Фетальное программирование

Е. А. Сандакова, д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов¹ **И.Г. Жуковская,** д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии²

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

²ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск

Fetal programming

E. A. Sandakova, I. G. Zhukovskaya

Perm State Medical University n.a. E.A. Wagner, Perm; Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk; Russia

Резюме

Концепция фетального программирования предполагает влияние факторов внешней и внутренней среды во внутриутробном периоде на эпигенетическую регуляцию генома, что приводит к фенотипическим изменениям плода, а также к постнатальным болезням человека, манифестирующим в течение жизни. Улучшение состояния здоровья, качества и продолжительности жизни потомства, а также последующих поколений реально возможно за счет прегравидарной подготовки обоих родителей, модификации образа их жизни, отказа от вредных привычек, рационализации питания, дотации витаминно-минеральных комплексов.

Ключевые слова: фетальное программирование, эпигенетические факторы риска, постнатальные заболевания, витаминно-минеральные комплексы.

Summary

The concept of fetal programming implies the influence of factors of the external and internal environment in the intrauterine period on the epigenetic regulation of the genome, which leads to phenotypic changes in the fetus, as well as to postnatal diseases of man, manifesting throughout life. It is possible to improve the state of health, quality and life expectancy of offspring, as well as subsequent generations, due to the pregravidar preparation of both parents, the modification of their lifestyle, the abandonment of bad habits, the rationalization of nutrition, and the donation of vitamin and mineral complexes.

Key words: fetal programming, epigenetic risk factors, postnatal diseases, vitamin-mineral complexes.

стория развития учения о фе-Птальном программировании связана с именем профессора Д. Баркера (D. J. Barker), который в 1986 году опубликовал серию работ о связи между воздействием на плод неблагоприятных факторов, что проявлялось дефицитом массы тела, и повышенным риском развития ишемической болезни сердца в будущем, а также ранней (до 50 лет) смерти от сосудистых катастроф [20]. Ряд исследований показывают также, что на фоне дефицита веса при рождении может сформироваться нарушение структуры почек за счет уменьшения количества гломерул и компенсаторного увеличения их объема; кроме того, есть наблюдения, связывающие низкую массу плода с повышением частоты развития шизофрении [7]. Всемирно известный перинатолог Ф. Маннинг (F. Manning) сделал вывод о том, что своевременная диагностика внутриутробного страдания плода, оптимизация акушерской тактики и сроков родоразрешения могут не только снизить перинатальную смертность, но и предупредить многие постнатальные заболевания, манифестирующие лишь в среднем и зрелом возрасте [11].

Идея фетального программирования предполагает влияние факторов внешней и внутренней среды на эпигенетическую регуляцию, которая способна трансформировать функции генома путем изменения метилирования цитозиновых нуклеотидов ДНК [35]. Эпигенетические воздействия, обусловленные факторами окружающей среды, могут вести к фенотипическим изменениям у плода, а также к болезням. Частота возникновения эпимутаций может превышать частоту генных мутаций. Первичные эпимутации, не нарушая последовательности ДНК, изменяют конфигурацию хроматина, который может находиться в транскрипционно активном или неактивном состоянии. В норме на разных этапах онтогенеза существуют закономерные и последовательные изменения характера метилирования генома — эпигенетическое репрограммирование, нарушение которого (отсутствие метилирования каких-нибудь локусов или, напротив, метилирование участков генома, которые в норме не должны подвергаться метилированию) оказывает существенное влияние на экспрессию генов. При

этом могут возникать как транзиторные, так и стабильные изменения генной экспрессии. Таким образом, через эпигенетические изменения экспрессии генов неблагоприятные факторы повреждают на молекулярном уровне будущие физиологические процессы. Эпигенетические влияния способны инициировать патологию развития, которая может быть следствием как выключения генов (в норме функционально активных), изменения их функционального состояния, так и активизации генов (при нормальном развитии, как правило, остающихся выключенными) вследствие гипометилирования [33].

