

# Влияние микронутриентов на фетальное программирование

С. В. Орлова, Е. А. Никитина

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

## РЕЗЮМЕ

Микронутриентный дефицит в питании беременной женщины способен негативно повлиять не только на течение и исход родов, но привести к долгосрочным изменениям в обмене веществ, структуре и функции органов ребенка. Результаты многочисленных исследований подтверждают влияние питания на адаптационные резервы, способность к обучению и предрасположенность к развитию заболеваний у потомства. 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. Для профилактики неблагоприятного фетального программирования необходимо своевременное обследование беременных для выявления наличия нарушений питания. Для коррекции микронутриентной недостаточности у беременных используется комплексный подход, включающий диетотерапию с использованием соответствующих витаминно-минеральных комплексов в профилактике и комплексной терапии соматических заболеваний.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** микронутриенты, плод, витамины, минералы, пробиотики, фетальное программирование, беременность, онтогенез, нарушения питания, заболевания.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

## Possibilities of perinatal nutrition in implementation of fetal programming

S. V. Orlova, E. A. Nikitina

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

## SUMMARY

Micronutrient deficiency in the diet of a pregnant woman can negatively affect not only the course and outcome of childbirth, but lead to long-term changes in the metabolism, structure and function of fetal organs. The results of numerous studies confirm the influence of nutrition on adaptation reserves, the ability to learn and the predisposition to the development of diseases in offspring. Fetal programming can influence the course of ontogenesis, the processes of development, maturation and aging of the body. The nature of intrauterine nutrition affects the health and the risk of subsequent diseases not only in children, but also in adults in the long term. For the prevention of unfavorable fetal programming, timely examination of pregnant women is necessary to detect the presence of nutritional disorders. To correct micronutrient deficiency in pregnant women, an integrated approach is used, including diet therapy using appropriate vitamin and mineral complexes. in the prevention and complex therapy of somatic diseases.

**KEY WORDS:** micronutrients, fetus, vitamins, minerals, fetal programming, pregnancy, ontogenesis, nutritional disorders, diseases.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

This publication was supported by Peoples' Friendship University of Russia's Strategic Academic Leadership Program.

Фетальное программирование, или программирование развития, – концепция, согласно которой факторы, влияющие на рост и развитие плода, приводят к долгосрочным изменениям в структуре органов и (или) нарушению их функции. При структурных альтерациях наблюдается изменение количества нефронов в почках, бета-клеток в островках Лангерганса поджелудочной железы, миофибрилл в скелетных мышцах и т.п. Изменение функций органов и метаболические нарушения связаны с изменением числа функционирующих клеток, а также могут быть независимыми событиями вследствие изменения активности регулирующих осей (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, факторов роста и т.д.) или эпигенетического воздействия.

Гипотеза фетального программирования была впервые предложена Дэвидом Баркером, который указал на то, что в большом количестве ранее проведенных эпидемиологических исследований установлена зависимость между низкой массой тела при рождении, особенностями вскарм-

ливания и повышенным риском развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и ряда других заболеваний у детей и взрослых [1]. Эпигенетические механизмы регуляции активности генов включают метилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистонов, приводящие к стабильному изменению структуры хроматина (ацетилирование, метилирование и др.) и регуляторные РНК [2].

В раннем эмбриональном периоде ДНК плода гипометилирована, в процессе органогенеза и дифференцировки тканей метилирование ДНК усиливается под действием окружающих факторов, среди которых главенствующую роль играют питание и его составляющие. Как недостаточное, так и избыточное питание может приводить к нарушению закладки органов и систем и увеличивать риск развития заболеваний [3]. Ограничение в рационе матери отдельных пищевых веществ может модифицировать экспрессию генов за счет влияния на степень метилирования ДНК в промоторных областях генов. Аномальное

метилование ДНК может приводить к неадекватному подавлению активности генов. Повышение метилирования связано с подавлением транскрипции [4–6].

Проблема микронутриентной недостаточности носит глобальный характер. У женщин репродуктивного возраста России и Западной Европы выявляется недостаточное потребление витаминов Е и группы В ( $B_6$ , фолата), минералов (магния, железа, калия и кальция). Из 18 исследованных микронутриентов в достаточном количестве все они содержались в рационе в среднем менее чем у 10% женщин, а в России – менее чем у 5%. [7]. В Российской Федерации у беременных наиболее часто регистрируется дефицит витаминов группы В – у 20–50% женщин, каротина – у 40% и аскорбиновой кислоты – у 13–21% [8, 9].

Дефицит микронутриентов развивается вследствие ряда объективных и субъективных причин: повышения физиологической потребности во время беременности, токсикоза, особенностей питания современного человека, изменения химического состава пищевых продуктов, малоподвижного образа жизни, недостаточной инсоляции и др. Поскольку витамины и минеральные вещества не синтезируются в организме человека (или синтезируются в недостаточном количестве), чрезвычайно важно обеспечить их регулярное поступление в организм беременных за счет традиционных или специально разработанных продуктов питания, включая биологически активные добавки к пище.

## Витамины

### Витамины группы В

*Витамин  $B_1$*  (тиамин) в качестве кофактора входит в состав ферментов, регулирующих углеводный и энергетический обмен, участвует в метаболизме разветвленных аминокислот. Его недостаток проявляется в нарушении функционирования нервной, пищеварительной и сердечно-сосудистой систем.

