

Оценка значимости восполнения дефицита фолатов и полиненасыщенных жирных кислот во время беременности и лактации: данные доказательной медицины

Н.И. Тапильская, С.Н. Гайдуков

Адрес для переписки: Наталья Игоревна Тапильская, tapnatalia@yandex.ru

В статье обсуждаются вопросы адекватной нутритивной поддержки беременности. Подчеркивается необходимость дополнительного применения специально разработанных для использования в период прегравидарной подготовки, беременности и лактации комплексов, содержащих витамины и микроэлементы, в том числе фолиевую кислоту и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Оптимальное поступление микронутриентов позволяет снизить риск преждевременных родов, врожденных пороков развития и акушерских осложнений.

Ключевые слова: патология беременности, гомоцистеин, метафолин, полиненасыщенные жирные кислоты

Введение

Во время беременности и лактации значительно возрастает потребность женщины в макро- и микронутриентах. Однако повсеместное распространение продуктов быстрого приготовления, а также замороженных, генномодифицированных, но экономически доступных продуктов значительно ухудшает качество питания и не покрыва-

ет текущей потребности. Именно поэтому вопрос о целесообразности назначения беременным и кормящим женщинам витаминно-минеральных комплексов не вызывает сомнения.

Профилактическая роль фолатов во время беременности

Гомоцистеин незаменим в обменных процессах, которые обеспечивают ряд важнейших для

организма функций: перенос метильной группы, востребованной в реакциях метилирования, образование цистеина, глутатиона, гепарина, гепаран-сульфата и хондроитин-сульфата, а также активных фолатов, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот [1, 2]. Метионин и гомоцистеин постоянно превращаются друг в друга в замкнутом цикле, который возможен только благодаря поступлению метильных групп из цикла обмена фолатов.

При дефиците фолатов или нарушении их обмена процесс метилирования гомоцистеина в метионин нарушается. В результате метионина, необходимого для значительного числа биологически важных процессов, не хватает, а гомоцистеин накапливается в избыточных количествах и оказывает токсические эффекты на целый ряд тканей в организме. Так, гомоцистеин может беспрепятственно проникать через плаценту и оказывать токсическое действие на плод. Нарушения плацентации и фетоплацентар-



ного кровообращения могут быть причиной репродуктивной недостаточности: невынашивания беременности и гестоза в результате дефектов имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта [3]. Доказано, что гипергомоцистеинемия на самых ранних стадиях беременности (3–4-й неделе внутриутробного развития) является одной из причин анэнцефалии и незаращения костномозгового канала (*spina bifida*), а также расстройств аутистического спектра (синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ангельмана). Кроме того, гипергомоцистеинемия способствует развитию врожденных пороков сердца и дефектов нижних конечностей [4]. На более поздних стадиях беременности гипергомоцистеинемия может стать причиной развития хронической плацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода, что приводит к снижению генетически детерминированной массы плода и функциональных резервов всех жизнеобеспечивающих систем новорожденного, а также развитию целого ряда осложнений периода новорожденности [5]. В человеческом геноме были идентифицированы 89 генов, кодирующих флавопротеины. С позиции генно-белкового центра функциональная недостаточность или, в редких случаях, гиперактивность большей части ферментов данной группы (в настоящее время их 77) проявляется в виде патологии. Флавоэнзимы принимают участие в синтезе других ферментов и гормонов, а также играют важную роль в обмене гомоцистеина и кобаламина. Гомоцистеиновый обмен опосредован участием флавопротеинов, обеспечивающих два основных процесса его метаболизма: реметилирование и транссульфурирование [6]. Реметилирование гомоцистеина происходит с помощью V_{12} -зависимой метионин-синтазы. Донором метильной группы в этой реакции служит 5-метилтетрагидрофолат, который обра-

зуется из 5,10-метилентетрагидрофолата в необратимой реакции, катализируемой V_{12} -зависимой метилентетрагидрофолатредуктазой (methylenetetrahydrofolate reductase, МТНФР). Результатом реакции является образование метионина и тетрагидрофолата. Нарушения процесса реметилирования наблюдаются при дефиците кобаламина и/или фолатов. Эти нарушения могут быть связаны с генетической вариабельностью ферментов фолатного цикла, самым значимым из которых является полиморфизм гена, кодирующего фермент МТНФР. Имеется более 25 значимых мутаций гена МТНФР, наиболее изученной из которых является замена в геноме цитидина в 677-м положении на тимидин (С677 → Т). Частота этой мутации, впервые описанной в 1988 г. [7, 8], колеблется в разных регионах и среди различных этнических групп. Так, у представителей негроидной расы она отсутствует, а у европейцев в среднем составляет от 10 до 20%. В российской популяции 10–12% людей имеют гомозиготный рецессивный вариант дефектного гена, кодирующего синтез МТНФР, в связи с чем активность фермента, ответственного за усвоение фолиевой кислоты, у этой группы снижена на 70%. Еще 40–50% людей имеют гетерозиготное носительство дефектного гена. В этой группе активность фермента снижена на 30%. Почти у половины беременных 40% суточной дозы фолиевой кислоты не усваивается из пищи. У первобеременных группы риска по развитию преэклампсии дефицит фолатов составляет примерно 30% суточной нормы, а при сочетании с мутациями гена, кодирующего МТНФР, возрастает до 60%. В то же время у беременных с умеренной преэклампсией частота мутаций в изучаемом локусе составила 64%, и данные мутации были обнаружены практически у всех пациенток с тяжелой преэклампсией [1]. Для процесса реметилирования гомоцистеина также важен вита-

мин V_{12} , поскольку его дефицит ведет к так называемой фолатной ловушке. Как уже упоминалось, источником метильной группы для кобаламинзависимой метионинсинтазы является 5-метилтетрагидрофолат. Это единственная известная метаболическая реакция в организме человека, связывающая два витамина. При недостатке кобаламина и достаточном количестве фолатов наблюдается дефицит биологически активного тетрагидрофолата. 5-метилтетрагидрофолат не может ни превратиться в тетрагидрофолат, ни вернуться в 5,10-метилентетрагидрофолат, то есть находится в своеобразной ловушке [1]. Основными мишенями патологических эффектов при гипергомоцистеинемии в эндотелии являются эндотелиальный гиперполярирующий фактор (endothelium derived hyperpolarizing factor, EDHF) и оксид азота. В серии экспериментальных работ продемонстрировано, что введение гомоцистеина в культуру эндотелиальных клеток ведет к значительному снижению продукции EDHF и донатора NO нитрозотиола [9]. При гипергомоцистеинемии имеет место разобщение реакции формирования оксида азота, что уменьшает продукцию этого важнейшего вазодилатора и антиагреганта. По данным ряда авторов, при гипергомоцистеинемии реализуется системный воспалительный ответ за счет повышения экспрессии провоспалительных цитокинов, в частности, ряда хемокинов, изменяющих адгезивные и функциональные свойства лейкоцитов, интерлейкинов (ИЛ) 6 и 8 типа, а также происходит усиление экспрессии сосудистой клеточной молекулы адгезии (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1), играющей важную роль в накоплении мононуклеарных клеток на клетках эндотелия [10]. Большая часть гомоцистеина находится в связи с белками и в форме дисульфидов. Проникая в клетку, окисленные формы гомоцистеина вновь переходят