В 1992 году доктором Ховардом Бёрном (Н. Вегп) была впервые выдвинута концепция «хрупкого плода», заключающаяся в том, что половые клетки будущего ребенка формируются еще во время его пребывания в утробе матери, и именно они определяют, какими будут потомки этого еще не рожденного младенца. Нынешним родителям нужно думать за два поколения вперед, поскольку от их образа жизни, питания и здоровья зависит то, насколько полноценными будут их

внуки. Чем больше агрессивных факторов воздействует сегодня на организм матери (алкоголь, курение, стрессы, неполноценное питание, дефицит витаминов и микроэлементов), тем выше риск различных аномалий у двух последующих поколений [23].

Классическим примером фетального программирования служит фетальный алкогольный синдром (ФАС). Впервые в 1973 году этот синдром описал К. Джонс (K.L. Jones), систематизировав специфические нарушения у детей, возникающие вследствие злоупотребления алкоголем беременными [1]. Диагностика ФАС (по критериям CDC) базируется на следующих признаках: присутствие трех лицевых отклонений (сглаженный носогубный желобок, тонкая кайма верхней губы, короткие глазные щели), наличие дефицита веса и роста, психоневрологические расстройства, употребление алкоголя матерью во время беременности [17]. Помимо этого, наблюдаются также аномалии суставов, изменения рисунка ладонных складок, врожденные пороки сердца, аномалии наружных половых органов, капиллярные гемангиомы, нарушения тонкой моторики. Дети с ФАС имеют проблемы с памятью и вниманием, трудности при обучении в школе, могут совершать асоциальные поступки, всю жизнь нуждаются в социальной защите и медицинском сопровождении [26]. Эти психические и физические дефекты не проходят с возрастом и являются главной причиной предотвратимых на этапе беременности нарушений умственного развития. Таким образом, женщина, принимающая алкоголь во время беременности, программирует судьбу своего ребенка.

Курение — это тоже фактор, имеющий отношение к внутриутробному программированию, поскольку известно, что оно, помимо осложнений беременности и родов, является фактором риска врожденных аномалий (расщелина верхней губы и твердого неба, поликистоз почек, дефект перегородок сердца, краниостеноз) и низкой массы тела. Курение при беременности может программировать риск синдрома внезапной детской смерти, бронхолегочных заболеваний, патологии желудочно-кишечного тракта, болезней кожи, девиантного поведения,

психических девиаций в школьном и подростковом возрасте. Имеются сведения о том, что негативный эффект курения во время беременности проявляется и через поколения (увеличение частоты бронхиальной астмы у детей) в связи с модификацией структуры ДНК вследствие активации процессов ее метилирования [12].

Особый интерес вызывает теория пищевого (нутритивного) программирования, предполагающая, что характер питания ребенка в период внутриутробного развития и первых 12 месяцев после рождения предопределяет особенности его метаболизма на протяжении всей жизни [40]. Поступающие в организм пищевые вещества, в том числе микронутриенты, не просто участвуют в метаболизме клетки, а напрямую вмешиваются в функцию генома, включая и выключая определенные гены (в том числе и плода). Несоответствие материнской нутритивной поддержки эмбриональным запросам препятствует нормальному развитию плода и способствует формированию нездорового фенотипа [2]. Пищевое поведение беременной закладывает потенциал здоровья потомства в долгосрочной перспективе [3]. Питание современных женщин характеризуется дефицитом белков и жиров животного происхождения, морепродуктов и рыбы, избыточным потреблением насыщенных жиров и рафинированных углеводов при достаточной энергетической обеспеченности, несбалансированностью по основным нутриентам, дефицитом витаминов C, B_1 , B_2 , B_6 , фолиевой кислоты, β-каротина и микроэлементов: железа, йода, кальция, цинка, хрома [19]. Исследования витаминного статуса беременных, проведенные в 2016 году ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», показали, что большинство женщин испытывают сочетанный дефицит витаминов В2, D и β-каротина (66%), недостаток витамина В₆ у беременных составляет 90–100%, витамина С — 70-80%, фолатов — 40%. Полигиповитаминозы выявлены у 70-80% обследованных женщин. Согласно данным Института медицины США, во время беременности потребность в витаминах и микроэлементах возрастает до 185%. Потребность

в фолиевой кислоте увеличивается на 150%, в витамине B_2 — на 127%, в железе — на 146% [25].