*Витамин  $B_2$*  (рибофлавин) служит источником для образования флавокоферментов, которые участвуют в репарации ДНК, ремоделировании хроматина, окислительно-восстановительных реакциях при обмене углеводов, липидов и белков. Флавинадениндинуклеотид является частью дыхательной цепи переноса электронов, которая занимает центральное место в процессе производства энергии в клетке. В сочетании с цитохромом Р-450 флавокоферменты участвуют в метаболизме экзо- и эндотоксинов, в составе глутатионредуктазы участвуют в антиоксидантной защите клеток и тканей. Участвует в обмене витаминов  $B_3$ ,  $B_6$ ,  $B_9$  и железа [10–12].

*Витамин  $B_3$*  (ниацин, никотинамид) влияет на эритропоэз, замедляет свертываемость крови и повышает ее фибринолитическую активность. Помимо этого, он нормализует секреторную и моторную функции желудка и кишечника, улучшает метаболизм сердечной мышцы, повышает микроциркуляцию и оксигенацию миокарда, усиливает его сократительную способность. В ЦНС стимулирует процессы торможения, ослабляя проявления неврозов, истерии [13].

Никотинамид оказывает эпигенетическое действие, но, в зависимости от дозы, может вызывать негативные эффекты, например глобальное гипометилирование ДНК [14]. Физиологическая потребность в ниацине во время беременности составляет 22 мг.

В очень больших дозах (1–4 г на 1 кг массы тела у животных) никотинамид ингибирует активность поли-(АДФ-рибоза) полимераз (PARP), которые защищают целостность генома, изменяет энергетический обмен клеток и влияет на метилирование ДНК и белков, что приводит к изменениям клеточного транскриптома и протеома [15].

*Витамин  $B_6$*  играет важную роль в обмене белков (гемоглобина, гормонов и др.), жирных кислот, углеводов (гликогенолиз, глюконеогенез) и нуклеиновых кислот [16]. Участие витамина  $B_6$  в синтезе нейромедиаторов (серотонина, допамина,  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, глутамата и др.) делает его критически важным для развития мозга плода [17, 18].

Недостаточное потребление витамина  $B_6$  во время беременности приводит к усилению перекисного окисления липидов в печени и увеличению количества микроядер в клетках периферической крови и костного мозга потомства. Микроядра не содержат полного генома, необходимого для выживания, они являются патологическими структурами, которые образуются в результате неправильного хода клеточного деления или фрагментации ядер в процессе апоптоза [19].

Потребность в витамине  $B_6$  во время беременности составляет 2,3 мг, и для этого микронутриента характерен высокий профиль безопасности. Прием витамина  $B_6$  в дозах, превышающих физиологические в 5–6 раз, не оказывает неблагоприятного воздействия на течение и исход беременности [19].

*Витамин  $B_9$*  (фолат) – это термин, объединяющий комплекс водорастворимых витаминов группы В, которые катализируют перенос одноуглеродных групп от одних органических соединений к другим и существуют во многих химических формах. Фолиевая кислота является самой окисленной и стабильной формой фолата, редко встречается в пищевых продуктах, но чаще всего используется в витаминно-минеральных комплексах и обогащенных пищевых продуктах.

Фолаты являются одним из ключевых факторов эпигенетической регуляции, принимая участие в метилировании ДНК плода. Дефицит фолата, витамина  $B_{12}$  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 [20].

Прием фолиевой кислоты в первый месяц беременности в дозе 600 мкг и более в день был ассоциирован со снижением на 38% риска развития расстройства аутистического спектра у ребенка [21].

Физиологическая потребность в фолатах возрастает во время беременности на 50% с 400 до 600 мкг. Высокая потребность в фолиевой кислоте до и во время беременно-

сти, как правило, не может быть обеспечена даже хорошо сбалансированной диетой [22]. В связи с этим во многих странах реализуются государственные программы обогащения муки фолиевой кислотой для предотвращения формирования пороков развития у плода.

В связи со значительной ролью фолиевой кислоты в формировании здорового генофонда человека витамин В<sub>9</sub> введен в обязательный протокол при подготовке к беременности у женщин старше 35 лет, в период прекоцепции у женщин репродуктивного возраста с отягощенным анамнезом (рождение в анамнезе детей с патологией ЦНС), при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению [21].

Вместе с тем передозировка фолатов во время беременности также приводит к неблагоприятным последствиям. Многоцентровое исследование, проведенное в Испании и объединившее 1682 пары «мать – ребенок», показало, что прием фолиевой кислоты в дозах  $\geq 1000$  мкг в сутки в период периконцепции был ассоциирован с ухудшением когнитивных способностей у детей в возрасте 4–5 лет. Наблюдалось ухудшение вербальной памяти, речи и ряда других показателей [23].

*Витамин В<sub>12</sub>* также относится к донорам метильных групп и принимает участие в метилировании ДНК, метаболизме и превращениях аминокислот. Особое внимание должно уделяться беременным женщинам, соблюдающим вегетарианскую и веганскую диету, поскольку витамин В<sub>12</sub> не содержится в продуктах растительного происхождения. Им рекомендуется пройти медицинское обследование и получить персональную консультацию по питанию и оптимизации рациона [22].

Фолат и витамин В<sub>12</sub> являются взаимодополняющими витаминами, при этом о вреде дефицита фолатов во время беременности хорошо известно, в то время как гиповитаминоз В<sub>12</sub> часто остается незамеченным. Высокая концентрация фолатов в крови в сочетании с недостаточной обеспеченностью витамином В<sub>12</sub> оказывает неблагоприятное воздействие на организм матери и здоровье ребенка в будущем. У беременной женщины на 97% повышается риск развития гестационного диабета [24]. У детей, родившихся от матерей с дефицитом витамина В<sub>12</sub> и высокими концентрациями фолиевой кислоты, к 6 годам чаще развивалась инсулинорезистентность [25].