в гомоцистеин, способный повреждать внутриклеточные структуры. Имеются сведения о том, что наличие активной тиоловой группы делает гомоцистеин агентом, способным самостоятельно вступать в комплексные взаимоотношения с другими белками организма, вследствие чего происходит так называемое N-гомоцистеинирование этих белков. Данные изменения протейных комплексов приводят к их конденсации с возможной амилоидогенной конверсией, в результате образуются протеинные структуры, обладающие аутоантителными свойствами и способные вызывать образование аутоантител. Наиболее часто образуются комплексы гомоцистеина с альбумином, гемоглобином, фибронектином, фактором V, аннексином [11].

Гомоцистеин в избыточных концентрациях приводит к угнетению Na/K-АТФазы в мембране гладкомышечных клеток сосудов, увеличению внутриклеточной концентрации натрия, электролитным нарушениям, последние вызывают вазоконстрикцию и становятся значимым элементом порочного круга, лежащего в основе патогенеза как артериальной гипертензии, так и преэклампсии [12, 13]. Клинические и экспериментальные исследования демонстрируют, что при беременности изменяется активность Na/K-АТФазы и угнетение альфа-1-субъединицы этого фермента приводит к повышению внутриклеточного натрия, что потенцирует вазоспазм при преэклампсии [14]. Снижение активности Na/K-АТФазы способствует активации Th1-зависимой дифференцировки клеток, блокируя переключения иммунного ответа с Th1- на Th2-тип. Преобладание Th1 иммунного ответа при беременности приводит к неполноценной инвазии цитотрофобласта. При гипергомоцистеинемии за счет дисрегуляции на уровне иммунологического взаимодействия, сосудистого русла и системы гемостаза процесс инвазии цитотрофобласта отличается

неполноценностью. Таким образом, при гипергомоцистеинемии иммунологические нарушения трансформируются в патологию микроциркуляции в системе маточно-плацентарного кровотока. Считается, что именно недостаточность второй волны инвазии цитотрофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий инициирует гестоз у беременных [14, 15].

При увеличении концентрации гомоцистеина нарушаются вазомоторная, гемостатическая и адгезионная функции эндотелия, поэтому гипергомоцистеинемия может быть одной из причин развития генерализованной микроангиопатии на любом сроке беременности, которая во второй половине беременности может проявляться в виде нефропатии, преэклампсии и эклампсии [5, 16]. Наиболее тяжелые последствия модификации белков при гипергомоцистеинемии выражаются в активации каскада специфичных для данных клеток воспалительных белков, нарушении синтетических процессов. Окисление гомоцистеина не только способствует образованию гомоцистеина, имеющего прямой цитотоксический эффект, но и инициирует формирование активных кислородных радикалов, что приводит к оксидативному стрессу. Длительно существующая метаболическая дисрегуляция вместе с оксидативным стрессом может вызывать клеточный апоптоз, что особенно важно для развивающихся (фетальных) тканей и тканей с высоким уровнем метаболизма [17]. Один из метаболитов данной аминокислоты – гомоцистеин-тиолактон, представляющий собой высокореактивный тиоэфир, – способен ацетилировать любую свободную аминогруппу, он может образовывать достаточно прочные связи с другими белками организма, изменяя их структуру и функциональные свойства [18]. В эксперименте на грызунах гомоцистеин-тиолактон демонстрирует нейротоксические свойства, вызывая эпилептические припадки у лабораторных

животных и нейродегенеративные изменения [19]. Немецкими учеными в эксперименте было установлено изменение электрофизиологических свойств клеток в культуре нейронов гиппокампа при введении гомоцистеина [20]. Данные изменения объясняют эксайтотоксические и судорожные свойства метаболитов гомоцистеина [21].

В эксперименте на культуре клеток нейробластомы – одной из моделей для изучения развивающейся нейральной ткани – гомоцистеин проявлял выраженные нейротоксические свойства. Так, отмечено значительное снижение активности клеточной АМФ-активируемой протеинкиназы, ключевого фермента энергетического обмена клеток, которая также опосредованно, через фосфорилирование ключевых ферментов метаболизма клеточного цикла, участвует в контроле стабильности генома. Кроме того, выявлен апоптоз нейральных клеток за счет внутриклеточного оксидативного стресса, связанного с повышением активности НАДФ-оксидазы [22]. У детей, рожденных от матерей с гипергомоцистеинемией, наблюдается отставание в умственном и физическом развитии [5].

Поскольку гомоцистеин и продукт его аутоокисления гомоцистеиновая кислота относятся к токсическим структурным аналогам глутамата, вероятной мишенью для их токсического действия являются глутаматные рецепторы, в первую очередь ионотропные NMDA-рецепторы. Глутамат – один из основных нейромедиаторов в центральной нервной системе, обеспечивающий передачу электрического сигнала в синапсах, которая реализуется через активацию глутаматных рецепторов. В результате эксайтотоксического действия глутамата и/или его аналогов (гомоцистеиновой кислоты) посредством гиперактивации изоформы митогенактивируемой протеинкиназы (ERK1/2) запускаются механизмы апоптоза: повышается



транспорт Ca^{2+} в клетку, блокируется митохондриальный комплекс I, увеличивается активность внутриклеточных протеаз, кальциймодулинзависимых протеинкиназ, липаз и эндонуклеаз и, как результат, происходит фрагментация ДНК и гибель нейрона [13]. Гипергомоцистеинемия относится к числу важных факторов, обуславливающих когнитивные свойства млекопитающих. Хроническая экспериментальная гипергомоцистеинемия вызывает когнитивные дисфункции, в частности, ухудшение памяти у лабораторных животных [23].

Установлено, что пренатальная гипергомоцистеинемия приводит к окислительному стрессу и активирует апоптоз нейрональных клеток у потомства крыс, а также угнетает экспрессию нейроспецифических адгезивных белков (S-100-бета, GFAP, N-CAM), которые играют важную роль в процессах синаптической пластичности в различных структурах мозга [24].