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром зачастую берут начало именно во внутриутробном периоде и связаны с субоптимальным потреблением микронутриентов [32, 38]. Избыточное потребление насыщенных жиров во время беременности изменяет экспрессию генов гипоталамуса, ответственных за синтез орексигенных гормонов и их рецепторов, регулирующих аппетит и энергетический обмен у потомства. Установлена прямая зависимость между массой плода и содержанием в рационе беременной углеводов. Кроме того, риск макросомии повышается при сочетании у беременной избыточной массы тела или ожирения с высококалорийным, но бедным микроэлементами рационом питания [28]. В дальнейшем у таких детей отмечаются отставание в развитии, неврологические осложнения, ожирение, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, ранний атерогенез, рак молочной железы [14]. В настоящее время доказано, что рационы, составленные только из натуральных продуктов питания, не могут в полной мере обеспечить потребность человека в важных активных компонентах пиши, и в особенности эта проблема усугубляется при наличии факторов риска. Например, усвоение витаминов может быть нарушено вследствие генетических дефектов обмена или нарушений всасывания. Компоненты табачного дыма, алкоголь, кофеин нарушают усвоение или увеличивают расход витаминов. Ряд лекарств, например, многие противоопухолевые препараты, являются антагонистами фолиевой кислоты. Юные беременные — особая группа риска по дефициту микронутриентов, так как они активно расходуются на формирование тканей и обеспечение интенсивного метаболизма организма будущей матери. Основной и наиболее распространенный фактор риска витаминно-минерального дефицита — недостаточный по количеству и (или) качеству пищевой рацион. Качественное голодание потребление значительного количества пищи с низким содержанием витаминов и минералов [37].

В 2010 году ООН под руководством Пан Ги Муна впервые озвучена экономическая стратегия под названием «1000 дней», включающая первую тысячу дней жизни ребенка — с момента зачатия и до двухлетнего возраста, когда закладываются основы будущего здоровья человека и, как следствие, его экономическая успешность в жизни. Решения этой проблемы возможно при дотации беременным жизненно важных питательных веществ. Новорожденным же необходим натуральный «чудо-продукт» — грудное молоко с первого часа жизни и на протяжении как минимум 6 месяцев. Тысяча дней — это окно возможностей, которое открывается с зачатием и закрывается в 2 года [4].

На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что недостаточная обеспеченность витаминами и микроэлементами является одной из причин недоношенности, гипотрофии, врожденных уродств, эндокринных нарушений и иммунодефицита [24]. Недостаток фолиевой кислоты приводит к грубым порокам развития нервной системы, а также самопроизвольным выкидышам, преждевременному старению плаценты, невынашиванию. Доказана ассоциация фолатного дефицита у матери с риском аутизма, шизофрении, депрессии и злокачественных опухолей (в первую очередь головного мозга). Учитывая, что 90% фолиевой кислоты разрушается при кулинарной обработке, а потребность в ней при беременности возрастает в два раза, зачастую невозможно обеспечить достаточный уровень фолиевой кислоты только за счет питания.

Цинк — это микроэлемент, который осуществляет контроль экспрессии генов в процессе репликации и дифференцировки клеток. Дефицит цинка приводит к возникновению у 13–18% беременных пороков развития плода: гидроцефалии, микрои анофтальмии, расщеплению неба, искривлению позвоночника, образованию грыж, пороков сердца. Снижение цинка в организме также способствует нарушению фагоцитоза и персистенции инфекции [21].

Дефицит железа во время беременности реализуется не только возникновением железодефицитной анемии и связанных с ней акушерских осложнений, что раньше считалось основным последствием недостатка этого микроэлемента, но и расстройствами нервного и психического развития ребенка [30]. Нарушение нейрогенеза плода заключается в морфологических изменениях головного мозга (недостаточное ветвление дендритов, уменьшение количества и сложности нейронных сетей коры головного мозга), нарушении обмена дофамина и норадреналина, снижении интенсивности энергетического обмена вследствие дисметаболизма глюкозы и недостатка кислорода, нарушении процессов миелинизации нейронов [34]. Отставание в умственном развитии, задержка нейромоторного развития, непростой темперамент, склонность к депрессии, апатия, тревожность, синдром дефицита внимания и гиперактивность — это последствия дефицита железа во внутриутробном периоде. Низкое содержание железа ведет к ослаблению функций иммунной системы: уменьшается насыщенность тканей гранулоцитами и макрофагами, угнетается фагоцитоз, снижается уровень антителообразования [9].