*Биотин* – водорастворимый витамин, относится к витаминам группы В. Биотин необходим быстро делящимся клеткам плода для синтеза основных карбоксилаз и биотинилирования (модификации) гистонов. Нарушение активности карбоксилазы может привести к нарушению синтеза полиненасыщенных жирных кислот и простагландинов, что создает условия для формирования пороков развития (волчьей пасти, аномалии скелета и т. д.) у животных. Снижение биотинилирования гистонов в определенных геномных локусах может усилить геномную нестабильность, привести к хромосомным аномалиям и порокам развития плода. Влияние дефицита биотина на развитие плода изучено у животных, но клинических данных об обеспеченности биотином беременных женщин и его действии на развитие плода в настоящий момент недостаточно.

Исследования показали, что потребность в биотине возрастает во время беременности, в то время как обеспеченность им женщины во время беременности снижается [26]. Предполагают, что дефицит биотина во время беременности может быть весьма распространенным явлением [10, 27]. Потенциально возможный риск тератогенеза при дефиците биотина делает целесообразным дополнительный прием биотина на протяжении всей беременности.

*Витамин С.* Аскорбиновая кислота является донором электронов для восьми ферментов, из них три участвуют в синтезе коллагена, два – в образовании карнитина, и еще три – в обмене гормонов (норадреналин и адреналин, альдостерон, кортикостероиды) и аминокислот (тирозин, нейропептиды). Витамин С играет важную роль в обмене других микронутриентов – образовании активных форм витамина D, превращении фолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую, регуляции усвоения железа, восстановлении витамина E, железа, меди, глутатиона и флавоноидов, а также является синергистом витамина В<sub>1</sub> (тиамина). Аскорбиновая кислота принимает участие в превращении холестерина в желчные кислоты, работе системы цитохрома P-450 и др. [28].

Ферменты ТЕТ играют центральную роль в деметилировании ДНК, которое необходимо во время образования половых клеток, эмбриогенеза, процессов памяти, обучения и др. Витамин С является регулятором активности ТЕТ-ферментов. Дефицит витамина С приводит к aberrantному профилю метилирования ДНК, который включает неполное деметилирование ключевых регуляторов мейоза и мобильных генетических элементов («прыгающие гены»). У животных было показано, что дефицит аскорбиновой кислоты у матери не влияет на общее эмбриональное развитие, но приводит к уменьшению количества половых клеток, задержке мейоза и снижению плодовитости у потомства во взрослом возрасте. Таким образом, витамин С во время беременности влияет на механизм адаптации плодовитости последующих поколений к условиям окружающей среды [29].

*Витамин А* участвует в формировании скелета, росте и развитии плода, обеспечивает образование и функционирование эпителиальных клеток кожи и слизистых оболочек; присутствуя в составе мембран, влияет на их функциональную активность; управляет перекисным окислением; принимает участие в обмене аминокислот и углеводов.

Участие витамина А в делении клеток, закладке органов зрения и формировании скелета особенно важно во время беременности [30]. Во II и III триместрах потребность в витамине А возрастает, а риск развития пороков развития снижается. При низком потреблении витамина А в этих периодах повышается риск развития гипотрофии плода, болезни гиалиновых мембран, нарушения барьерных функций слизистых дыхательных путей [31]. Анаболический эффект *витамина А* активно проявляется по отношению к плоду. Под воздействием витамина А плод быстрее

набирает массу, у беременной ускоряются репаративные процессы. Витамин А необходим для развития легочной ткани плода, так как биологическая функция белков сурфактанта (в частности, SFTPA1, SFTPA2, SFTPB, SFTPC, и SFTPD) регулируется ретинолами [32]. Также в III триместре повышается риск развития анемии и инфекционных заболеваний у беременной, так как витамин А участвует в образовании гемоглобина, формировании защитных барьеров и местного иммунитета [33].

В качестве источника витамина А можно использовать каротиноиды, проявляющие провитаминную активность (2 мкг бета-каротина в составе БАД равно 1 мкг РЭ). Организм преобразует бета-каротин в витамин А по мере необходимости, поэтому использование бета-каротина практически устраняет опасность получить токсичную дозу витамина А и не приводит к возникновению пороков развития [34].

**Витамин Е** (восемь токоферолов и токотриенолов) оказывает антиоксидантное действие, стабилизирует клеточные мембраны, необходим для функционирования половых желез и сердечной мышцы. Дефицит витамина Е приводит к ослаблению антиоксидантной защиты организма и гемолизу эритроцитов.

В экспериментальных и части клинических исследований была показана связь между высоким потреблением витамина Е во время беременности и снижением риска развития бронхиальной астмы у потомства, хотя в ряде эпидемиологических наблюдений эта корреляция отсутствовала [35].

**Витамин D** принимает участие в регуляции обмена кальция и фосфора, образовании костной ткани, пролиферации и дифференцировке клеток различных тканей.

Низкая концентрация витамина D в организме ассоциирована с ростом риска заболевания сахарным диабетом первого типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, некоторыми видами рака, снижением когнитивных функций, депрессией, осложнениями беременности, аутоиммунными заболеваниями и аллергией [36–38]. Низкий уровень витамина D в пренатальный период и у новорожденных может повысить восприимчивость к шизофрении и рассеянному склерозу в последующей жизни путем прямого воздействия на функцию органов или через эпигенетические механизмы [38].

