

Фетальное программирование как тренд современной медицины: в фокусе дефицит магния

Е. А. Никитина^{1,2}, С. В. Орлова^{1,2}, Т. Т. Батышева^{1,2}, Н. В. Балашова^{1,3}, М. В. Алексеева²,
Л. Ю. Волкова⁴, А. Н. Водолазкая⁵, Е. В. Прокопенко⁶

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Россия

⁴ ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ Австрийская клиника микронутриентной терапии Biogena, Москва, Россия

⁶ ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В последние годы были проведены многочисленные исследования по выявлению роли микроэлементов в патологии и клинической практике. Особое внимание уделяется роли запасов магния у матери во время беременности как ключевого фактора внутриутробного развития плода и в постнатальной жизни, а также последствиям дефицита магния у матери во время беременности на состояние здоровья ребенка при рождении, в детстве и взрослом возрасте. К настоящему времени исследования показали связь между недостаточностью магния и некоторыми состояниями во время беременности, связанными с высокой смертностью и заболеваемостью, такими как гестационный диабет, преждевременные роды, преэклампсия, а также рождение младенцев малых для гестационного возраста или с задержкой внутриутробного развития. Низкие запасы магния у матери во время беременности следует включать в число многочисленных факторов, лежащих в основе фетального программирования заболеваний у взрослых.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: магний, микроэлемент, металл, беременность, плацента, плод, программирование.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Fetal programming as a trend in modern medicine: Magnesium deficiency is the focus

E. A. Nikitina^{1,2}, S. V. Orlova^{1,2}, T. T. Batysheva^{1,2}, N. V. Balashova^{1,3}, M. V. Alekseeva²,
L. Yu. Volkova⁴, A. N. Vodolazkaya⁵, E. V. Prokopenko⁶

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

⁴ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁵ Austrian clinic of micronutrient therapy Biogena, Moscow, Russia

⁶ INVITRO Limited Liability Company, Moscow, Russia

SUMMARY

In recent years, numerous studies have been carried out to identify the role of trace elements in pathology and clinical practice. Particular attention is paid to the role of maternal magnesium reserves during pregnancy, as a key factor in intrauterine development of the fetus and in postnatal life, as well as the consequences of maternal magnesium deficiency during pregnancy on health status at birth, in childhood and adulthood. To date, research has shown an association between magnesium deficiency and several conditions during pregnancy associated with high mortality and morbidity, such as gestational diabetes, preterm birth, preeclampsia, and small for gestational age infants or intrauterine growth restriction. Low maternal magnesium stores during pregnancy should be included among the many factors underlying fetal programming of disease in adults.

KEYWORDS: magnesium, trace element, metal, pregnancy, placenta, fetus, programming.

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

This publication was supported by the RUDN University Strategic Academic Leadership Program.

Введение

По данным экспертов ВОЗ, среди отдаленных последствий неадекватного питания на ранних этапах развития плода/ребенка отмечается повышение риска заболеваний и смерти от них в любом периоде жизни в 4–10 раз [1].

История развития эпигенетических подходов к доказательству влияния образа жизни на здоровье и болезни

Работы Дэвида Баркера в 80–90-х гг. XX века заложили основу программирования риска хронических заболеваний взрослых в критический период формирования организма [2]. Д. Баркер показал, что неадекватное снабжение организма ребенка питательными веществами или кислородом формирует резистентность к инсулину. [3] По мнению D. Lawlor и соавт., внутриутробные воздействия определяют риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у взрослых, который при обратной связи с массой тела при рождении опосредуется резистентностью к инсулину [4].

Концепция фетального программирования

Неблагоприятные воздействия в периоды критического развития органов и функциональных систем плода нарушают свойственные раннему онтогенезу закономерности формирования регуляторных механизмов на клеточном, тканевом и системном уровнях, что способствует развитию отсроченных патологических состояний [5–7].

