

Состояние нутритивного статуса женщины как одного из механизмов фетального программирования

С. В. Орлова, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии¹

В. М. Коденцова, д.б.н., проф., гл. научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ²

Е. А. Никитина, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹

О. Е. Пронина, ассистент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹

Е. В. Прокопенко, врач-эндокринолог, диетолог, врач-методолог медицинского департамента³

А. Н. Водолазская, врач – диетолог-эндокринолог⁴

¹Факультет непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

²ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва

³ООО «МС Групп», Москва

⁴ООО «Эль-Клиник», Москва

State of nutritional status of woman as one of mechanisms of fetal programming

S. V. Orlova, V. V. Kodentsova, E. A. Nikitina, O. E. Pronina, E. V. Prokopenko, A. N. Vodolazkaya

Peoples' Friendship University of Russia, Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, MS Group Co., El Clinic Co.; Moscow, Russia

Резюме

Сбалансированное питание является необходимым условием протекания физиологической беременности, развития и роста плода. Особенности современного образа жизни препятствуют формированию оптимального рациона, вследствие чего у беременных широко распространены различные нарушения питания, включая полигиповитаминозы и микроэлементозы. Дефицит микронутриентов, испытываемый плодом во время внутриутробного развития, способен изменить структуру тела, функцию стволовых клеток и регуляторных гормональных осей, что повышает вероятность развития неинфекционных заболеваний во взрослом возрасте. Наибольшее влияние на фетальное программирование оказывают фолиевая кислота и факторы метилирования, железо, цинк и магний. Для профилактики и коррекции микронутриентной недостаточности у беременных необходим комплексный подход с использованием витаминно-минеральных комплексов.

Ключевые слова: фетальное программирование, нутритивный статус, полигиповитаминозы, микроэлементозы, микронутриентная недостаточность, беременность, плод.

Summary

Balanced diet is a prerequisite for physiological pregnancy, fetal development and growth. The peculiarities of the modern lifestyle impede the formation of an optimal diet, as a result of which various nutritional disorders are widespread in pregnant women, including multihypovitaminosis and microelementosis. Micronutrient deficiencies experienced by the fetus during intrauterine development can alter body structure, the function of stem cells and regulatory hormonal axes, which increases the likelihood of developing non-communicable diseases in adulthood. Folic acid and methylation factors, iron, zinc and magnesium have the greatest influence on fetal programming. For the prevention and correction of micronutrient deficiencies in pregnant women, an integrated approach is required using multivitamin and mineral complexes.

Key words: fetal programming, nutritional status, polyhypovitaminosis, microelementosis, micronutrient deficiency, pregnancy, fetus.

Развитие и функционирование организма человека зависят не только от генетически наследуемой информации, но и воздействия эпигенетических факторов. Ретроспективные наблюдательные и экспериментальные исследования показывают, что различные внешние и внутренние факторы, воздействующие на половые клетки до зачатия, плод во время беременности и ребенка раннего возраста, могут существенно повлиять на здоровье человека и вероятность развития отдельных заболеваний в будущем [1–3].

Ряд структур органов и связанных с ними функций подвергаются программированию во время эмбриональной и внутриутробной жизни, что определяет физиологические и метаболические реакции, которые переносятся во взрослую жизнь [1, 4, 5].

Согласно гипотезе Д. Баркера (2002) в период внутриутробного развития в результате воздействия комплекса факторов происходит эпигенетическое программирование

плода, активируются специфические гены и геномные пути, которые контролируют развитие плода и последующее формирование предрасположенности к сердечно-сосудистым, метаболическим и эндокринным заболеваниям во взрослой жизни [6].

Механизмы, связанные с программированием плода, включают прямое воздействие на количество клеток, изменение функции стволовых клеток и изменение регуляторных гормональных осей: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и оси инсулиноподобного фактора роста [7].

Эпигенетическое действие могут оказывать различные экологические факторы (температура, радиация, ксенобиотики и т.д.), вредные привычки, стресс и т.п.

Одними из ключевых эпигенетических факторов являются характер питания женщины во время беременности и лактации, а также форма вскармливания ребенка раннего возраста. Они определяют скорость роста, накопления жира в организме, работу ферментных систем и метаболизм в це-

лом, что влияет на риск развития заболеваний в будущем. В этот период программируется риск развития ожирения, хронического воспаления, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа, так называемых неинфекционных заболеваний, способных влиять на качество жизни и сокращать ее продолжительность [8–11].

Нарушение нутритивного статуса и стресс в период беременности могут влиять на гормональный обмен матери и плода: обмен глюкокортикоидов, катехоламинов, инсулина, гормона роста и др., оказывающих воздействие на формирование гипоталамо-гипофизарной регуляторной системы. В будущем это может ухудшить способность адаптироваться к действию стрессовых факторов [12–14].

В основе метаболического программирования лежат несколько механизмов, из которых наибольшее прикладное значение имеет метилирование ДНК, так как оно напрямую связано с пищевым рационом [15].