Дефицит витамина D у матери сопровождается изменениями в почечной экспрессии важных факторов, которые могут замедлять созревание клубочков за счет увеличения периода нефрогенеза [39]. 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(OH)<sub>2</sub>D может представлять собой средство, с помощью которого содержание витамина D в организме матери может повлиять на накопление минералов в костях у новорожденных [40, 41]. Дефицит витамина D во время беременности может по-

влиять на фетальный «импринтинг», что может повысить восприимчивость к хроническим заболеваниям вскоре после рождения и в последующие годы жизни [42, 43].

Прием витамина D в составе витаминно-минеральных комплексов считается предпочтительным, поскольку для превращения поступившего холекальциферола в гормональную форму необходима адекватная обеспеченность организма другими витаминами и минеральными веществами (витамин B<sub>2</sub>, магний, железо и др.) [44].

## Минеральные вещества

**Железо.** 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 [45, 46].

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 [47].

Железодефицитная анемия в III триместре беременности ассоциирована с низкими показателями моторного развития детей в возрасте 6 месяцев. У ребенка может наблюдаться нарушение миелинизации волокон и восприятия звуковой информации [48–50].

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 [51]. Дети, у матерей которых на 3-м, 7-м и 9-м месяце 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 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 [52, 53].

**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 [54]. Дефицит магния у беременных встречается 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 гиперметилирование специфических динуклеотидов в промоторе 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы-2 (Hsd11b2), фермента стероидогенеза [55].

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 [56].

**Цинк** является одним из ключевых микроэлементов, необходимым для образования ДНК, деления клеток, синтеза белков, углеводов, жиров и гормонов [57].

По расчетным данным ВОЗ, дефицит цинка характерен для 31 % населения Земли, распространенность дефицита варьирует от 4 до 73 % в разных регионах [58]. В РФ дефицит цинка относится к основным характерным нарушениям структуры питания взрослого населения наряду с дефицитом кальция, железа и йода [59].

Компенсация дефицита цинка в антенатальном периоде с помощью дополнительного приема 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.) [60].

**Кальций** участвует в образовании энергии в клетках, передаче нервных импульсов, поддержании регулярности сердечного ритма и сократительной способности мышц, обмене веществ (жиров, углеводов, белков, синтезе ДНК и РНК), регуляции роста, свертывании крови, проницаемости клеточной мембраны, активации ферментов, включая липазу, и формировании костной ткани. Установлена роль ионов кальция в пролиферации и дифференцировке клеток.

Для того чтобы обеспечить растущие запросы плода, с ранних сроков гестации в организме беременной повышается степень усвоения кальция, поступающего с пищей, и скорость поступления кальция из материнского скелета за счет разобщения процессов костного ремоделирования [61, 62]. Дефицит кальция во время беременности в первую

очередь отражается на состоянии беременной женщины.

Возрастающая потребность в кальции у беременных с его недостаточным потреблением с пищей является типичной ситуацией как в странах с низким и средним уровнем доходов населения [63], так и высокоразвитых странах (Япония, Австралия, Новая Зеландия и др.) [64]. Медиана потребления кальция у беременных в Москве составила всего лишь 409 мг, еще в 14 областях РФ получены аналогичные результаты [65, 66].

Существует предположение, что применение препаратов кальция во время беременности может оказывать долговременное влияние на уровень артериального давления у потомства. Среди факторов, оказывающих решающее влияние на процессы остеогенеза, рост и формирование здорового скелета, достижение им оптимальной, генетически детерминированной пиковой массы, главенствующая роль принадлежит правильному питанию [67, 68] и прежде всего надежному обеспечению растущего организма всеми минеральными веществами и незаменимыми витаминами.

**Селен** является незаменимым компонентом селенопротеинов, играющих важную роль в регуляции таких биологических функций, как антиоксидантная защита, образование гормонов щитовидной железы, иммунный ответ, синтез ДНК и фертильность [69, 70]. В составе глутатионпероксидазы и других ферментов антиоксидантной защиты селен нейтрализует свободные радикалы, защищая клетки и внутриклеточные структуры от повреждения [71, 72]. При физиологической беременности наблюдается усиление свободнорадикального окисления и повышение в кровотоке концентрации активных форм кислорода и азота, которые могут выполнять сигнальную и регулируемую роль.

На фоне снижения концентрации селена в плазме периферической крови женщин при патологии беременности происходят окислительная модификация белков в мембранах эритроцитов и изменение активности ферментов антиоксидантной защиты. Параллельно с уменьшением концентрации селена в крови наблюдается снижение активности супероксиддисмутазы в эритроцитах беременных с угрозой прерывания беременности и женщин, беременность которых осложнилась внутриутробной задержкой развития плода, по сравнению с физиологическим течением беременности [73].

В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что селен в рационе матери влияет на пролиферацию клеток в фолликулах, кровеносных сосудах и стромальных тканях в яичниках плода [74, 75].

Результаты этих исследований подтверждают необходимость дополнительного введения селена в рацион питания беременных женщин в количестве, соответствующем физиологической потребности (65 мкг в сутки).

## Заключение

Таким образом, фетальное программирование может оказывать влияние на ход онтогенеза, процессы развития, созревания и старения организма. Характер внутриутробного питания влияет на здоровье и риск развития

заболеваний не только детей, но и взрослых в отдаленной перспективе. Для благоприятного фетального программирования необходимы своевременное выявление и коррекция микронутриентной недостаточности у беременных женщин. Согласно последним рекомендациям ВОЗ, необходимо консультирование женщин и членов их семей по вопросам питания, пищевых источников витаминов и минералов, важности разнообразия рациона, целесообразности приема витаминно-минеральных комплексов и биодобавок к пище для оптимизации рациона питания до и во время беременности. Эффективная реализация этих программ должна способствовать достижению глобальных целей ВОЗ в области питания, росту и развитию здорового поколения [76].