Совокупность патологических процессов при гипергомоцистеинемии: накопление патогенных субстратов, инактивация метаболических путей, оксидативный стресс, нарушение биосинтетических процессов на клеточном и системном уровнях – запускает эмбриотоксические эффекты и может привести к формированию пороков развития плода [25]. Генетический полиморфизм генов фолатного цикла и гипергомоцистеинемия, как исход этой аллельной неоднородности, значительно увеличивают риск биполярных расстройств. Так, согласно метаанализу J. Muntjewerff и соавт., при наличии ТТ-генотипа вероятность заболевания шизофренией на 36% выше по сравнению с носителями СС-генотипа [26]. Метаанализ O. Peerbooms и соавт. продемонстрировал, что ТТ-генотип значимо чаще встречается среди пациентов с эндогенными психическими расстройствами (шизофренией, биполярным расстройством и эндогенной депрессией), чем в груп-

пе психически здоровых лиц [27]. Другие исследователи включают МТНFR 677ТТ в список 16 генов, которые являются генетическими факторами риска шизофрении, а МТНFR – в число 4 генов, которые имеют «сильную степень эпидемиологической вероятности» в отношении шизофрении [26, 28]. Однако, по данным многочисленных исследований, гипергомоцистеинемия отмечается гораздо чаще у пациентов с биполярными расстройствами. По результатам метаанализа J. Muntjewerff и соавт., превышение уровня гомоцистеина плазмы на 5 мкмоль/л увеличивает вероятность шизофрении на 70% [26]. B. Regland и соавт. сообщают, что 45% пациентов с шизофренией, которых они обследовали, имеют не связанную с психофармакотерапией гипергомоцистеинемия [29].

Метафолин является легкоусвояемой биологически активной формой фолатов и обладает оптимальной биодоступностью. Он представляет собой биологический эквивалент для снижения уровня гомоцистеина и обуславливает значительно более высокое содержание фолатов в эритроцитах крови, чем фолиевая кислота. Метафолин позволяет обеспечить достаточное присутствие фолатов в тканях независимо от активности ферментных систем, снизить риск самопроизвольных абортов и преждевременных родов, преэклампсии и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Для утилизации данной формы фолата в организме не требуется дополнительных этапов метаболизма.

Не вызывает сомнений важность разработки дополнительных стратегий, обеспечивающих достаточный уровень потребления фолатов женщинами репродуктивного возраста.

Роль полиненасыщенных жирных кислот в питании беременных

На протяжении более двух десятилетий полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) были

Метафолин позволяет обеспечить достаточное присутствие фолатов в тканях независимо от активности ферментных систем, снизить риск самопроизвольных абортов и преждевременных родов, преэклампсии и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

объектом пристального внимания ученых различных специальностей. В настоящее время исследованию роли ПНЖК в организме человека посвящено несколько международных проектов. Особый интерес представляют омега-3 ПНЖК (альфа-линоленовая, эйкозапентаеновая (eicosapentaenoic acid, EPA) и докозагексаеновая (docosahexaenoic acid, DHA)) и омега-6 ПНЖК (линолевая, арахидоновая, докозапентаеновая).

Биологические эффекты, оказываемые ПНЖК, реализуются на клеточном и органном уровнях. Основными функциями ПНЖК являются их участие в формировании липидов клеточных мембран и синтез тканевых гормонов-эйкозаноидов: простаглицлинов, простаглицлинов, лейкотриенов и тромбоксанов. Эти вещества играют активную роль в регуляции периферического кровотока, местных клеточных и тканевых функций, иммунном ответе и воспалении, функциональном состоянии тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов. Однако эйкозаноиды, синтезируемые из омега-3 ПНЖК, обладают противовоспалительным и антитромботическим действием, способностью регулировать тонус сосудов в противоположность метаболитам из омега-6 ПНЖК [16, 30–32].

Являясь структурным компонентом биологических мембран клеток, омега-3 ПНЖК оказывают непосредственное влияние:

- на текучесть липидного слоя, проницаемость мембран;
- мембраносвязанную ферментную активность;
- функционирование мембранных рецепторов и распознавание антигенов;
- электрофизиологические свойства мембран [16, 30].

Таким образом, ПНЖК оказывают регулирующее влияние на электрофизиологические свойства биомембран и функции мембранных белков, что имеет особое значение для тканей, обладающих высокой электрофизиологической активностью [30, 33, 34].

Недавно открытые и изученные свойства ПНЖК, рассматриваемые с эпигенетических позиций господствующей парадигмы гено-белкового централизма: посттрансляционная модификация белков, новые лиганд-небелковые факторы регуляции транскрипции генов – свидетельствуют о нераскрытом потенциале функций липидов в целом и ПНЖК в частности [31]. Полиморфизм генов, кодирующих ферменты метаболического цикла ПНЖК (5-липооксигеназа, циклооксигеназа 2 типа, десатураза), лежит в основе не только нарушений липидного обмена, но и сердечно-сосудистых заболеваний, аллергических реакций, а также связан с риском возникновения некоторых злокачественных новообразований и с неблагоприятным прогнозом их течения [35].

Представляющие особый интерес для врачей клинических специальностей омега-3 ПНЖК, которые подавляют выработку провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и фактора роста эндотелиальных клеток (endothelial cell growth factor, ECGF) [36], оказывают влияние на уровень матриксных металлопротеиназ и снижают склонность лимфоцитов к адгезии на поверхности эндотелия [37]. Омега-3 ПНЖК могут рассматриваться как средство профилактики инсулинорезистентности, обусловленной ожирением, но не являются достаточно эффективным средством для ле-

чения сахарного диабета 2 типа [38, 39]. Применение омега-3 ПНЖК эффективно у пациентов с метаболическим синдромом, характеризующимся развитием инсулинорезистентности, дислипидемии, абдоминального ожирения, повышением уровня триглицеридов (> 150 мг/л), повышением артериального давления более 130/85 мм рт. ст., уровня глюкозы > 110 мг/дл и снижением содержания липопротеинов высокой плотности < 40 мг/дл в плазме крови. Проведенные исследования показали [40], что применение омега-3 ПНЖК (1,1 г EPA и 7 г DHA в сутки) в течение 3 недель снижает уровень инсулинорезистентности за счет повышения чувствительности к инсулину.

Доказано, что прием омега-3 ПНЖК способствует снижению уровня триглицеридов в крови на 25–35% и улучшает переносимость глюкозы, что позволяет рекомендовать омега-3 ПНЖК для профилактики и лечения метаболического синдрома.

Таким образом, основные механизмы действия омега-3 ПНЖК выражаются в следующем: подавление синтеза провоспалительных эйкозаноидов из арахидоновой кислоты, активация синтеза противовоспалительных эйкозаноидов непосредственно из омега-3 ПНЖК, снижение выработки фактора агрегации тромбоцитов, фактора некроза опухоли и ИЛ-1-бета, подавление влияния на фактор роста тромбоцитов, уменьшение агрегации тромбоцитов, стимуляция расслабления эндотелиальных клеток стенок кровяных сосудов, нормализация липидного обмена.

Несмотря на то что омега-3 ПНЖК являются эффективным средством вторичной профилактики сердечно-сосудистых и аллергических заболеваний [41], исследователи отмечают изменение пищевого поведения в сторону унифицированного, что отражается в снижении потребления продуктов, содержащих необходимое количество омега-3 ПНЖК [42–44]. В этой связи в стратегии

национального здравоохранения некоторых стран в средне- и долгосрочной перспективе определен вопрос обогащения продуктов питания ПНЖК, в том числе с помощью генетической модификации некоторых животных, а также растений, продукты из которых будут содержать достаточное количество EPA и DHA или их прекурсоры [45].