Масштабный анализ и сравнение результатов наблюдений за здоровьем детей и их родителей показали, что возраст отца и его вредные привычки больше всего способствуют появлению пороков развития и генетически обусловленных болезней у его детей. Его стиль жизни и возраст могут отражаться в том, как функционируют молекулы, дирижирующие работой генов. Так, отцы влияют не только на своих детей, но и на последующие поколения [8].

Эти результаты доказали влияние различных генетических и внегенетических факторов на здоровье детей, передающихся ребенку вместе со спермой отца. Мелкие вариации и мутации в ДНК родителей обоих полов не способны объяснить весь тот набор черт, которые ребенок наследует от матери и отца, что говорит о существенной роли внегенетического наследования в жизни и эволюции человека [9].

Анализ показал, что на здоровье и жизнь потомства влияют не только эпигенетические метки на ДНК в яйцеклетках матери, но и в сперматозоидах отца. В первую очередь эти «отцовские» метки влияют на вероятность развития врожденных пороков развития и различных редких болезней, обусловленных неправильной работой генов или белков [10]. Также дети мужчин в возрасте от 45 лет и более заметно чаще становились шизофрениками, чем потомки молодых отцов [11]. Однако имели место и положительные примеры: так, здоровая диета, которой отцы придерживались в подростковые годы, заметно снижала вероятность развития заболеваний сердечно-сосудистой системы у их детей и внуков. [12]

Эпигенетика



Метилирование ДНК имеет наибольшее прикладное значение из всех эпигенетических механизмов, так как оно напрямую связано с пищевым рационом, эмоциональным статусом, мозговой деятельностью и другими внешними факторами [13].

Ученые обследовали пожилых голландцев, родившихся сразу после войны. Период беременности их матерей совпал с очень тяжелым временем, когда с ноября 1944 по май 1945 г. в Голландии наблюдался голод, среди местного населения получивший название «голодная зима». Сильный эмоциональный стресс и полуголодный рацион матерей (средняя калорийность питания составляла от 400 до 800 ккал в день) самым негативным образом повлияли на здоровье будущих детей. Родившиеся с малым весом, они во взрослой жизни в несколько раз чаще были подвержены болезням сердца, ожирению и диабету, чем их соотечественники, родившиеся на год или два позднее (или ранее) [14]. Анализ их генома показал отсутствие метилирования ДНК именно в тех участках, где оно обеспечивает сохранность хорошего здоровья. Наблюдение за детьми, выношенными в этот период, показало, что они рождались маловесными (на 200–300 г меньше) и затем в течение жизни чаще болели сахарным диабетом, ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями, раком груди, заболеваниями легких, у них чаще отмечалась гиперхолестеринемия, микроальбуминурия [15].

Так, у пожилых голландцев, чьи матери пережили голод, было заметно понижено метилирование гена инсулиноподобного фактора роста (ИФР), из-за чего количество ИФР в крови повышалось. А этот фактор, как хорошо известно ученым, имеет обратную связь с продолжительностью жизни: чем выше в организме уровень ИФР, тем жизнь короче [16, 17].

Позднее американский ученый Lumeу L. H. обнаружил, что и в следующем поколении дети, родившиеся в семьях этих голландцев, также появлялись на свет с ненормально малым весом и чаще других болели всеми возрастными болезнями, хотя их родители жили вполне благополучно и хорошо питались. Гены запомнили информацию о голодном периоде беременности бабушек и передали ее даже через поколение, внукам. Внуки женщин, переживших голод, также чаще болели сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [18].

Эпигенетические механизмы программирования, обусловленные питанием матери во время зачатия и беременности

Питание матери во время зачатия ребенка и в период его раннего развития может эпигенетическим путем инициировать метаболические сдвиги у потомства, известные как «нутритивное программирование». Большая доля этих механизмов формируется на этапе внутриутробного развития и связана с гипометилированием генов под воздействием избытка или недостатка различных химических веществ (например, дефицит белка и аминокислот, избыток жиров, дисбаланс наиболее важных нутриентов, в том числе магния) [19].