#### Список литературы / References

- Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*. 1990 Nov 17; 301 (6761): 1111. DOI: 10.1136/bmj.301.6761.1111. PMID: 2252919; PMCID: PMC1664286.
- Ross MG, Desai M. Developmental programming of offspring obesity, adipogenesis, and appetite. *Clin Obstet Gynecol*. 2013 Sep; 56 (3): 529–36. DOI: 10.1097/GRF.0b013e318299c39d. PMID: 23751877; PMCID: PMC4191824.
- Reynolds LP, Borowicz PP, Caton JS, Crouse MS, Dahlen CR, Ward AK. Developmental Programming of Fetal Growth and Development. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 2019 Jul; 35 (2): 229–247. DOI: 10.1016/j.cvfa.2019.02.006. PMID: 31103178.
- 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. DOI: 10.1093/jn/135.6.1382. PMID: 15930441.
- Turner CL, Mackay DM, Callaway JL, Docherty LE, Poole RL, Bullman H, Lever M, Castle BM, Kivuva EC, Turpenney PD, Mehta SG, Mansour S, Wakeling EL, Mathew V, Madden J, Davies JH, Temple IK. Methylation analysis of 79 patients with growth restriction reveals novel patterns of methylation change at imprinted loci. *Eur J Hum Genet*. 2010 Jun; 18 (6): 648–55. DOI: 10.1038/ejhg.2009.246. Epub 2010 Jan 27. PMID: 20104244; PMCID: PMC2987339.
- van Straten EM, Bloks VW, Huijckman NC, Baller JF, van Meer H, Lütjohann D, Kuipers F, Plösch T. The liver X-receptor gene promoter is hypermethylated in a mouse model of prenatal protein restriction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010 Feb; 298 (2): R275–82. DOI: 10.1152/ajpregu.00413.2009. Epub 2009 Nov 4. PMID: 19889862.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. Москва, 2019. 672 с.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Micronutrients and Reproductive Health. Management. Moscow, 2019. 672 p.
- Коденцова В. М. Витамины и минералы как фактор предупреждения дефектов развития плода и осложненной беременности. МС. 2016. № 9. <https://cyberleninka.ru/article/n/vitaminy-i-mineraly-kak-faktor-preduprezhdeniya-defektov-razvitiya-ploda-i-oslozhneniy-beremennosti> (дата обращения: 03.09.2021).
- V. M. Kodentsova Vitamins and minerals as a factor in the prevention of fetal developmental defects and pregnancy complications. MS. 2016. No. 9. <https://cyberleninka.ru/article/n/vitaminy-i-mineraly-kak-faktor-preduprezhdeniya-defektov-razvitiya-ploda-i-oslozhneniy-beremennosti> (date of access: 03.09.2021).
- Коденцова В. М., Вржесинская О. А., Рисник Д. В., Никитюк Д. Б., Тутельян В. А. (2017). Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы. Вопросы питания, 86 (4), 113–124. DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00067.
- Kodentsova V. M., Vrzhesinskaya O. A., Risnik D. V., Nikityuk D. B., Tutelyan V. A. (2017). Provision of the Russian population with micronutrients and the possibility of its correction. Problem state. *Nutrition Matters*, 86 (4), 113–124. DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00067.
- Коденцова В. М., Вржесинская О. А. Витамины в питании беременных. Гинекология. 2002. Т. 4, № 1. 7–12 с.
- Kodentsova V. M., Vrzhesinskaya O. A. Vitamins in the nutrition of pregnant women. *Gynecology*. 2002. V. 4, No. 1. 7–12 p.
- Thiamin. Micronutrient Information Center of Linus Pauling Institute. <https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/riboflavin#migraine-headaches-treatment>
- Balasubramaniam S, Christodoulou J, Rahman S. Disorders of riboflavin metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2019 Jul; 42 (4): 608–619. DOI: 10.1002/jimd.12058. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30680745.
- Lappas M, Permezel M. The anti-inflammatory and antioxidative effects of nicotinamide, a vitamin B(3) derivative, are elicited by FoxO3 in human gestational tissues: implications for preterm birth. *J Nutr Biochem*. 2011 Dec; 22 (12): 1195–201. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.10.009. Epub 2011 Mar 16. PMID: 21414766.
- Tian YJ, Luo N, Chen NN, Lun YZ, Gu XY, Li Z, Ma Q, Zhou SS. Maternal nicotinamide supplementation causes global DNA hypomethylation, uracil hypo-incorporation and gene expression changes in fetal rats. *Br J Nutr*. 2014 May; 111 (9): 1594–601. DOI: 10.1017/S0007114513004054. Epub 2014 Feb 10. PMID: 24507733.
- Li D, Tian YJ, Guo J, Sun WP, Lun YZ, Guo M, Luo N, Cao Y, Cao JM, Gong XJ, Zhou SS. Nicotinamide supplementation induces detrimental metabolic and epigenetic changes in developing rats. *Br J Nutr*. 2013 Dec; 110 (12): 2156–64. DOI: 10.1017/S0007114513001815. Epub 2013 Jun 17. PMID: 23768418.
- McCormick DB. Vitamin B6. In: Bowman BA, Russell RM, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. Vol. 1. Washington, D.C.: International Life Sciences Institute; 2006: 269–277.
- Clayton PT. B6-responsive disorders: a model of vitamin dependency. *J Inherit Metab Dis*. 2006 Apr-Jun; 29 (2–3): 317–26. DOI: 10.1007/s10545-005-0243-2. PMID: 16763894.
- Brown MJ, Ameer MA, Beier K. Vitamin B6 Deficiency. 2021 Jul 25. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 29261855.
- Almeida MR, Venâncio VP, Aissa AF, Darin JDC, Pires Bianchi ML, Gregg Antunes LM. Effects of maternal vitamin B6 deficiency and over-supplementation on DNA damage and oxidative stress in rat dams and their offspring. *Food Chem Toxicol*. 2015 Jun; 80: 201–205. DOI: 10.1016/j.fct.2015.03.015. Epub 2015 Mar 25. PMID: 25818462.