Рождение маловесных детей ассоциировано также с дефицитом витамина D, развитием у них скелетных нарушений вследствие рахита, формированием врожденной катаракты, дефектов нервной трубки [6].

Недостаток витамина А приводит к тяжелым формам врожденных пороков развития: мозга [41], гортани [39], почек, сердечно-сосудистой системы, челюстно-лицевым дисморфизмам. Адекватное потребление витамина А во время беременности положительно влияет в дальнейшем на поведение и когнитивные способности детей [31].

Существуют многочисленные исследования, свидетельствующие о важной роли в антенатальном развитии витаминов группы В, антиоксидантов, магния, кальция и других микронутриентов. Витаминно-минеральный дефицит в питании матери снижает ценность грудного молока [16, 36].

Восполнение возросшей потребности в микронутриентах во время беременности возможно путем приема витаминно-минеральных комплексов [5, 18]. Одновременное поступление нескольких витаминов более физио-

логично вследствие существования функциональных связей между ними. Внедрение современных технологий в фармации, таких как микрогранулирование, позволило создать препараты, в которых витамины и микроэлементы «уживаются» в одной таблетке с сохранением всех компонентов в активной форме [8]. Примером витаминно-минерального комплекса, является линейка Элевит. Данная линейка существует в виде трех витаминно-минеральных комплексов: Элевит Планирование, Элевит Пронаталь, Элевит кормление разработанных с учетом потребностей в витаминах и минералах на разных этапах беременности. Элевит Планирование и І триместр, в отличие от других комплексов, содержит в своем составе метафолин и йод. Метафолин активная форма фолиевой кислоты со 100% включением в клеточный метаболизм, усвоение которой не зависит от возможных полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла, частота которых у населения достигает 50%. Генетически детерминированная недостаточность ферментов фолатного цикла, в частности метилентетрагидрофолатредуктазы, обусловливает дефицит фолатов, что может приводить к спонтанным абортам, порокам развития нервной трубки плода, сердца, недоразвитию конечностей, отслойке или инфарктам плаценты, преждевременным родам, привычному невынашиванию, преэклампсии [27, 29]. Йод необходим для нормального развития щитовидной железы и мозга плода. Дефицит йода может манифестировать нарушением интеллектуального развития вплоть до кретинизма, а также приводить к таким дефектам, как глухота, аутизм, спастичность и задержка роста. Прием препаратов йода в периконцепционный период снижает показатели неонатальной и младенческой смертности, оптимизирует психосоматическое развитие детей. Элевит Пронаталь оптимально подходит для применения во II и III триместрах, имеет хорошо известную формулу: в составе 12 витаминов и основных минералов с витаминами D, Е и железом. Элевит Кормление — это формула с витаминами и минералами, усиленная йодом, железом и омега-3 для поддержки здоровья матери и ребенка. Преимущества Элевит Пронаталь

заключаются в том, что это препарат с доказанной эффективностью в отношении профилактики возникновения врожденных дефектов: на 92% снижает риск формирования пороков развития нервной трубки, на 81% — риск развития пороков конечностей, на 79% — риск развития пороков мочеполовой системы и на 58% — риск развития пороков сердца [15, 22].

Многокомпонентный состав препаратов линейки Элевит позволяет компенсировать дефицит основных витаминов и микроэлементов не только на преконцепционном этапе, но и во время беременности, в период лактации, что соответствует концепции тысячи дней, которая предполагает дотацию микронутриентов на важнейших этапах развития человека.

Таким образом, вся постнатальная жизнь является реализацией пренатальной программы физического и психического развития. Улучшение состояния здоровья потомства, а также последующих поколений реально возможно за счет устранения управляемых внешних и внутренних факторов риска [10], оказывающих влияние на эмбрион и плод. В связи с этим прегравидарная подготовка обоих родителей, модификация образа их жизни, изменение поведения, отказ от вредных привычек, рационализация питания, дотация витаминов и минералов имеют первостепенное значение для обеспечения здорового старта новой жизни, повышения ее качества и продолжительности.