Во время беременности потребность в витаминах, минеральных веществах, белке и незаменимых жирных кислотах значительно возрастает, что необходимо не только для материнского организма, но и для обеспечения нормального роста и развития плода. Макро- и микронутриенты играют важную роль в имплантации и морфогенезе, в том числе нейрогенезе и формировании сердечно-сосудистой системы ребенка на всех стадиях внутриутробного периода развития [16].

Характерные нарушения пищевого статуса беременных женщин

В настоящее время у беременных часто наблюдаются нарушение углеводного обмена, железодефицитная анемия (более 30 % беременных), дефицит витаминов и минеральных веществ, в отдельных регионах в рационе питания женщин регистрируется высокое содержание насыщенных жирных кислот и недостаточное потребление полноценного белка [17, 18].

Макронутриенты

Белки

Дефицит белка, наиболее изученная форма гестационного недоедания, считается ключом к так называемым ранним истокам здоровья и болезней.

Снижение квоты белка в рационе в период беременности снижает массу тела потомства, увеличивает риск развития осложнений беременности и родов, материнской смертности, а также является фактором эпигенетического программирования ожирения [19]. Активация анаболических гормонов приводит к усилению синтеза рибонуклеиновой кислоты (РНК), что вызывает увеличение синтеза белков, в частности ферментов, в рибосомах [20].

Экспериментальные исследования показывают, что рацион с низким содержанием белка (5–8 %) ассоциирован с повышением риска возникновения нарушения толерантности к глюкозе и дисфункции β -клеток поджелудочной железы, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, гипертензии и костной патологии в зрелом возрасте у потомства. Однако эти неблагоприятные последствия можно предотвратить за счет обогащения рациона беременной фолиевой кислотой [19].

Омега-3 ПНЖК

В последнем триместре беременности наблюдается накопление полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в депо в печени и жировой ткани плода. Этот запас необходим в период быстрого роста и развития мозга в раннем постнатальном периоде.

Омега-3 ПНЖК активно аккумулируются в центральной нервной системе плода с 30-й недели внутриутробного развития до 3-го месяца жизни новорожденного и оказывают значительное влияние на формирование головного мозга, органов зрения и умственное развитие детей. Известно, что докозагексаеновая кислота (ДГК) составляет 50 % всех жирных кислот в мембранах наружного сегмента палочек (НСП) сетчатки, что важно для наибольшей фотохимической активности зрительного пигмента палочек родопсина [21]. После рождения основным источником ПНЖК для ребенка является материнское молоко, концентрация которых в молоке напрямую зависит от характера питания матери.

Дефицит ДГК в период беременности нарушает экспрессию генов, ответственных за синтез белков, участвующих в синаптогенезе. Возможно, именно этот механизм ответственен за снижение когнитивных функций у детей при дефиците ДГК. Нутритивная поддержка препаратами ДГК в эксперименте способствует улучшению когнитивных функций и увеличивает уровни нейротрофического фактора BDNF в гиппокампе [22].

Результаты 15-летнего исследования, проводившегося в Великобритании, показали, что у 14 тысяч матерей, принимавших во время беременности омега-3 ПНЖК, рождаются дети с более высоким уровнем умственного развития, лучшей моторно-зрительной координацией, в то время как их недостаток приводит к формированию предрасположенности к асоциальному поведению [23, 24].

Эпидемиологические исследования позволяют предположить, что увеличение квоты омега-3 жирных кислот в период беременности может снижать риск развития аллергических состояний и бронхиальной астмы [25, 26].

Потребление ДГК при беременности и лактации позволяет сохранить повышенный уровень этой жирной кислоты в грудном молоке, что сопровождается снижением частоты IgE-ассоциированной аллергии и снижает тяжесть аллергических проявлений [23–27].

Углеводы

Избыток углеводов в пищевом рационе беременной, в первую очередь легкоусвояемых, значительно повышает частоту внутриутробной гибели плода, особенно у беременных с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе. При недостаточном потреблении углеводов и более высокой скорости окисления глюкозы у беременных, особенно в поздние сроки беременности, снижается уровень глюкозы в крови. Это приводит к усилению катаболизма белков у плода и отрицательно сказывается на его развитии [28].

Крупные дети рождаются у матерей, которые потребляют больше углеводов и жиров при одинаковом потреблении белка. Установлена прямая зависимость между массой тела плода и содержанием в рационе углеводов. В III триместре беременности у женщин, родивших детей с большей массой

тела и потреблявших больше углеводов и жиров, выявляется существенное повышение уровней глюкозы в крови, холестерина, липопротеинов низкой плотности. У этих женщин было увеличено содержание недоокисленных продуктов обмена в крови (пирувата и лактата). Рождение крупного ребенка создает проблемы как для матери во время родов, так и ребенка. Чаще развиваются родовая травма, асфиксия, выше риск постнатальной смерти. В дальнейшем у таких детей отмечаются отставание в развитии, неврологические осложнения, ожирение, артериальная гипертензия, ускоренный темп развития атеросклероза, онкологические проблемы и др. Отмечено, что чем крупнее новорожденные, тем реже у них встречается гармоничное физическое развитие, в частности росто-весовые показатели [29].