- 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0007845. PMID: 19924280; PMCID: PMC2773848.
- Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, Hansen RL, Hartiail J, Allayee H, Schmidt LC, Tassone F, Hertz-Picciotto I. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHILDhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jul; 96 (1): 80–9. DOI: 10.3945/ajcn.110.004416. Epub 2012 May 30. PMID: 22648721; PMCID: PMC3374734.
- Koletzko B, Bauer CP, Bung P, Cremer M, Flothkötter M, Hellmers C, Kersting M, Krawinkel M, Przyrembel H, Rasenack R, Schäfer T, Vetter K, Wahn U, Weissenborn A, Wöckel A. German national consensus recommendations on nutrition and life-style in pregnancy by the 'Healthy Start – Young Family Network'. *Ann Nutr Metab*. 2013; 63 (4): 311–22. DOI: 10.1159/000358398. Epub 2014 Feb 7. PMID: 24514069.
- Valera-Gran D, Navarrete-Muñoz EM, García de la Hera M, Fernández-Somoano A, Tardón A, Ibarluzea J, Balluerka N, Murcia M, González-Safont L, Romaguera D, Júlvez J, Vioque J; INMA Project. Effect of maternal high dosages of folic acid supplements on neurocognitive development in children at 4–5 y of age: the prospective birth cohort Infancia y Medio Ambiente (INMA) study. *Am J Clin Nutr*. 2017 Sep; 106 (3): 878–887. DOI: 10.3945/ajcn.117.152769. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28724645.
- Lai JS, Pang WW, Cai S, Lee YS, Chan JKY, Shek LPC, Yap FKP, Tan KH, Godfrey KM, van Dam RM, Chong YS, Chong MFF. High folate and low vitamin B 12 status during pregnancy is associated with gestational diabetes mellitus. *Clin Nutr*. 2018 Jun; 37 (3): 940–947. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.03.022. Epub 2017 Mar 24. PMID: 28381340; PMCID: PMC5534168.
- Yajnik CS, Deshmukh US. Fetal programming: maternal nutrition and role of one-carbon metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012 Jun; 13 (2): 121–7. DOI: 10.1007/s11554-012-9214-8. PMID: 22415298.
- Ших Е. В., Иленко Л. И. Клинико-фармакологические аспекты применения витаминно-минеральных комплексов при беременности. М.: Медпресс, 2007. С. 84.
- Shikh E. V., Ilenko L. I. Clinical and pharmacological aspects of the use of vitamin and mineral complexes during pregnancy. М.: Medpress, 2007. P. 84.
- Biotin. Micronutrient Information Center of Linus Pauling Institute. <http://lpi.oregonstate.edu/jn/infocenter/vitamins/biotin>
- Institute of Medicine 2000. *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington, DC: The National Academies Press.
- DiTroia SP, Percharde M, Guerin MJ, Wall E, Collignon E, Ebata KT, Mesh K, Mahesula S, Agathocleous M, Laird DJ, Livera G, Ramalho-Santos M. Maternal vitamin C regulates reprogramming of DNA methylation and germline development. *Nature*. 2019 Sep; 573 (7773): 271–275. DOI: 10.1038/s41586-019-1536-1. Epub 2019 Sep 4. Erratum in: *Nature*. 2019 Nov 13; PMID: 31485074.
- Bastos Maia S, Rolland Souza AS, Costa Caminha MF, Lins da Silva S, Callou Cruz RSB, Carvalho Dos Santos C, Batista Filho M. Vitamin A and Pregnancy: A Narrative Review. *Nutrients*. 2019 Mar 22; 11 (3): 681. DOI: 10.3390/nu11030681. PMID: 30909386; PMCID: PMC6470929.
- Ребров В. Г., Громова О. А. Витамины, макро- и микроэлементы. ГЭОТАР, М., 2008.
- Meram I, Bozkurt AI, Kilincer S, Ozcipcici B, Ozgur S. Vitamin A and beta-carotene levels during pregnancy in Gaziantep, Turkey. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2004; 47 (3): 189–93. PMID: 15568738.
- Radhika MS, Bhaskaram P, Balakrishna N, Ramalakshmi BA, Devi S, Kumar BS. Effects of vitamin A deficiency during pregnancy on maternal and child health. *BJOG*. 2002 Jun; 109 (6): 689–93. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2002.01010.x. PMID: 12118649.
- Traber M. G. Vitamin E. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2006. P. 396–411.
- Strait RT, Camargo CA. Vitamin E and the risk of childhood asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2016 Aug; 10 (8): 881–90. DOI: 10.1080/17476348.2016.1184090. Epub 2016 May 13. PMID: 27123996.
- Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Feb; 38 (1): 141–60. DOI: 10.1016/j.rdc.2012.03.013. Epub 2012 Apr 12. PMID: 22525849.
- Hossein-Nezhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012 Nov; 15 (6): 567–79. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283594978. PMID: 23075936.
- Holick MF. Nutrition: D-iabetes and D-death D-efying vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 May 29; 8 (7): 388–90. DOI: 10.1038/nrendo.2012.84. PMID: 22640996.
- Nascimento FA, Ceciliano TC, Aguilã MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Maternal vitamin D deficiency delays glomerular maturity in F1 and F2 offspring. *PLoS One*. 2012; 7 (8): e41740. DOI: 10.1371/journal.pone.0041740. Epub 2012 Aug 21. PMID: 22927914; PMCID: PMC3424155.
- Karlic H, Varga F. Impact of vitamin D metabolism on clinical epigenetics. *Clin Epigenetics*. 2011 Apr; 2 (1): 55–61. DOI: 10.1007/s13148-011-0021-y. Epub 2011 Feb 8. PMID: 22704269; PMCID: PMC3365599.