Несомненный интерес для акушерства представляют результаты проспективных когортных многоцентровых исследований, которые подтверждают эффективность применения омега-3 ПНЖК для лечения и профилактики акушерских осложнений, таких как привычное невынашивание [16, 46], преждевременные роды различного генеза [47], в том числе инфекционного [48], при тромбофилических нарушениях любого генеза [48, 49] с развитием плацентарной недостаточности, задержкой внутриутробного развития плода, а также при лечении послеродовых депрессий [50–53]. Как показано в эксперименте при воспроизведении гипероксической гипоксии у потомства крыс (со 2-го по 5-й день с момента рождения), уровень гипероксически индуцированного апоптоза нейронов, определенный с помощью микроскопии, TUNEL-метода (terminal deoxynucleotid transferase-mediated dUTP-biotin nick end-labeling) и иммуногистохимического окрашивания активной каспазы-3, был достоверно ниже у особей, рожденных от самок, получавших во время беременности корм, обогащенный омега-3 ПНЖК. Данное исследование демонстрирует, что материнские омега-3 ПНЖК способны защитить развивающуюся центральную нервную систему плода от токсического гипероксического воздействия [54].

G.M. Johnsen и соавт. исследовали влияние ПНЖК (арахидоновой кислоты, EPA, DHA и олеиновой кислоты) на образование нервной трубки из клеток трофобласта HTR8/SVneo на матригеле как условной меры ангиогенеза, а так-



же влияние жирных кислот на экспрессию генов, вовлеченных в ангиогенез (VEGF и ангиопоэтинподобный белок 4-ANGPTL4), и липидный обмен в этих клетках. DHA, олеиновая кислота и EPA способствовали образованию нервной трубки на 583, 247 и 70% соответственно по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Кроме того, DHA стимулировала пролиферацию клеток на 150%. При этом только DHA способствовала повышению уровня экспрессии VEGF, тогда как остальные ПНЖК стимулировали экспрессию ANGPTL4. Данное фундаментальное исследование продемонстрировало, что DHA может оказывать влияние на процесс плацентации посредством проангиогенного действия, а также стимулирует формирование нервной трубки в первом триместре беременности [55].

В ходе европейского многоцентрового двойного слепого контролируемого исследования здоровые беременные женщины основной группы с 20-й недели беременности и до момента родоразрешения ежедневно получали пищевую добавку, содержащую 500 мг DHA, 150 мг EPA, 400 мкг 5-метилтетрагидрофолата. В результате при определении уровней фосфолипидов в крови беременных и в пуповинной крови на 20-й, 30-й неделе беременности, а также в момент родов установлена положительная корреляционная связь между уровнями омега-3 ПНЖК в плазме и мембране эритроцитов матери и плода, причем коэффициент корреляции был выше для мембраны эритроцитов [56].

Исследование, в котором здоровые беременные женщины основной группы ($n = 123$), в отличие от группы сравнения ($n = 61$), начиная с 20-й недели беременности и до момента родоразрешения ежедневно придерживались рыбной диеты с повышенным содержанием DHA и EPA, продемонстрировало снижение плазменной концентрации sICAM-1, отражающее степень активации клеток эндотелия и системную воспа-

лительную реакцию, в сыворотке крови беременных, что может свидетельствовать о системном противовоспалительном свойстве омега-3 ПНЖК у беременных [57]. В исследовании, целью которого было определение влияния EPA и DHA на индуцированный ИЛ-1-бета синтез простагландина в культуре децидуальных клеток, полученных из плаценты человека ($n = 6$) при кесаревом сечении, предварительная инкубация с омега-3 ПНЖК снизила синтез простагландина на 80% по сравнению с контрольной группой. Снижение мРНК, PGE₂ и PGE₂-альфа отмечалось на уровне 50% ($p = 0,02$), однако достоверных различий в экспрессии циклооксигеназы 1 и 2 типа не отмечалось. Эти данные могут объяснять механизмы патогенетической (противовоспалительной) терапии омега-3 ПНЖК при индуцированных инфекцией преждевременных родах у беременных из группы высокого риска [58].

A. Vines и соавт. выполнили исследование с целью оценки влияния омега-3 ПНЖК на экспрессию 5-HT_{1A}-рецепторов серотонина гиппокампа и неокортекса. В эксперименте на модели животных (90-дневные крысы на начало исследования) в гиппокампе лабораторных животных, получавших DHA и EPA в качестве добавки к пище, отмечалась повышенная экспрессия нейротропного фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) и серотониновых рецепторов 5-HT, однако имело место некоторое снижение уровня 5-HT_{1A}-рецепторов. Эти данные расширяют наше представление о возможных антидепрессивных эффектах ПНЖК, опосредованных через серотонинергические механизмы [59].

Большое количество исследований посвящено роли ПНЖК в профилактике и лечении биполярных расстройств, в частности депрессии. Так, метаанализ 28 из 241 двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных или контролируемых

Исследования подтверждают эффективность омега-3 ПНЖК в лечении и профилактике привычного невынашивания, преждевременных родов различного генеза, тромбофилических нарушений любого генеза, а также при лечении послеродовых депрессий.

исследований, в которых изучалось влияние омега-3 ПНЖК на симптомы депрессии, установил, что омега-3 ПНЖК могут быть эффективны в качестве средства как профилактики, так и лечения (моно- или сопроводительная терапия) биполярных расстройств, депрессии легкой или умеренной степени, хронической усталости. Причем в тех исследованиях, где можно было просчитать количественный вклад каждой ПНЖК в лечение патологии, установлено, что EPA была более эффективной, чем DHA [60].

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании с участием 126 беременных женщин из группы риска по развитию послеродовой депрессии (по Эдинбургской постнатальной шкале депрессии), получавших обогащенную омега-3 ПНЖК добавку к пище (1060 мг EPA и 274 мг DHA или 900 мг DHA и 180 мг EPA в сутки) с ранних сроков беременности, при конечном тестировании рожениц на 6–8-й неделе послеродового периода по опросникам BDI (Beck Depression Inventory) и MINI (Mini-International Neuropsychiatric Interview) достоверных различий между основной и контрольной группами не выявлено [61]. Однако в проведенном ранее Канадским центром эпидемиологических исследований крупном исследовании по выявлению пренатальной депрессии у 2394 беременных, выполненном с использованием специального

опросника, было установлено, что частота возникновения симптомов депрессии обратно коррелирует с употреблением продуктов, богатых ПНЖК. Как правило, симптомы депрессии развивались только у не состоящих в браке беременных и/или курильщиц [53]. В крупном японском исследовании влияния ПНЖК на развитие депрессии у беременных ($n = 1745$) установлено, что высокие уровни потребления омега-3 ПНЖК являются независимым фактором, ассоциированным с развитием депрессии у беременных: относительный риск (ОР) составил 0,61 (95% ДИ (доверительный интервал) 0,42–0,87, $p = 0,01$), 0,66 (95% ДИ 0,46–0,95, $p = 0,02$) и 0,64 (95% ДИ 0,44–0,93, $p = 0,007$) для EPA, DHA и EPA вместе с DHA соответственно [52].