Эпидемиологические исследования The Hertfordshire Study и Dutch Hunger Winter Study показали, что нарушения углеводного обмена были наиболее характерны для рожденных с малой массой тела и быстро набирающих вес в первые 5 лет жизни. У этих детей повышался риск развития ожирения в зрелом возрасте [30, 31].

Эта закономерность была подтверждена во многих крупных исследованиях, проведенных на популяционных выборках в Южной Африке, Индии, Финляндии. В случае же нормального набора массы тела у маловесных при рождении в зрелом возрасте не наблюдалось проявления ИР, избыточной секреторной активности бета-клеток, дисгликемии.

Микронутриенты

Проблема микронутриентной недостаточности носит глобальный характер и встречается во всех климатогеографических зонах и социально-экономических группах. При обследовании 2141 женщины репродуктивного возраста (20–45 лет) из стран Западной Европы и России было выявлено недостаточное потребление витаминов B₆, E, фолата, магния, железа, калия и кальция. Из 18 исследованных микронутриентов все они содержались в рационе в достаточном количестве менее чем у 10% женщин, а в России – менее чем у 5%. Адекватное обеспечение пяти и более микронутриентами наблюдалось только у половины женщин [32].

В Российской Федерации наиболее часто регистрируется дефицит витаминов группы B – у 20–50% беременных, каротина – у 40%, аскорбиновой кислоты – у 13–21% при относительно хорошей обеспеченности витаминами A и E. У 70–80% обследованных беременных [33], независимо от возраста, времени года, места проживания и вида профессиональной деятельности, наблюдается полигиповитаминоз – сочетанный дефицит трех и более витаминов [34].

В основе развития микронутриентной недостаточности лежит целый комплекс факторов: повышение физиологической потребности во время беременности, изменение характера питания, малоподвижный образ жизни, изменение химического состава пищевых продуктов, недостаточная инсоляция и др.

Фолиевая кислота

Хорошо известно профилактическое действие фолиевой кислоты (ФК) в отношении возникновения пороков развития (дефект нервной трубки и др.) [35]. Однако, помимо этого, ФК является одним из ключевых факторов эпигенетической регуляции, принимая участие в метилирова-

нии ДНК плода. Дефицит фолата, витамина B₁₂ и других доноров метильных групп во время беременности влияет на степень метилирования ДНК и создает предрасположенность к инсулинорезистентности во взрослом возрасте.

Сравнение группы беременных женщин, получавших 400 мкг в день ФК в периконцептуальном периоде, показало повышение уровня метилирования в регионе инсулиноподобного фактора 2 у детей по сравнению с группой детей, матери которых не получали ФК [36].

Высокая потребность в фолиевой кислоте до и во время беременности, как правило, не может быть обеспечена даже хорошо сбалансированной диетой [37]. Во многих странах проводится обогащение муки фолиевой кислотой, отчасти для удовлетворения более высоких потребностей во время беременности и кормления грудью.

Витамин B₁₂

Витамин B₁₂ также относится к донорам метильных групп и принимает участие в метилировании ДНК. Особое внимание должно уделяться беременным женщинам, соблюдающим вегетарианскую и веганскую диету, поскольку витамин B₁₂ не содержится в продуктах растительного происхождения. Им рекомендуется пройти медицинское обследование и получить персональную консультацию по питанию и оптимизации рациона [37].

Исследование материнского питания Pune Maternal Nutrition Study в Пуне (Индия) показало, что у детей, родившихся от матерей с дефицитом витамина B₁₂ и высокими концентрациями фолиевой кислоты, чаще развивалась инсулинорезистентность [38].

Железо

Дефицит железа среди женщин репродуктивного возраста чрезвычайно распространен в РФ. Анемией страдают 20–25% и беременных и небеременных женщин в возрасте 15–49 лет [39].

Дефицит железа во время беременности не только ухудшает оксигенацию тканей матери и плода, но и нарушает образование нейромедиаторов и миелинизацию нервных волокон, что будет влиять на способность к обучению у детей и взрослых. Экспериментальные и клинические исследования показали, что недостаток железа в критические для закладки мозга плода периоды оказывает негативное влияние на когнитивные способности и социальное взаимодействие ребенка в будущем [40–41].

Железодефицитная анемия в III триместре беременности ассоциирована с худшими показателями моторного развития детей в возрасте 6 месяцев. У ребенка может наблюдаться нарушение миелинизации волокон и восприятия звуковой информации [42–44].

В исследовании Northern Finnish Birth Cohort Study на протяжении 31 года проводилось наблюдение за 11 656 детьми, родившимися у матерей с разной степенью обеспеченности железом [45]. Дети, у матерей которых на 3-м, 7-м и 9-м месяцах беременности гемоглобин был выше 110 г/л, лучше учились в школе в возрасте 14 и 16 лет (по собственным впечатлениям и школьному тестированию), имели более высокий уровень образования к 30 годам.

В экспериментальных исследованиях было показано, что дефицит железа во время беременности у самки

повышает риск развития сахарного диабета, ожирения, артериальной гипертензии у потомства. У детенышей отмечалось снижение числа нефронов в почках, нарушение умственного развития и поведения, даже если во взрослой жизни запасы железа в организме были нормальными [46].