41. Martin R, Harvey NC, Crozier SR, Poole JR, Javaid MK, Dennison EM, Inskip HM, Hanson M, Godfrey KM, Cooper C, Lewis R; SWS Study Group. Placental calcium transporter (PMCA3) gene expression predicts intrauterine bone mineral accrual. *Bone*. 2007 May; 40 (5): 1203–8. DOI: 10.1016/j.bone.2006.12.060. Epub 2006 Dec 29. PMID: 17336174.
42. Holick MF. The D-lightful vitamin D for child health. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012 Jan; 36 (1 Suppl): 9S–19S. DOI: 10.1177/0148607111430189. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22179524.
43. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med Hypotheses*. 2010 Jan; 74 (1): 71–5. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.07.054. Epub 2009 Aug 18. PMID: 19692182.
44. Коденцова В. М., Рисник Д. В. Множественная микронутриентная недостаточность у детей дошкольного возраста и способы ее коррекции. *Лечащий врач* № 6/2020; 52–57.  
V. M. Kodentsova, D. V. Risnik Multiple micronutrient deficiency in preschool children and methods for its correction. *Attending Physician No. 6/2020*; 52–57.
45. Chang S, Zeng L, Brouwer ID, Kok FJ, Yan H. Effect of iron deficiency anemia in pregnancy on child mental development in rural China. *Pediatrics*. 2013 Mar; 131 (3): e755–63. DOI: 10.1542/peds.2011–3513. Epub 2013 Feb 11. PMID: 23400604.
46. 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 Feb; 140 (2): 165–70. DOI: 10.1067/mpd.2002.120688. PMID: 11865266.
47. 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. DOI: 10.1055/s-0035-1556742. PMID: 27617121; PMCID: PMC4918713.
48. Congdon EL, Westerlund A, Algarin CR, Peirano PD, Gregas M, Lozoff B, Nelson CA. Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years. *J Pediatr*. 2012 Jun; 160 (6): 1027–33. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.12.011. Epub 2012 Jan 11. PMID: 22244466; PMCID: PMC3360801.
49. Lozoff B. Iron deficiency and child development. *Food Nutr Bull*. 2007 Dec; 28 (4 Suppl): S560–71. DOI: 10.1177/156482650702845409. PMID: 18297894.
50. Lozoff B, Jimenez E, Smith JB. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006 Nov; 160 (11): 1108–13. DOI: 10.1001/archpedi.160.11.1108. PMID: 17088512; PMCID: PMC1866361.
51. 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. DOI: 10.1017/S0007114510002175. Epub 2010 Jun 4. PMID: 20522275.
52. 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. DOI: 10.1186/s12884-018-1800-7. PMID: 29940874; PMCID: PMC6020184.
53. Patrícia Medeiros Falcão K, Pedrozo Campos Antunes T, do Nascimento Andrade Feitosa A, Victor EG, Nunes Alves de Sousa M, de Abreu LC, Vilar de Assis E, Barros de Quental 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. DOI: 10.3109/10641955.2016.1143485. Epub 2016 Mar 1. PMID: 26930125.
54. 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. DOI: 10.2166/wh.2008.054. PMID: 18401109.
55. Takaya J. Small for Gestational Age and Magnesium: Intrauterine magnesium deficiency may induce metabolic syndrome in later life. *AIMS Public Health*. 2015 Dec 4; 2 (4): 793–803. DOI: 10.3934/publichealth.2015.4.793. PMID: 29546136; PMCID: PMC5690443.
56. Józefczuk J, Kasprzycka W, Czarniecki 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. DOI: 10.1089/jmf.2016.0150. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28598237.
57. Prasad AS. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *J Trace Elem Med Biol*. 2014 Oct; 28 (4): 357–63. DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.09.002. Epub 2014 Sep 16. PMID: 25260885.
58. Caulfield LE, Black RE. Zinc deficiency. In *Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors*. World Health Org. 2004; 1: 257–80.
59. Государственная политика Российской Федерации в области здорового питания: Доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. 89 с.
- State policy of the Russian Federation in the field of healthy nutrition: Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2015. 89 p.
60. Caulfield LE, Zavaleta N, Chen P, Lazarte F, Albornoz 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. DOI: 10.3945/jn.110.128843. Epub 2010 Dec 22. PMID: 21178078; PMCID: PMC3021453.
61. Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, Picard JC, Salle BL, Senterre J. Bone mineral metabolism in the micropremie. *Clin Perinatol*. 2000 Mar; 27 (1): 147–70. DOI: 10.1016/S0095-5108(05)70011-7. PMID: 10690569.
62. Roof A. W., Diamond F. B. Jr. Disorders of calcium metabolism. Roof A. W., Diamond F. B. Jr. Disorders of calcium metabolism in the child and adolescent. In: *Pediatric endocrinology*. Ed. by M. A. Sperling. 2nd ed.; Saunders, Philadelphia; 2002: P. 629–688.
63. Lee SE, Talegawar SA, Meriandi M, Caulfield LE. Dietary intakes of women during pregnancy in low- and middle-income countries. *Public Health Nutr*. 2013 Aug; 16 (8): 1340–53. DOI: 10.1017/S1368980012004417. Epub 2012 Oct 9. PMID: 23046556.
