53:102353. DOI: 10.1016/j.ajp.2020.102353
  10. Kemse N, Kale A, Chavan-Gautam P, Joshi S. Increased intake of vitamin B<sub>12</sub>, folate, and omega-3 fatty acids to improve cognitive performance in offspring born to rats with induced hypertension during pregnancy. *Food Funct.* 2018 Jul 17;9(7):3872-3883. DOI: 10.1039/c8fo00467f
  11. Pal A, Mohan V, Modi DR, Sinha RA, Rastogi L, Kumar P, et al. Iodine plus n-3 fatty acid supplementation augments rescue of postnatal neuronal abnormalities in iodine-deficient rat cerebellum. *Br J Nutr.* 2013 Aug;110(4):659-70. DOI: 10.1017/S0007114512005569
  12. Chistyakov DV, Azbukina NV, Astakhova AA, Goriainov SV, Chistyakov VV, Tiulina VV, et al. Comparative lipidomic analysis of inflammatory mediators in the aqueous humor and tear fluid of humans and rabbits. *Metabolomics.* 2020 Feb 12;16(2):27. DOI: 10.1007/s11306-020-1650-y
  13. Shoda H, Yanai R, Yoshimura T, Nagai T, Kimura K, Sobrin L, et al. Dietary Omega-3 Fatty Acids Suppress Experimental Autoimmune Uveitis in Association with Inhibition of Th1 and Th17 Cell Function. *PLoS One.* 2015 Sep 22;10(9):e0138241. DOI: 10.1371/journal.pone.0138241
  14. Fang IM, Yang CH, Yang CM. Docosahexaenoic acid reduces linoleic acid induced monocyte chemoattractant protein-1 expression via PPAR $\gamma$  and nuclear factor- $\kappa$ B pathway in retinal pigment epithelial cells. *Mol Nutr Food Res.* 2014 Oct; 58(10):2053-65. DOI: 10.1002/mnfr.201400196
  15. Chen W, Esselman WJ, Jump DB, Busik JV. Anti-inflammatory effect of docosahexaenoic acid on cytokine-induced adhesion molecule expression in human retinal vascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Nov;46(11): 4342-7. DOI: 10.1167/iops.05-0601
  16. Yildizdas HY, Poyraz B, Atli G, Sertdemir Y, Mert K, Ozlu F, et al. Effects of two different lipid emulsions on antioxidant status, lipid peroxidation and parenteral nutrition-related cholestasis in premature babies, a randomized-controlled study. *Pediatr Neonatol.* 2019 Aug;60(4):359-367. DOI: 10.1016/j.pedneo.2018.07.012
  17. Tikhonenko M, Lydic TA, Opreanu M, Li Calzi S, Bozack S, McSorley KM, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids prevent diabetic retinopathy by inhibition of retinal vascular damage and enhanced endothelial progenitor cell reparative function. *PLoS One.* 2013;8(1):e55177. DOI: 10.1371/journal.pone.0055177
  18. Torshin IYu, Tapilskaya NI, Tetrushvili NK, Limanova OA, Malyavskaya SI, Gromova OA. Development and testing of a verified scale for assessment of insufficiency of omega-3 polyunsaturated fatty acids in women of reproductive age. *Gynecology.* 2021;23(6):563-570. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201249 (In Russian).
  19. Shikh EV, Makhova AA. Correction of the vitamin-mineral status during pregnancy: reality and perspectives. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2020;19(3):78-86. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-3-78-86 (In Russian).
  20. Tapilskaya NI, Ryzhov YuR, Rusanovsky VV, Silaeva EA, Glushakov RI. Assessment of pregnant women's compliance with long-term use of vitamin and mineral supplements. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2021;20(6):143-147. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-6-143-147 (In Russian).

**Информация о соавторе:**

Торшин Иван Юрьевич, кандидат физико-математических наук, кандидат химических наук, старший научный сотрудник Института фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН  
ORCID: 0000-0002-2659-7998

**Information about co-author:**

Ivan Yu. Torshin, PhD in Chemistry, senior research fellow at the Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center "Informatics and Management", Russian Academy of Sciences  
ORCID: 0000-0002-2659-7998

**МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ**

**Выкидыш в среднем триместре и последующие исходы беременности: роль истмико-цервикальной недостаточности в когорте из 175 случаев**

**Цель:** оценить причины самопроизвольного выкидыша в среднем триместре (МТМ) и его влияние на последующие беременности.

**Материалы и методы.** Ретроспективное одноцентровое когортное исследование всех беременностей с невынашиванием беременности во II триместре в сроке от 14 нед. до 21 нед. + 6 дней гестации, исключая искусственное прерывание беременности и внутриутробную гибель плода. Предварительно определенные критерии были использованы для распределения случаев по одному из 6 основных этиологических диагнозов: истмико-цервикальная недостаточность (CI), хориоамнионит, аномалии плаценты, аномалии плода, ятрогенные причины или травма живота.

**Результаты.** Среди 578 потерь плода во II триместре 175 были отнесены к МТМ, распространенность 5,7 на 1000 живорождений. Предполагаемой первичной причиной была CI в 76 (43,4%) случаях, хориоамнионит – в 59 (33,7%), аномалии развития плаценты или преждевременное излитие околоплодных вод – в 26 (14,8%), ятрогенные – в 8 (4,6%), травмы – в 3 (1,7%), еще в 3 (1,7%) случаях определить причину не удалось. Последующая беременность наступила у 78 пациенток. Повторные случаи МТМ произошли в 21,8% случаев, преждевременные роды – в 14,1%; 13% пациенток нуждались в экстренном серкляже.

**Заключение.** Цервикальная недостаточность была основной причиной МТМ с высоким риском рецидива МТМ или преждевременных родов, поэтому при последующих беременностях следует рассмотреть профилактический серкляж.

*Joubert M, Sibiude J, Bounan S, Mandelbrot L.*

*Mid-trimester miscarriage and subsequent pregnancy outcomes: the role of cervical insufficiency in a cohort of 175 cases.*

*J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(24):4698-4703. DOI: 10.1080/14767058.2020.1861600

*Université de Paris, Paris, France.*