В наблюдательных исследованиях была показана ассоциация между анемией во время беременности (менее 100 г/л) и более высоким систолическим давлением у детей в возрасте 4–11 лет [47, 48].

Магний

Магний участвует в энергетическом, пластическом и электролитном обменах, регулирует процесс воспроизведения нуклеиновых кислот, что особенно важно в период, предшествующий зачатию, и на самых ранних сроках беременности. Как показывает анализ аннотированных генов человеческого генома, в организме человека существует не менее 500 магний-зависимых белков [49]. Дефицит магния у беременных встречается гораздо чаще, чем в популяции в целом, и потребность в нем возрастает в 2–3 раза, что связано с ростом и развитием плода, увеличением общей массы крови, высоким уровнем эстрогенов, увеличением массы матки, появлением и ростом плаценты. Среди тканей человеческого организма плацента характеризуется одним из самых высоких уровней содержания магния. Это обусловлено высокой концентрацией митохондрий в плаценте, которая является центром энергетического метаболизма, важного как для плода, так и для материнского организма.

Дефицит магния во время беременности может иметь долгосрочные последствия, повышая риск развития инсулинорезистентности и увеличивая накопление жира у потомства. Недостаток магния у беременных крыс индуцирует у потомства гиперметилование специфических динуклеотидов в промоторе 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы-2 (Hsd11b2), фермента стероидогенеза [7].

Исследуется эпигенетическое действие магния в отношении его влияния на метилирование ДНК у детей с аутизмом. Восстановление метионина из гомоцистеина, помимо фолиевой кислоты и витаминов группы В, нуждается в энергии молекул АТФ, магний-регулируемом процессе. Гипометилирование метионина, характерное для детей, страдающих аутизмом, приводит к накоплению гомоцистеина, инактивации транскрипции и снижению синаптической пластичности, особенно в области гиппокампа. Гипергомоцистеинемия нарушает синтез нейромедиаторов (допамина, норадреналина, серотонина). Предполагают, что низкая концентрация магния в волосах, наблюдаемая у детей с аутизмом, может быть одной из причин гипергомоцистеинемии [50].

Цинк

Цинк является одним из ключевых микроэлементов, необходимых для деления клеток и обмена белков, углеводов и жиров. Компенсация дефицита цинка в антенатальном периоде с помощью приема биодобавок цинка оказывает благоприятное долгосрочное действие на функционирование вегетативной нервной системы у детей. В возрасте 4,5 года наблюдается улучшение показателей вегетативной регуляции сердечной деятельности (частота сердечных сокращений, вариабельность сердечного ритма и т.д.) [51].

Витамин D

По данным Росстата, потребление рыбы и морепродуктов населением России недостаточно, и к 2018 году у женщин упало по сравнению с 2013 годом практически в полтора раза. Низкий уровень потребления витамина D с натуральными продуктами сочетается с недостаточным уровнем инсоляции, характерным для большей части территории нашей страны. В результате обследования 40878 пациентов 21–45 лет в 2014–2018 годах из 105 городов России дефицит витамина D был обнаружен у 35,0 %, недостаточность – у 30,9 %, среди лиц старше 45 лет дефицит имели 37,3 %, а недостаток – 30,2 % [52].

По данным ряда исследований, проведенных в России, пониженные уровни 25(ОН)D обнаруживаются у 80,0 % населения Российской Федерации [53]. Недостаток или дефицит витамина D был выявлен у 55,5 % российских беременных [54]. Есть данные, что российские женщины с преэклампсией в 2,5 раза чаще имеют низкий уровень витамина D. У беременных женщин с дефицитом витамина D выше риск возникновения таких осложнений, как гестационный диабет, преэклампсия, задержка роста плода и преждевременные роды [55–57].

Низкий уровень витамина D связывается с ростом риска заболевания сахарным диабетом первого типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, некоторыми видами рака, снижением когнитивных функций, депрессией, осложнениями беременности, аутоиммунными заболеваниями, аллергией и даже слабостью [58–61]. Низкий уровень витамина D в пренатальный период и у новорожденных может повысить восприимчивость к шизофрении, диабету первого типа и рассеянному склерозу в последующей жизни путем специфического воздействия на определенные органы, включая иммунную систему, или через эпигенетические изменения [62].

Дефицит витамина D у крыс стимулировал нефрогенез у потомков с 20 %-ным увеличением числа нефронов и снижением размера почечных телец, наблюдавшегося между обеспеченными витамином D и испытывающими дефицит витамина D крысами, несмотря на то, что у них не было различий в весе тела, а также в весе и объеме почек [62–64]. Дефицит витамина D у матери сопровождается изменениями в почечной экспрессии важных факторов, которые могут замедлять созревание клубочков за счет увеличения периода нефрогенеза [65]. Эти данные подтверждают роль витамина D в фетальном программировании и плацентарном развитии.

Модифицированная экспрессия генов, кодирующая плацентарные передатчики кальция при эпигенетической модификации посредством 1,25(ОН)2D, может представлять собой средство, с помощью которого содержание витамина D в организме матери может повлиять на накопление минералов в костях у новорожденных [66, 67]. Дефицит витамина D во время беременности может повлиять на фетальный импринтинг, что может повысить восприимчивость к хроническим заболеваниям вскоре после рождения и в последующие годы [68–69].