Представляют интерес данные выполненного в Японии перекрестного исследования взаимосвязи уровня потребления ПНЖК и депрессивными симптомами в группе подростков (3067 мальчиков и 3450 девочек в возрасте от 12 до 15 лет). Распространенность депрессивных симптомов составила 22,5% среди мальчиков и 31,2% среди девочек, высокое потребление EPA и DHA явилось независимым фактором, связанным с более низкой распространенностью депрессивных симптомов у мальчиков (0,73; 95% ДИ 0,55–0,97, $p = 0,04$), у девочек достоверной корреляционной связи не выявлено [62].

Проспективное исследование E. Rossi и M. Costa, посвященное изучению эффективности применения омега-3 ПНЖК в течение 3 лет у женщин с привычной потерей беременности и резистентным антифосфолипидным синдромом, показало позитивное влияние омега-3 ПНЖК на течение беременности. У женщин ($n = 22$), получавших в качестве пищевой добавки омега-3 ПНЖК, в 86% наблюдений регистрировалось нормальное течение беременности, завершившееся срочными (своевременными) родами.

В то же время в группе сравнения у беременных с той же базовой терапией, но без омега-3 ПНЖК благополучно завершилось лишь 70% беременностей. Выявлена четкая корреляция между дефицитом омега-3 ПНЖК и риском развития преэклампсии и артериальной гипертензии у беременных [63].

В результате другого исследования ($n = 30$) не было получено достоверных различий в исходах беременности у пациенток с привычной потерей беременности, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом, при сравнительной терапии аспирином и ПНЖК [64].

Выполненное в США рандомизированное исследование ($n = 291$) С.М. Smuts и соавт. показало, что повышенное потребление DHA (133 мг в основной группе и 33 мг в группе сравнения) в течение III триместра беременности (с 24-й по 28-ю неделю гестации на момент включения в исследование) способствовало увеличению продолжительности беременности на $6 \pm 2,3$ дня ($p = 0,009$). В основной группе у новорожденных были больше масса тела, рост и окружность головы ($p = 0,06$) [65].

Результаты 50-летнего наблюдения показали, что у женщин ($n = 5664$) с патологией беременности в анамнезе даже сравнительно невысокое потребление омега-3 ПНЖК с 20-й недели беременности снижает риск преждевременных родов и преэклампсии. По данным S.F. Olsen и N.J. Secher, прием омега-3 ПНЖК в виде рыбьего жира способствовал уменьшению частоты преждевременных родов и преэклампсии на 20,4% (95% ДИ от 9 до 30%, $p = 0,00083$) и на 31,5% (95% ДИ от 11 до 47%, $p = 0,0047$) соответственно [66]. Позднее в рандомизированном мультицентровом исследовании (6 групп, 19 европейских госпиталей, 232 беременные с угрозой преждевременных родов, 359 – с задержкой внутриутробного развития плода, 386 – с артериальной гипертензией, 579 – с многоплодной беременностью, 79 – с преэ-

лампсией) S.F. Olsen и соавт. было показано, что прием 2,7 г EPA и DHA с 20 недель беременности и 6,1 г EPA и DHA с 33 недель способствовал значительному снижению риска преждевременных родов (с 33 до 21%) при одноплодной беременности (ОР = 0,54, 95% ДИ от 0,3 до 0,98, $p = 0,002$), при многоплодной – ОР в трех центрах был неоднозначным (95% ДИ 0,73–1,4, 0,9–1,52, 0,83–2,32 соответственно) [67].

Японские исследователи в университетской больнице в Токио с 2010 по 2011 г. при обследовании 262 беременных с одноплодной беременностью без зарегистрированной соматической патологии во II триместре отметили, что тошнота и рвота имеют место в достоверно меньшем проценте случаев у беременных, потребляющих достаточное количество DHA. Эти данные могут быть объяснены через влияние омега-3 ПНЖК на серотонинергическую регуляцию [68].

Омега-3 ПНЖК отвечают за умственные способности будущего ребенка, а также за мелкую моторику и зрительно-двигательную координацию, в то время как их недостаток способствует формированию предрасположенности к асоциальному поведению. Результаты 15-летнего исследования, проводившегося в Великобритании, показали, что у 14 000 матерей, принимавших во время беременности омега-3 ПНЖК, рождались дети с более высоким уровнем умственного развития. Дети, рожденные матерями, употреблявшими омега-3 ПНЖК в период беременности, демонстрировали наилучшие показатели в моторном развитии. В американском исследовании продемонстрировано, что у детей, чьи матери в период беременности не принимали омега-3 ПНЖК, 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 [16, 32, 46, 69].



При вторичном исследовании повторнородящих женщин и новорожденных ($n = 1659$), выбранных из 12 373 беременных, участвовавших в голландском исследовании ABCD (Amsterdam Born Children and their Development), данные которых были известны (интергенетический интервал, масса тела новорожденного, концентрация ПНЖК в сыворотке крови во время выполнения исследования), установлено, что низкая концентрация ПНЖК (DHA, EPA, гамма-линоленовая кислота) в сыворотке женщин коррелировала с более низкой массой тела новорожденных при интергенетическом интервале менее 6 месяцев или более 24 месяцев ($207,6 \pm 73,1$ г, $p = 0,005$). Таким образом, по данным исследования, расчетный относительный риск рождения ребенка с низкой массой тела при низкой концентрации ПНЖК составил 2,05 (95% ДИ 0,93–4,51, $p = 0,074$) [70]. Метаанализ влияния ПНЖК при лечении синдрома дефицита внимания и гиперактивности, который представляет собой серьезную проблему для детей и подростков, выявил значительно более высокую вероятность улучшения в группе, получавшей омега-3 ПНЖК, по сравнению с детьми, принимавшими плацебо (2 исследования, 97 участников; ОР = 2,19, 95% ДИ 1,04–4,62) [71]. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 420 новорожденных с высоким риском развития атопического заболевания, дети основной группы получали пищевую добавку, содержащую 280 мг DHA и 110 мг EPA, с момента рождения до 6 месяцев. По окончании исследования младенцы в группе, получавшей омега-3 ПНЖК, имели значительно более низкий ИЛ-13-опосредованный ответ ($p = 0,036$) на аллергены клеща домашней пыли и более низкий Th2-ответ ($p = 0,020$) и ИЛ-5-опосредованный ответ ($p = 0,045$)