Список литературы

- Алкоголь как один из вредных факторов, влияющий на плод: рапространенность фетального алкогольного синдрома / А. Ю. Маряян [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2013. — № 7. — С. 5-8.
- Беременная XXI века: трудно как никогда / под ред. В.Е. Радзинского, Т.В. Галина, Т.А. Добрецова. — Москва: Status Praesens, 2015. — 18 с.
- Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации /
 Под ред. В. Е. Радзинского, А. А. Оразмурадова. Москва: Status Praesens, 2018. 800 с.
- Глобальная стратегия охраны здоровья женщин и детей [Электрон. ресурс] / Пан Ги Мун. — [Б.м.: б.и.], 2010. — 23 с. — Режим доступа: biblioclub.ru/index. php?page=book&id=119648.
- Громова О. А. Актуальные вопросы витаминно-минеральной коррекции у беременных и кормящих. Данные доказательной медицины: метод. рек. Для врачей / О. А. Громова. — Москва, 2010. — 114 с.

- 6. Громова О. А. Витамин Д. Смена парадигмы. / О. А. Громова, И.Ю. Торшин. — Москва: Торус Пресс., 2015. — 464 с.
- Дзгоева Ф. К. Питание во внутриутробный период жизни: фетальное программирование метаболического синдрома / Ф. К. Дзгоева // Ожирение и метаболизм.—2015.—Т. 12, № 3.— С. 10–17.
- Духанин А.С. Критерии ответственного выбора витаминно-минерального комплекса для прегравидарной подготовки, ведения беременности и в период лактации: клинико-фармакологические и фармацевтические аспекты / А.С. Духанин // Русский ледицинский журнал. 2017. № 2. С. 109-115.
- Железодефицитная анемия: риски и возможности коррекции / под ред. В.Е. Радзинского. — Москва: Status Praesens. 2017. — 12 с.
- 10. Жуковская И.Г. Оценка эффективности преконцерционной подготовки женщин с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов на основе углубленного изучения состояния здоровья супружеских пар / И.Г. Жуковская, Е.А Сандакова, М.В. Семенова // Лечение и профилактика.—2017.—Т. 2, № 22.— С. 36-41.
- Игнатко И.В. Особенности эмбриогенеза и морфофукцинального состояния поджелудочной железы плода при неосложненной беременности и задержке роста плода / И.В. Игнатко, Ш.Ш. Байбулатова, И.М. Богомазова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.—2016.—Т. 15. № 3.—С. 32-40.
- 12. Кельмансон И.А. Курение матери во время беременности как фактор риска развития плода и ребенка / И.А. Кельмансон // Врач.—2017.—№ 8.—С. 2-5.
- Клиническая фармакология при беременности / под ред. Х.П. Кьюмерле, К. Брендела. — Москва: Медицина. — 1987. — 328 с.
- Ковтун О.П. Перинатальное программирование и старение кардиомиоцитов / О.П. Ковтун, П.Б. Цывьян, О.Э. Соловьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии.— 2017. — Т. 62. № 1. — С. 33–39.
- Коденцова В. М. Витамины и минералы как фактор предупреждения дефектов развития плода и осложнений беременности / В. М. Коденцова // Медицинский совет.— 2017 — № 9 — С 106-114
- Коденцова В. М., Вржесинская О. А., Витамины в питании беременных и кормящих женшин / В. М. Коденцова, О. А. Вржесинская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2013. — Т. 12, № 3. — С. 38–50.
- Кузнецова О. С. Проблема фетального алкогольного синдрома в период пренатального развития плода / О. С. Кузнецова, А. В. Чернышев // Вестник Тамбовского государственного университета. — 2014. — Т. 19, № 2. — С. 758–760.
- Микронутриенты и беременность / Т.Н. Савченко [и др.] // Русский медицинский журнал.— 2016.— № 15.— С. 1005–1008.
- Микронутриенты для обеспечения нормальной беременности и развития плода. / С.А. Леваков [идр.]. — Москва: Торус Пресс., 2011. — 16 с.
- Нестерцова Н. С. Фетальное программирование: взгляд с позиции акушерства / Н. С. Нестерцова, Л. Г. Назаренко // Таврический медико-биологический вестник.— 2013.— Т. 16, № 2, ч. 1 (62).— С. 160–163.
- Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных / О. А. Лиманова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2014. — Т. 13, № 2. — С. 5-15.
- 22. Оценка клинической эффективности витаминно-минерального комплекса Элевит