Поскольку период полувыведения 25(ОН)D составляет примерно от 2 до 3 недель, при должном обеспечении матери у младенца останется достаточно витамина D на несколько недель после рождения [59].

Согласно глобальному консенсусу по профилактике рахита при отсутствии обогащения пищевых продуктов беременные женщины должны получать витамин D дополнительно [70]. Прием витамина D в составе витаминно-минеральных комплексов (ВМК) считается предпочтительным, поскольку для превращения поступившего холекальциферола в гормональную форму необходима адекватная обеспеченность организма другими витаминами и минеральными веществами (витамин B₂, магний и др.) [71].

Нутритивная коррекция рациона питания беременных женщин

Учитывая важность микронутриентов для роста, метаболизма и фетального программирования плода, важное место занимают вопросы рациона питания беременных женщин, кормящих матерей и детей. Известно, что для развития и здоровья ребенка особо важна первая тысяча дней (от зачатия до 2 лет).

В большинстве стран обогащение витаминами и минеральными веществами рационов питания все чаще определяется как один из наиболее эффективных методов предотвращения дефицита микронутриентов в питании населения и улучшения показателей общественного здоровья. В официальных документах Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (ФАО/ВОЗ) обогащение микроэлементами пищевых рационов считается одной из четырех основных стратегий борьбы против недостатка питательных микронутриентов [72–76]. В Российской Федерации нет законодательно утвержденных программ обогащения муки и других распространенных продуктов питания, что не позволяет централизованно проводить профилактику микронутриентной недостаточности у беременных. В этой ситуации единственной альтернативой является применение ВМК, содержащих все необходимые микронутриенты.

Витаминно-минеральные комплексы

Длительное время считалось, что при беременности наибольшую опасность представляет дефицит фолиевой кислоты, железа, витамина Е и йода, приводящий в большинстве случаев к прерыванию беременности и ВПР плода.

Однако в свете последних достижений фундаментальной науки и доказательной медицины ясно, что развитие плода и нормальное протекание беременности невозможны в условиях дефицита других витаминов и микроэлементов.

Использование ВМК по сравнению с монопрепаратами железа и (или) фолиевой кислоты не только предотвращало развитие анемии у женщин и снижение количества детей с низкой массой тела при рождении, но и уменьшало частоту преждевременных родов и рождения детей с малым гестационным возрастом [77]. По данным метаанализа 15 исследований, прием ВМК приводил к снижению риска мертворождений на 9% и рождения детей с малым гестационным сроком на 7%, причем многокомпонентные добавки микронутриентов были более эффективными по сравнению с 3–4-компонентными [78, 79].

Полученные данные, по мнению авторов обзора, обосновывают целесообразность замены коррекции монокомпонентными биодобавками с железом и фолиевой кислотой

на ВМК, содержащие железо и фолиевую кислоту беременных женщин, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, где для женщин репродуктивного возраста характерен множественный дефицит микронутриентов.

Пренатальный прием ВМК улучшает не только исходы беременности, но и влияет на развитие ребенка в будущем. Прием ВМК улучшает показатели развития (коммуникация, моторика и др.) ребенка в возрасте 3 лет по сравнению с приемом железа и фолиевой кислоты [80].

Заключение

Микронутриентный дефицит в питании беременной женщины способен стойко изменить внутриутробное развитие плода и его метаболизм. С точки зрения физиологии, неблагоприятное воздействие на плод проявляет себя прежде всего дефицитом поступления к плоду отдельных нутриентов и недостаточным или избыточным энергетическим обеспечением. Количество пищевых веществ, способное поступить к плоду, отражает их запасы в организме матери, качественные и количественные стороны ее питания во время беременности. Результаты многочисленных исследований подтверждают влияние питания на жизнестойкость потомства, подчеркивая важность сбалансированности питания как существенную основу для вынашивания здорового плода и рождения здорового ребенка. Наряду с участием клеточных механизмов «память» об антенатальном дефиците питания может реализоваться и через стойкие необратимые изменения структуры внутренних органов, а также вследствие нарушений выработки гормонов и (или) нарушений чувствительности к ним клеточных рецепторов. Фетальное программирование может оказывать влияние на ход онтогенеза, процессы развития, созревания и старения организма. Характер внутриутробного питания влияет на здоровье и риск последующих заболеваний не только детей, но и взрослых в отдаленной перспективе.

Таким образом, очевидно, что нарушение питания в период беременности может иметь долговременные последствия для потомства. Они связаны с увеличением риска развития хронических воспалительных заболеваний и аллергических состояний, а также с неполным развитием когнитивных функций, что во многом определяет способности к обучению. Для профилактики и коррекции микронутриентной недостаточности у беременных необходим комплексный подход с использованием витаминно-минеральных комплексов.

Обеспечение адекватного питания беременной женщины – ключевой фактор здоровья человека на протяжении всей жизни!

Публикация выполнена при поддержке программы стратегического академического лидерства РУДН.