на стимуляцию бета-лактоглобулином, что может свидетельствовать о системном иммуномодулирующем свойстве омега-3 ПНЖК [72]. Представляет также интерес рандомизированное исследование ($n = 123$) влияния потребляемых матерью омега-3 ПНЖК на аллергическую реактивность плода. Так, у новорожденных, матери которых потребляли пищу, обогащенную омега-3 ПНЖК (3,45 г EPA и DHA в сутки) с 20 недель беременности до момента родов, мононуклеары сыворотки пуповинной крови в ответ на стимуляцию аллергеном клеща домашней пыли и фитогемоглютинином имели более низкую продукцию ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли альфа ($p \leq 0,03$). Данное иммуномодулирующее свойство омега-3 ПНЖК может использоваться для первичной профилактики аллергических заболеваний у новорожденных, особенно из группы высокого риска развития атопического заболевания [73]. Колоссальное клиническое значение имеют данные американского когортного проспективного исследования (проект Viva) влияния уровня потребления омега-3 и омега-6 ПНЖК матерями на риск возникновения ожирения у детей. В исследовании использовались данные женщин ($n = 1120$) со II триместра беременности и новорожденных (до 3 лет после рождения), у которых ожирение определялось путем сложения толщины кожно-жировых складок в подлопаточной области и в области трицепса. По данным исследования, достаточное потребление беременными омега-3 и омега-6 ПНЖК коррелировало с более низким риском возникновения ожирения у новорожденных (ОР = 0,68 при 95% ДИ 0,50–0,92), для новорожденных, у которых в пуповинной крови была достаточная концентрация ПНЖК, относительный риск составил 0,09 (95% ДИ 0,02–0,52), по суммарным материалам многомерного регрессионного анализа [74].

Израильское рандомизированное плацебоконтролируемое исследование в целях изучения влияния омега-3 ПНЖК на расстройства внимания при нарушении зрения у детей в возрасте 8–13 лет ($n = 83$) показало достоверно положительный эффект ПНЖК на устойчивые показатели внимания у детей по данным теста variability of attention (test of variables of attention, TOVA) [75].


Единые нормы потребления ПНЖК не приняты, однако, например, Департамент по питанию и пище при Национальной академии наук США (Food and Nutrition Board of the U.S. National Academy of Sciences) рекомендует, чтобы с ПНЖК поступало не менее 8% калорий, а специалисты Британского фонда питания (British Nutrition Foundation) считают, что общее количество ПНЖК должно соответствовать 7,5% от общего количества калорий. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует, чтобы в состав заменителей женского грудного молока обязательно входили DHA и арахидоновая кислота. Согласно рекомендациям ВОЗ (1999, 2003 гг.), беременным и кормящим женщинам необходим ежедневный прием как минимум 300 мг омега-3 ПНЖК. Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов по тактике ведения беременных с артериальной гипертензией, показано включение омега-3 ПНЖК в комплексную терапию гестозов (для улучшения реологических и коагуляционных свойств крови). На конгрессе ISSFAL (Австралия, 2006 г.) был достигнут международный консенсус в отношении дополнительного приема DHA – не менее 200 мкг в сутки [16, 32, 44, 76].

Из множества представленных витаминно-минеральных комплексов для женщин, применяющихся в период прегравидарной подготовки, беременности и лактации, метафолин содержится только в препаратах Фемибион® Наталкер I и Фемибион® Наталкер II.

акушерство

Фемибион® Наталкер I предназначен для женщин, планирующих беременность, и беременных на сроке до 13 недель. Кроме метабололина, в состав препарата входят

витамины С, РР, Е, В₁, В₂, В₅, В₆, В₁₂, биотин, йод, то есть все необходимые женщине в этот период жизни нутриенты. Фемибион® Наталкер II содержит также ре-

комендуемое беременным количество ДНА и витамин Е и предназначен для приема с 13-й недели гестации до конца периода лактации. 

Литература

1. Плоцкий А.Р., Егорова Т.Ю., Наумов А.В. Содержание гомоцистеина у беременных и диагностика пороков развития плода // *Здравоохранение*. 2007. № 11. С. 76–77.
2. Robertson K.D. DNA methylation, methyltransferases, and cancer // *Oncogene*. 2001. Vol. 20. № 24. P. 3139–3155.
3. Brenner B., Kupferminc M.J. Inherited thrombophilia and poor pregnancy outcome // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2003. Vol. 17. № 3. P. 427–439.
4. Van der Molen E.F., Arends G.E., Nelen W.L. et al. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene as a new risk factor for placental vasculopathy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 182. № 5. P. 1258–1263.
5. Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M. et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 71. № 4. P. 962–968.
6. Lienhart W.D., Gudipati V., Macheroux P. The human flavoproteome // *Arch. Biochem. Biophys.* 2013. Vol. 535. № 2. P. 150–162.
7. Kang S.S., Wong P.W., Zhou J.M. et al. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in patients with coronary artery disease // *Metabolism*. 1988. Vol. 37. № 7. P. 611–613.
8. Kang S.S., Zhou J., Wong P.W. et al. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase // *Am. J. Hum. Genet.* 1988. Vol. 43. № 4. P. 414–421.
9. Lentz S.R. Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis // *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3. № 8. P. 1646–1654.
10. McGowan M.H., Russell P., Carper D.A. Na⁺, K⁺-ATPase inhibitors down-regulate gene expression of the intracellular signaling protein 14-3-3 in rat lens // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999. Vol. 289. № 3. P. 1559–1563.
11. Jakubowski H., Głowacki R. Chemical biology of homocysteine thiolactone and related metabolites // *Adv. Clin. Chem.* 2011. Vol. 55. P. 81–103.
12. Гайдуков С.Н., Аверина И.В. Современные подходы к диагностике и прогнозированию гестоза у беременных // *Казанский медицинский журнал*. 2011. Т. 92. № 1. С. 127–131.
13. Poddar R., Paul S. Homocysteine-NMDA receptor-mediated activation of extracellular signal-regulated kinase leads to neuronal cell death // *J. Neurochem.* 2009. Vol. 10. № 3. P. 1095–1106.
14. Fedorova O.V., Tapilskaya N.I., Bzhelyansky A.M. et al. Interaction of Digibind with endogenous cardiotoxic steroids from preeclamptic placentae // *J. Hypertens.* 2010. Vol. 28. № 2. P. 361–366.
15. Schoner W. Endogenous cardiac glycosides, a new class of steroid hormones // *Eur. J. Biochem.* 2002. Vol. 269. № 10. P. 2440–2448.
16. Сидельникова В.М. Применение Омега-3 ПНЖК для профилактики и комплексного лечения тромбофилических нарушений при беременности // *РМЖ*. 2008. Т. 16. № 6. С. 417–421.
17. Zhou J., Austin R.C. Contributions of hyperhomocysteinemia to atherosclerosis: Causal relationship and potential mechanisms // *Biofactors*. 2009. Vol. 35. № 2. P. 120–129.
18. Sunden S.L., Renduchintala M.S., Park E.I. et al. Betaine-homocysteine methyltransferase expression in porcine and human tissues and chromosomal localization of the human gene // *Arch. Biochem. Biophys.* 1997. Vol. 345. Vol. 1. P. 171–174.
19. Borowczyk K., Shih D.M., Jakubowski H. Metabolism and neurotoxicity of homocysteine thiolactone in mice: evidence for a protective role of paraoxonase 1 // *J. Alzheimers. Dis.* 2012. Vol. 30. № 2. P. 225–231.
20. Schaub C., Uebachs M., Beck H., Linnebank M. Chronic homocysteine exposure causes changes in the intrinsic electrophysiological properties of cultured hippocampal neurons // *Exp. Brain. Res.* 2013. Vol. 225. № 4. P. 527–534.
21. Rasic-Markovic A., Stanojlovic O., Hrnčić D. et al. The activity of erythrocyte and brain Na⁺/K⁺ and Mg²⁺-ATPases in rats subjected to acute homocysteine and homocysteine thiolactone administration // *Mol. Cell. Biochem.* 2009. Vol. 327. № 1–2. P. 39–45.
22. Fujiki Y., Hirashima Y., Seshimo S. et al. Homocysteine induced SH-SY5Y apoptosis through activation of NADPH oxidase in U251MG cells // *Neurosci. Res.* 2012. Vol. 72. № 1. P. 9–15.
23. Streck E.L., Bavaresco C.S., Netto C.A., Wyse A.T. Chronic hyperhomocysteinemia provokes a memory deficit in rats in the Morris water maze task // *Behav. Brain Res.* 2004. Vol. 153. № 2. P. 377–381.
24. Baydas G., Koz S.T., Tuzcu M. et al. Effects of maternal hyperhomocysteinemia induced by high methionine diet on the learning and memory performance in offspring // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2007. Vol. 25. № 3. P. 133–139.
25. Brauer P.R., Tierney B.J. Consequences of elevated homocysteine during embryonic development and possible modes of action // *Curr. Pharm. Des.* 2004. Vol. 10. № 22. P. 2719–2732.
26. Muntjewerff J.W., Kahn R.S., Blom H.J., den Heijer M. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis // *Mol. Psychiatry*. 2006. Vol. 11. № 2. P. 143–149.
27. Peerbooms O.L., van Os J., Drukker M. et al. Meta-analysis of MTHFR gene variants in schizophrenia, bipolar disorder