64. Blumfield ML, Hure AJ, Macdonald-Wicks L, Smith R, Collins CE. A systematic review and meta-analysis of micronutrient intakes during pregnancy in developed countries. *Nutr Rev*. 2013 Feb; 71 (2): 118–32. DOI: 10.1111/nure.12003. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23356639.
65. Шилин Д. Е. Первичная профилактика преэклампсии кальцием и витамином D (с позиций акушерства, основанного на доказательстве). *Гинекология (приложение к журналу Consilium medicum)*. 2011. Т. 13. № 4. С. 4–10.  
Shilin D. E. Primary prevention of preeclampsia with calcium and vitamin D (from an evidence-based obstetrics perspective). *Gynecology (supplement to the journal Consilium medicum)*. 2011. T. 13. No. 4. P. 4–10.
66. Курмачева Н. А., Рогожина И. Е., Аккузина О. П. Дефицит потребления кальция при осложнённой беременности и оценка эффективности его армокалогической коррекции. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2011. Т. 11. № 4. С. 50–55.  
Kurmacheva N. A., Rogozhina I. E., Akkuzina O. P. Deficiency of calcium intake in complicated pregnancy and assessment of the effectiveness of its armoalogical correction. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2011. V. 11. No. 4. P. 50–55.
67. Спиричев В. В. Витамины и минеральные вещества в комплексной профилактике и лечении остеопороза. *Вопр. питания*. 2003. № 1. С. 34–43.  
Spirichev V. B. Vitamins and minerals in the complex prevention and treatment of osteoporosis. *Nutrition Issues*. 2003. No. 1. P. 34–43.
68. Спиричев В. В. Роль витаминов и минеральных веществ в остеогенезе и профилактике остеопатии у детей. *Вопр. детской диетологии*. 2003. № 1. С. 40–49.  
Spirichev V. B. The role of vitamins and minerals in osteogenesis and prevention of osteopathy in children. *Pediatric Dietetics Issues*. 2003. No. 1. P. 40–49.
69. Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, Dufresne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*. 2013 Mar 13; 18 (3): 3292–311. DOI: 10.3390/molecules18033292. PMID: 23486107; PMCID: PMC6270138.
70. Lu J, Holmgren A. Selenoproteins. *J Biol Chem*. 2009 Jan 9; 284 (2): 723–7. DOI: 10.1074/jbc.R800045200. Epub 2008 Aug 29. PMID: 18757362.
71. Abedelahi A, Salehnia M, Allameh AA, Davoodi D. Sodium selenite improves the in vitro follicular development by reducing the reactive oxygen species level and increasing the total antioxidant capacity and glutathione peroxidase activity. *Hum Reprod*. 2010 Apr; 25 (4): 977–85. DOI: 10.1093/humrep/deq002. Epub 2010 Feb 6. PMID: 20139425.
72. Reeves MA, Hoffmann PR. The human selenoproteome: recent insights into functions and regulation. *Cell Mol Life Sci*. 2009 Aug; 66 (15): 2457–78. DOI: 10.1007/s00118-009-0032-4. Epub 2009 Apr 28. PMID: 19399585; PMCID: PMC2866081.
73. Mihailović M, Cvetković M, Ljubić A, Kosanović M, Nedeljković S, Jovanović I, Pesut O. Selenium and malondialdehyde content and glutathione peroxidase activity in maternal and umbilical cord blood and amniotic fluid. *Biol Trace Elem Res*. 2000 Jan; 73 (1): 47–54. DOI: 10.1385/BTER:73:1:47. PMID: 10949968.
74. Grazul-Bilka AT, Caton JS, Arndt W, Burchill K, Thorson C, Borowczyk E, Bilski JJ, Redmer DA, Reynolds LP, Vonnahme KA. Cellular proliferation and vascularization in ovine fetal ovaries: effects of undernutrition and selenium in maternal diet. *Reproduction*. 2009 Apr; 137 (4): 699–707. DOI: 10.1530/REP-08-0375. Epub 2009 Jan 7. PMID: 19129369.
75. Grabek M, Swies Z, Borzecki A. The influence of selenium on the reproduction of rats. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med*. 1991; 46: 103–5. PMID: 1364982.
76. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience. *nutritional interventions update: multiple micronutrient supplements during pregnancy*. Geneva, World Health Organization, 2020.

Статья поступила / Received 30.07.21  
Получена после рецензирования / Revised 10.08.21  
Принята в печать / Accepted 12.08.21

## Сведения об авторах

**Орлова Светлана Владимировна**, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии. E-mail: rudn\_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

**Никитина Елена Александровна**, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn\_nutr@mail.ru.

## About authors

**Orlova Svetlana V.**, DM Sci, professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritiology. E-mail: rudn\_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

**Nikitina Elena A.**, PhD Med, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutritiology. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: rudn\_nutr@mail.ru

Для цитирования: Орлова С. В., Никитина Е. А. Влияние микронутриентов на фетальное программирование. *Медицинский алфавит*. 2021; (26): 14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-26-14-20>

For citation: Orlova S. V., Nikitina E. A. Possibilities of perinatal nutrition in implementation of fetal programming. *Medical alphabet*. 2021; (26): 14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-26-14-20>