Список литературы

1. Bischoff AR, Cunha FD, Dalle Molle R, Maróstica PJ, Silveira PP. Is willingness to exercise programmed in utero? Reviewing sedentary behavior and the benefits of physical activity in intrauterine growth restricted individuals. *J Pediatr (Rio J)*. 2018 Nov–Dec; 94 (6): 582–95.
2. Adair LS. Long-term consequences of nutrition and growth in early childhood and possible preventive interventions. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2014; 78: 111–20.
3. Marangoni F, Cetin I, Verduci E, Canzone G, Giovannini M, Scollo P, Corsello G, Poli A. Maternal Diet and Nutrient Requirements in Pregnancy and Breastfeeding. An Italian Consensus Document. *Nutrients*. 2016 Oct 14; 8 (10): 629.

4. Kwon EJ, Kim YJ. What is fetal programming? A lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet Gynecol Sci*. 2017 Nov; 60 (6): 506–519.
5. Mandy M, Nyirenda M. Developmental Origins of Health and Disease: the relevance to developing nations. *Int Health*. 2018 Mar; 10 (2): 66–70.
6. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002; 31 (6): 1235–1239.
7. Takaya J. Small for Gestational Age and Magnesium: Intrauterine magnesium deficiency may induce metabolic syndrome in later life. *AIMS Public Health*. 2015; 2 (4): 793–803.
8. Cooper WN, Khulan B, Owens S, Elks CE, Seidel V, Prentice AM, et al. DNA methylation profiling at imprinted loci after periconceptional micronutrient supplementation in humans: results of a pilot randomized controlled trial. *FASEB J*. 2012; 26 (5): 1782–1790.
9. Seki Y, Williams L, Vuguin PM, Charon MJ. Minireview: epigenetic programming of diabetes and obesity: animal models. *Endocrinology*. 2012; 153 (3): 1031–1038.
10. Xifa N, Tsatsoulis A. Fetal origins of the metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci*. 2010; 1205 (1): 148–155.
11. Hanson M.A., Gluckman P.D. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? *Physiol Rev*. 2014; 94 (4): 1027–76.
12. Levin EB. Metabolic imprinting: critical impact of the perinatal environment on the regulation of energy homeostasis. *Phil. Trans. R. Soc.* 2006; 361: 1107–1121.
13. Yang N., Ray D.W., Matthews L.C. Current concepts in glucocorticoid resistance. *Steroids*. 2012 Sep; 77 (11): 1041–9.
14. Lipton L.R., Brunst K.J., Kannan S., et al. Associations among prenatal stress, maternal antioxidant intakes in pregnancy, and child temperament at age 30 months. *J Dev Orig Health Dis*. 2017; 8 (6): 638–648.
15. Hales CN. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin*. 2001; 60 (1): 5–20.
16. Sandovici I, Smith N, Niter D, et al. Maternal diet and aging alter the epigenetic control of promoter-enhancer interaction at the Hnf4a gene in rat pancreatic islets. *PNAS*. 2011; 108 (13): 5449–5454.
17. Момонова Л.Г. Современные проблемы питания беременных и кормящих женщин. *Вопросы современной педиатрии*. М., 2006. Т. 5. № 4. С. 104–106.
18. Савченко Т.Н., Дергачева И.А., Агаева М.И. Микронутриенты и беременность РМЖ. *Мать и дитя*, № 15 от 23.09.2016, стр. 1005–1008.
19. Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, Burdge GC. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr*. 2005 Jun; 135 (6): 1382–6.
20. Егорова И.Э., Суслова А.И., Бахтиярова В.И. Биохимия Часть II Иркутск: ИГМУ, 2014. 83с.
21. Neuringer M. Infant vision and retinal function in studies of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids: methods, results and implications. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71 (Suppl.): 256–267.
22. Cao D, Kevala K, Kim J, Moon HS, Jun SB, Lovinger D, Kim HY. Docosahexaenoic acid promotes hippocampal neuronal development and synaptic function. *J Neurochem*. 2009 Oct; 111 (2): 510–21.
23. Rump P., Merisik R.P., Kester A.D.M., Hornstra G. Essential fatty acids composition of plasma phospholipids and birth weight: a study in term neonates. *Am J Clin Nutr*. 2001. Vol. 73. P. 797–806.
24. 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. P. 807–814.
25. Dunstan JA, Roper J, Hartmann PE, et al. The effect of supplementation with fish oil during pregnancy on breast milk immunoglobulin A, soluble CD14, cytokine level and fatty acid composition. *Clin. Exp. Allergy*. 2004; 34 (8): 1237–1242.
26. Furuholm C, Warstedt K, Fogarås M, et al. Allergic disease in infants up to 2 years of age in relation to plasma omega3 fatty acids and maternal fish oil supplementation in pregnancy and lactation. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2011; 22 (5): 505–514.
27. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и активные фолаты: перспективы комплексного применения для нутрициальной поддержки беременности и профилактики пороков развития [литературный обзор]. *Consilium Medicum. Гинекология*. 2013. № 2. С. 71–77.
28. Davies GAL, Maxwell C, McLeod L. Maternal fetal medicine committee: Clinical practice obstetrics. Obesity in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010 Feb; 32 (2): 165–173.