- der and unipolar depressive disorder: evidence for a common genetic vulnerability? // *Brain. Behav. Immun.* 2011. Vol. 25. № 8. P. 1530–1543.
28. Allen N.C., Bagade S., McQueen M.B. et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database // *Nature.* 2008. Vol. 40. Is. 7. P. 827–834.
 29. Regland B., Johansson B.V., Grenfeldt B. et al. Homocysteinemia is a common feature of schizophrenia // *J. Neural. Transm. Gen. Sect.* 1995. Vol. 100. № 2. P. 165–169.
 30. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М.: Медицина, 2004. 704 с.
 31. Benatti P., Peluso G., Nicolai R., Calvani M. Polyunsaturated fatty acids: biochemical, nutritional and epigenetic properties // *J. Am. Coll. Nutr.* 2004. Vol. 23. № 4. P. 281–302.
 32. Bresson J.-L., Flynn A., Heinonen M. et al. DHA and support of the visual development of the unborn child and breastfed infant – Scientific substantiation of a health claim related to DHA and support of the visual development of the unborn child and breastfed infant pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006 // *The EFSA Journal.* 2009. Vol. 1006. P. 1–12.
 33. Eidelman A.I. The effect of long chain polyunsaturated fatty acids on infant development // *Infant nutrition – 2000.* Boston, 2001. P. 21–29.
 34. Lauritzen L., Hansen H.S., Jorgensen M.H., Michaelsen K.F. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina // *Prog. Lipid. Res.* 2001. Vol. 40. № 1–2. P. 1–94.
 35. Simopoulos A.P. Genetic variants in the metabolism of omega-6 and omega-3 fatty acids: their role in the determination of nutritional requirements and chronic disease risk // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2010. Vol. 235. № 7. P. 785–795.
 36. Endres S., Ghorbani R., Kelley V.E. et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the biosynthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells // *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 320. № 5. P. 265–271.
 37. Schachter H., Reisman J., Tran K. et al. Health effects of omega-3 fatty acids on asthma // *Evid. Rep. Technol. Assess. (Summ).* 2004. № 91. P. 1–7.
 38. Delarue J., LeFoll C., Corporeau C., Lucas D. N-3 long-chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity? // *Reprod. Nutr. Dev.* 2004. Vol. 44. № 3. P. 289–299.
 39. Folsom A.R., Demissie Z. Fish intake, marine omega-3 fatty acids, and mortality in a cohort of postmenopausal women // *Amer. J. Epidemiol.* 2004. Vol. 160. № 10. P. 1005–1010.
 40. Olsen S.F., Osterdal M.L., Salvig J.D. et al. 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. Vol. 61. № 8. P. 976–985.
 41. Garneau V., Rudkowska I., Paradis A.-M. et al. Omega-3 fatty acids status in human subjects estimated using a food frequency questionnaire and plasma phospholipids levels // *Nutr. J.* 2012. Vol. 11. P. 46.
 42. Van den Elsen L., Garssen J., Willemsen L. Long chain N-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of allergic and cardiovascular disease // *Curr. Pharm. Des.* 2012. Vol. 18. № 16. P. 2375–2392.
 43. Ryan A.S., Astwood J.D., Gautier S. et al. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopment in childhood: a review of human studies // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2010. Vol. 82. № 4–6. P. 305–314.
 44. Jordan R.G. Prenatal omega-3 fatty acids: review and recommendations // *J. Midwifery Womens Health.* 2010. Vol. 55. № 6. P. 520–528.
 45. Givens I.D., Gibbs R.A. Current intakes of EPA and DHA in European populations and the potential of animal-derived foods to increase them // *Proc. Nutr. Soc.* 2008. Vol. 67. № 3. P. 273–280.
 46. Rump P., Mensink R.P., Kester A.D., Hornstra G. Essential fatty acids composition of plasma phospholipids and birth weight: a study in term neonates // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. Vol. 73. № 4. P. 797–806.
 47. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. № 2. P. 115–126.
 48. Delarue J., Couet C., Cohen R. et al. Effects of fish oil on metabolic responses to oral fructose and glucose loads in healthy humans // *Am. J. Physiol.* 1996. Vol. 270. № 2. Pt. 1. P. E353–E362.
 49. Sanderson P., Calder P.C. Dietary fish oil diminishes lymphocyte adhesion to macrophage and endothelial cell monolayers // *Immunology.* 1998. Vol. 94. № 1. P. 79–87.
 50. Hibbeln J.R. Seafood consumption, the DHA content of mother's milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis // *J. Affect. Disord.* 2002. Vol. 69. № 1–3. P. 15–29.
 51. Maroon J.C., Bost J.W. Omega-3 fatty acids (fish oil) as anti-inflammatory: an alternative to nonsteroidal anti-inflammatory drugs for discogenic pain // *Surg. Neurol.* 2006. Vol. 65. № 4. P. 326–331.
 52. Miyake Y., Tanaka K., Okubo H. et al. Fish and fat intake and prevalence of depressive symptoms during pregnancy in Japan: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study // *J. Psychiatr. Res.* 2013. Vol. 47. № 5. P. 572–578.
 53. Sontrop J., Avison W.R., Evers S.E. et al. Depressive symptoms during pregnancy in relation to fish consumption and intake of n-3 polyunsaturated fatty acids // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2008. Vol. 22. № 4. P. 389–399.
 54. Tuzun F., Kumral A., Ozbal S. et al. Maternal prenatal omega-3 fatty acid supplementation attenuates hyperoxia-induced apoptosis in the developing rat brain // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2012. Vol. 30. № 4. P. 315–323.
 55. Johnsen G.M., Basak S., Weedon-Fekjær M.S. et al. Docosahexaenoic acid stimulates tube formation in first trimester trophoblast cells, HTR8/SVneo // *Placenta.* 2011. Vol. 32. № 9. P. 626–632.
 56. Escolano-Margarit M.V., Campoy C., Ramírez-Tortosa M.C. et al. Effects of fish oil supplementation on the fatty acid profile in erythrocyte membrane and plasma phospholipids of pregnant women and their offspring: a randomised controlled trial // *Br. J. Nutr.* 2013. Vol. 109. № 9. P. 1647–1656.