- Пронаталь для профилактики железодефицитной анемии и гестоза при беременности / Е.В. Мозговая [и др.] // Русский медицинский журнал.—2011.—№ 1.—С. 34–37.
- 23. Первичная профилактика врожденных пороков развития / под ред. В.Е. Радзинского.— Mockвa: Status Praesens, 2015.— 16 с.
- 24. Прегравидарная подготовка: клинический протокол / В.Е. Радзинский [др.]. Москва: Status Praesens, 2016.— 80 с.
- Роль алиментарных факторов и ожирения у беременных женшин в развитии акушерской и перинатальной патологии / Н. Б. Чабанова [и др.] // Вопросы питания.— 2017.— Т. 86, № 4.— С. 6-20.
- 26. Социально-психологический анализ представлений о вреде употребления алкоголя во время беременности / Т.Н. Балашова [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.— 2015.— Т. 23 (3).— С. 35-41.
- Ших Е.В. Преимущества проведения коррекции фолатного статуса с использованием витоминно-минерального комплекса, содержащего метафолин / Е.В. Ших, А. А. Махова // Трудный пациент. 2013. № 8-9. С. 26-31.
- Ших Е.В. Профилактика макросомии плода путем коррекции метаболических нарушений у беременной: размер имеет значение / Е.В. Ших, В. М. Коденцова, Е.Г. Матюхина // Status Praesens. — 2016. — № 5. — С. 113–122.
- A Randomized, Placebo-Controlled Trial in Women of Childbearing Age to Assess the Effect of Folic Acid and Methyl-Tetrahydrofolate on Erythrocyte Folate Levels / E. Schaefer [et al.] // Vitam Miner.— 2016. Vol. 5. P. 134.
- Abu-Ouf N.M. The impact of maternal iron deficiency and iron deficiency anemia on child's health / N.M. Abu-Ouf, M.M. Jan // Saudi Med J.— 2013.— Vol 163.— N2.— P. 146–149.
- 31. Antioxidant vitamin status during pregnancy in relation to cognitive development in the first two years of life / K. Chen [et al.] // Early Hum Dev.— 2009.— Vol. 85 (7).— P. 421–427.
- Darnton-Hill I. Micronutrients in pregnancy in low- and middle-income countries / I. Darnton-Hill, U. C. Mkparu // Nutrients.—2015.—Vol. 7 (3).—P. 1744-1768.
- Doerfler W. DNA methylation: development, genetic disease and cancer / W. Doerfler, P. Böhm.— Berlin: Springer, 2014.— 284 p.
- Eckl Peter M. Oxidative Stress and the Homeodynamics of Iron Metabolism. Biomolecules / Peter M. Eckl // Biomolecules.— 2015.— Vol. 5 (2).— P. 808–847.
- Expression is Frequent in Autism Frontal Cortex and Correlates with Aberrant MECP2 Promoter Methylation / R. Nagarajan [et al.] // Epigenetics. — 2014. — Vol. 1 (4). — P. 172–182.
- Lindsay H. Vitamins in Breast Milk: Relative Importance of Maternal Status and Intake, and Effects on Infant Status and Function American Society for Nutrition / H. Lindsay, B. Allen // Adv. Nutr. 2012.— Vol. 3.— P. 362–369.
- Methylation potential associated with diet, genotype, protein, and metabolite levels in the Delta Obesity Vitamin Study / J. P. Monteiro [et al.] // Genes & nutrition. — 2014. — Vol. 9 (3). — P. 403.
- Netrebenko O.K. Metabolic programming in the antenatal period / O.K. Netrebenko // Vopr. Ginecol. akus. perintol.—2012.—Vol. 11 (6).—P. 58-66.
- Prenatal vitamin A deficiency causes laryngeal malformation in rats / I. Tateya [et al.] // Ann Otol Rhinol Laryngol.—2007.—Vol. 116 (10).—P. 785–792.
- Vickers M. N. Early life nutrition, epigenetic and programming of later life disease /M.N Vickers // Nutrients.—2014.—Vol. 6 (6).—P. 2165–2178.
- Zile M. H. Function of vitamin A in vertebrate embryonic development / M. H. Zile // J Nutr.— 2001.— Vol. 131 (3).— P. 705–708.

Для цитирования. Сандакова Е.А., Жуковская И.Г. Фетальное программирование // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология».— 2019.— Т. 2.— 14 (389).— С. 17–20.