29. Surkan P.J., Forman M.R., Michels K.B. Reasons for increasing trends in large for gestational age births. *Obstet. Gynecol*. 2004. Vol. 104. P. 720–726.
30. Schulz LC. The Dutch Hunger Winter and the developmental origins of health and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Sep 28; 107 (39): 16757–8.
31. Syddall HE, Simmonds SJ, Carter SA, Robinson SM, Dennison EM, Cooper C. Hertfordshire Cohort Study Research Group. The Hertfordshire Cohort Study: an overview. *F1000Res*. 2019 Jan 21; 8: 82.
32. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. *Руководство*. Москва, 2019. 672 с.
33. Коденцова В.М. Витамин и минералы как фактор предупреждения дефектов развития плода и осложнений беременности. *Медицинский Совет*. 2016; (9): 106–114.
34. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В., Никиток Д.Б., Тугельян В.А. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы. *Вопросы питания*. 2017; 86 (4): 113–124.
35. Yang Q., Cogswell M.E., Hamner H.C., Carriquiry A., Bailey L.B., Pfeiffer C.M., Berry R.J. Folic acid source, usual intake, and folate and vitamin B-12 status in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2006. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2010. January 91 (1). P. 64–72.
36. Steegers-Theunissen RP, Obermann-Borst SA, Kremer D, Lindemans J, Siebel C, Steegers EA, Slagboom PE, Heijmans BT. Periconceptional maternal folic acid use of 400 microg per day is related to increased methylation of the IGF2 gene in the very young child. *PLoS One*. 2009 Nov 16; 4 (11): e7845.
37. Koleszko B, Bauer CP, Bung P, Cremer M, Flathkötter M, Hellmers C, et al. German national consensus recommendations on nutrition and lifestyle in pregnancy by the 'Healthy Start – Young Family Network'. *Ann Nutr Metab*. 2013; 63 (4): 311–22.
38. Yajnik CS, Deshmukh US. Fetal programming: maternal nutrition and role of one-carbon metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012 Jun; 13 (2): 121–7.
39. Малков А.В., Анастасевич Л.А., Фиаатова Н.Н. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин детородного возраста. *Лечащий врач* 2013, 04/13.
40. Chang S, Zeng L, Brouwer ID, Kok FJ, Van H. Effect of iron deficiency anemia in pregnancy on child mental development in rural China. *Pediatrics*. 2013 Mar; 131 (3): e755–63.
41. Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, Johnston KE, Cliver SP, Ramey SL, Nelson KG. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J Pediatr*. 2002; 140: 165–70.
42. Congdon E.L., Westerlund A., Algarin C.R., et al. Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years. *J Pediatr*. 2012; 160 (6): 1027–33.
43. Loozoff B. Iron deficiency and child development. *Food Nutr Bull*. 2007; 28 (4 Suppl): S560–71.
44. Loozoff B., Jimenez E., Smith J.B. Double burden of iron deficiency in infancy and low socio-economic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160 (11): 1108–13.
45. Fararouei M, Robertson C, Whittaker J, Sovio U, Ruokonen A, Pouta A, Hartikainen AL, Jarvelin MR, Hyppönen E. Maternal Hb during pregnancy and offspring's educational achievement: a prospective cohort study over 30 years. *Br J Nutr*. 2010 Nov; 104 (9): 1363–8.
46. Alwan NA, Hamamy H. Maternal Iron Status in Pregnancy and Long-Term Health Outcomes in the Offspring. *J Pediatr Genet*. 2015 Jun; 4 (2): 111–23.
47. Wang C, Lin L, Su R, Zhu W, Wei Y, Yan J, Feng H, Li B, Li S, Yang H. Hemoglobin levels during the first trimester of pregnancy are associated with the risk of gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia and preterm birth in Chinese women: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Jun 26; 18 (1): 263.
48. Patrícia Medeiros Falcão K, Pedraza Campos Antunes T, do Nascimento Andrade Feitosa A, Victor EG, Nunes Alves de Sousa M, de Abreu LC, Vilar de Assis E, Barros de Queiroz O, Pinheiro Bezerra IM, Azevedo de Freitas Junior H. Association between hypertension and quality of life in pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2016 Aug; 35 (3): 306–14.
49. Catling LA, Abubakar I, Lake IR, Swift L, Hunter PR. A systematic review of analytical observational studies investigating the association between cardiovascular disease and drinking water hardness. *J Water Health*. 2008 Dec; 6 (4): 433–42.
50. Józefczuk J, Kasprzycka W, Czamecki R, Graczyk A, Józefczuk P, Magda K, Lampart U. Homocysteine as a Diagnostic and Etiopathogenic Factor in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Med Food*. 2017 Aug; 20 (8): 744–749.
51. Caulfield LE, Zavaleta N, Chen P, Lazarte F, Albomoz C, Putnick DL, Bornstein MH, DiPietro JA. Maternal zinc supplementation during pregnancy affects autonomic function of Peruvian children assessed at 54 months of age. *J Nutr*. 2011 Feb; 141 (2): 327–32.
52. Желтикова Т.М., Денисов А.Т., Мокроносова М.А. Гендерные и возрастные особенности статуса витамина D (25 (ОН) D) в России. *РМЖ*. 2019; 12: 51–56.
53. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.А. Эпидемиология витамина DDD в Российской Федерации. Остеопороз и остеопатия. 2018; 21 (3): 15–20.
54. Шелепова Е.С., Хазова Е.А., Новикова Т.Б., Амиева К.Х., Кузнецова А.В., Заверская И.Е. Влияние дефицита витамина D на скорость костного обмена при беременности. *Трансляционная медицина*. 2016; 3 (4): 20–26.
55. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White J.H., Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocrine reviews*. 2019; 40 (4): 1109–51.
56. Palacios C, Kostjuk L.K., Pena-Rosas J.P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2019; 7: CD008873.
57. Dovnik A., Mujezinovic F. The association of vitamin D levels with common pregnancy complications. *Nutrients*. 2018; 10 (7): 867.
58. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012; 38 (1): 141–160.
59. Hosseini-nezhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15 (6): 567–579.
60. Smit E, Crespo CJ, Michael Y, et al. The effect of vitamin D and frailty on mortality among non-institutionalized US older adults. *Eur J Clin Nutr*. 2012; 66 (9): 1024–1028.
61. Holick MF. Nutrition: D-diabetes and D-death D-efying vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 May 29; 8 (7): 388–90.
62. Lucas RM, Ponsbury AL, Pasco JA, Morley R. Future health implications of prenatal and early-life vitamin D status. *Nutr Rev*. 2008 Dec; 66 (12): 710–20.
63. Vandevijvere S, Amsalkhir S, Van Oyen H, Moreno-Reyes R. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant women: a national cross-sectional survey. *PLoS One*. 2012; 7 (8): e43868.
64. Maka N., Makrakis J., Parkington, H.C. et al. Vitamin D deficiency during pregnancy and lactation stimulates nephrogenesis in rat offspring. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23: 55.
65. Nascimento FA, Ceciliano TC, Aguiar MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Maternal vitamin D deficiency delays glomerular maturity in F1 and F2 offspring. *PLoS One*. 2012; 7 (8): e41740.
66. Karlic H, Varga F. Impact of vitamin D metabolism on clinical epigenetics. *Clin Epigenetics*. 2011; 2 (1): 55–61.
67. Martin R, Harvey NC, Crozier SR, et al. Placental calcium transporter (PMCA3) gene expression predicts intrauterine bone mineral accrual. *Bone*. 2007; 40 (5): 1203–1208.
68. Holick MF. The D-lightful vitamin D for child health. *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 2012; 36 (1 suppl): 9S–19S.
69. Laplante A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med Hypotheses*. 2010; 74 (1): 71–75.
70. Студенин В.М., Казакова К.А., Акоев Ю.С., Мигали А.В., Рахит, недостаточность витамина d и Всемирный консенсус по профилактике и лечению нутритивного рахита: взгляд российских педиатров. *Российский педиатрический журнал*. 2017. № 2, 117–122.
71. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Множественная микронутриентная недостаточность у детей дошкольного возраста и способы ее коррекции. *Лечащий врач* № 6/2020; 52–57.
72. Large-scale food fortification. Global Alliance for Food Nutrition Programmes. <https://www.gain-health.org/impact/programmes/large-scale-food-fortification> [дата обращения 01.02.2020].
73. ФАО. Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных наций. <http://www.fao.org/about/ru/> [дата обращения 30.01.2020].
74. About Codex Alimentarius. Codex Alimentarius. International food standards. FAO/WHO. <http://www.fao.org/faowho-codexalimentarius/about-codex/en/> [дата обращения 10.02.2020].
75. Guidelines on food fortification with micronutrients. Ed. by L. Allen, B. de Benoist, O. Dary, R. Hurrell. Geneva: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2006. P. 331.
76. Standards. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations. <http://www.fao.org/faowho-codexalimentarius/codex-texts/list-standards/en/> [дата обращения 17.01.2020].
77. Biesalski, Hans & Tinz, Jana. (2018). Micronutrients in the life cycle: Requirements and sufficient supply. *NFS Journal*. 11.10.1016/j.nfs.2018.03.001.
78. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 13; 4 (4): CD004905.
79. Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 14; 3 (3): CD004905.
80. Iglesias L, Canals J, Arijia V. Effects of prenatal iron status on child neurodevelopment and behavior: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018 Jul 3; 58 (10): 1604–1614.

Для цитирования: Орлова С.В., Коденцова В.М., Никитина Е.А., Пронина О.Е., Прокопенко Е.В., Володзкая А.Н. Состояние нутритивного статуса женщины как одного из механизмов фетального программирования. *Медицинский алфавит*. 2020; (26): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-6-11>.

For citation: Orlova S. V., Kodentsova V. V., Nikitina E. A., Pronina O. E., Prokopenko E. V., Vodolazkaya A. N. State of nutritional status of woman as one of mechanisms of fetal programming. *Medical alphabet*. 2020; (26): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-6-11>.