57. *García-Rodríguez C.E., Olza J., Aguilera C.M. et al.* Plasma inflammatory and vascular homeostasis biomarkers increase during human pregnancy but are not affected by oily fish intake // *J. Nutr.* 2012. Vol. 142. № 7. P. 1191–1196.
58. *Roman A.S., Schreher J., Mackenzie A.P. et al.* Omega-3 fatty acids and decidual cell prostaglandin production in response to the inflammatory cytokine IL-1beta // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 195. № 6. P. 1693–1699.
59. *Vines A., Delattre A.M., Lima M.M. et al.* The role of 5-HT_{1A} receptors in fish oil-mediated increased BDNF expression in the rat hippocampus and cortex: a possible antidepressant mechanism // *Neuropharmacology.* 2012. Vol. 62. № 1. P. 184–191.
60. *Martins J.G.* EPA but not DHA appears to be responsible for the efficacy of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in depression: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Am. Coll. Nutr.* 2009. Vol. 28. № 5. P. 525–542.
61. *Mozurkewich E.L., Clinton C.M., Chilimigras J.L. et al.* The Mothers, Omega-3, and Mental Health Study: a double-blind, randomized controlled trial // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 208. № 4. P. 313–315.
62. *Murakami K., Miyake Y., Sasaki S. et al.* Fish and n-3 polyunsaturated fatty acid intake and depressive symptoms: Ryukyus Child Health Study // *Pediatrics.* 2010. Vol. 126. № 3. P. e623–630.
63. *Rossi E., Costa M.* Fish oil derivatives as a prophylaxis of recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies (APL): a pilot study // *Lupus.* 1993. Vol. 2. № 5. P. 319–323.
64. *Carta G., Lovenitti P., Falciglia K.* Recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies: prophylactic treatment with low-dose aspirin and fish oil derivatives // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 32. № 1. P. 49–51.
65. *Smuts C.M., Huang M., Mundy D. et al.* A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 101. № 3. P. 469–479.
66. *Olsen S.F., Secher N.J.* A possible preventative effect of low-dose fish oil on early delivery and preeclampsia: indications from a 50-year-old controlled trial // *Br. J. Nutr.* 1990. Vol. 64. № 3. P. 599–609.
67. *Olsen S.F., Secher N.J., Tabor A. et al.* Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials in Pregnancy (FOTIP) Team // *BJOG.* 2000. Vol. 107. № 3. P. 382–395.
68. *Shiraishi M., Haruna M., Matsuzaki M. et al.* Estimation of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid intakes in pregnant Japanese women without nausea by using a self-administered diet history questionnaire // *Nutr. Res.* 2013. Vol. 33. Is. 6. P. 473–478.
69. *Elias S.L., Innis S.M.* 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 // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. Vol. 73. № 4. P. 807–814.
70. *Smits L.J., Elzenga H.M., Gemke R.J. et al.* The association between interpregnancy interval and birth weight: what is the role of maternal polyunsaturated fatty acid status? // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013. Vol. 13. P. 23.
71. *Gillies D., Sinn J.Kh., Lad S.S. et al.* Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents // *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. Vol. 7. CD007986.
72. *D'Vaz N., Meldrum S.J., Dunstan J.A. et al.* Fish oil supplementation in early infancy modulates developing infant immune responses // *Clin. Exp. Allergy.* 2012. Vol. 42. № 8. P. 1206–1216.
73. *Noakes P.S., Vlachava M., Kremmyda L.S. et al.* Increased intake of oily fish in pregnancy: effects on neonatal immune responses and on clinical outcomes in infants at 6 mo // *Am. J. Clin. Nutr.* 2012. Vol. 95. № 2. P. 395–404.
74. *Oken E., Kleinman K.P., Olsen S.F. et al.* Associations of seafood and elongated n-3 fatty acid intake with fetal growth and length of gestation: results from a US pregnancy cohort // *Am. J. Epidemiol.* 2004. Vol. 160. № 8. P. 774–783.
75. *Vaisman N., Kaysar N., Zaruk-Adasha Y. et al.* Correlation between changes in blood fatty acid composition and visual sustained attention performance in children with inattention: effect of dietary n-3 fatty acids containing phospholipids // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 87. № 5. P. 1170–1180.
76. *Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Чухарева Н.А., и др.* Спорные вопросы артериальной гипертензии в период беременности // *Фарматека.* 2012. № 4. С. 1–7.

Evaluation of the significance of folate and polyunsaturated fatty acids deficiency during pregnancy and lactation, in consideration of evidence-based medicine

N.I. Tapilskaya, S.N. Gaydukov

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology

Contact person: Natalya Igorevna Tapilskaya, tapnatalia@yandex.ru

The article discusses the issues of adequate nutritional support for pregnancy. It emphasizes the need for additional intake of specially designed complexes containing vitamins and minerals, including folic acid and omega-3 polyunsaturated fatty acids, to be received during pregravida preparation, pregnancy and lactation. Optimal receipt of micronutrients reduces the risk of premature birth, birth defects, and obstetric complications.

Key words: *pathology of pregnancy, homocysteine, metafolin, polyunsaturated fatty acids*