Драматический рост распространенности аллергических заболеваний связывают с нутритивным программированием специфически уязвимой в раннем возрасте иммунной системы. Глубокое понимание эпигенетики и других биологических процессов в раннем возрасте может привести к разработке диетических стратегий, обеспечивающих более устойчивое состояние иммунной системы в ранний период и снижающих многие воспалительные заболевания, а не только аллергии [20].

Исследования показывают, что как недостаточное, так и избыточное питание матери снижает кровоток между плацентой и плодом и замедляет рост плода. Нарушение плацентарного синтеза оксида азота (основного вазодилатора и фактора ангиогенеза) и полиаминов (ключевых регуляторов синтеза ДНК и белка) может дать единое объяснение задержки внутриутробного развития в ответ на две крайние проблемы с питанием с одинаковым исходом беременности [21]. Недоедание матери во время беременности снижает рост плаценты и плода как домашних животных, так и человека. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что рост плода наиболее уязвим к дефициту питательных веществ (например, белков и микронутриентов) у матери в период перимплантации и в период быстрого развития плаценты [22, 23].

Нарушение рационального питания матери до и во время беременности – важнейшая причина ВПР и других патологий. Так, установлено, что количество детей с ВПР увеличивается после неурожайных лет и выше в среде бедных слоев населения (свидетельство Catherine Schrade – датской акушерки XVIII в.) [24]. Также известно, что число ВПР возрастает после природных катаклизмов и войн (например, 3-кратное увеличение пороков ЦНС после разрушительного урагана на Ямайке) [25]. Высоким фактором риска развития ВПР является «вестернизация» традиционного рациона питания, например, в Японии [26].

Нарушения нутритивного статуса и стресс в период беременности меняет в худшую сторону концентрацию целого ряда гормонов в организме матери и плода – глюкокортикоидов, катехоламинов, инсулина, гомона роста и др. Из-за этого у зародыша начинают происходить негативные эпигенетические изменения в клетках гипоталамуса и гипофиза. Это чревато тем, что малыш появится на свет с искаженной функцией гипоталамо-гипофизарной регуляторной системы. Из-за этого

он будет хуже справляться со стрессом самой различной природы: с инфекциями, физическими и психическими нагрузками и т.д. Вполне очевидно, что, плохо питаясь и переживая во время вынашивания, мама делает из своего будущего ребенка уязвимого со всех сторон неудачника [27]. Исследование М. J. Essex также показало, что у детей, чьи матери подвергались стрессу, был значительно выше уровень кортизола в крови, что повышает риск развития психических нарушений и эмоционально-поведенческих затруднений у детей раннего школьного возраста. [28]

Исследования показывают, что потребление матерью макро- и микронутриентов играет важную роль в программировании плода и влияет на метаболическое здоровье потомства в более позднем возрасте. Дефицит нутриентов может привести к неблагоприятным исходам беременности, возможно, из-за митохондриальной дисфункции, за счет нарушения энергообеспечения, одноуглеродного метаболизма, путей биосинтеза и наличия метаболических кофакторов, которые модулируют эпигенетические процессы, способные устанавливать значительное коротко- и долгосрочное влияние на здоровье ребенка. Фолиевая кислота и витамины B2, B6 и B12 необходимы для одноуглеродного метаболизма и участвуют в метилировании ДНК, и таким образом они могут влиять на программирование эпигенома потомства. Также установлено, что и витамины A и C, железо, магний, хром, цинк и флавоноиды играют роль в программировании плода. Микроэлементы являются важными элементами для оптимальных митохондриальных процессов, выступая в качестве кофакторов энергетического метаболизма и/или антиоксидантов [29]. Микроэлементы, включая магний, являются важным компонентом питания для человека, особенно во внутриутробной жизни, когда происходит развитие плода [30], а неадекватные концентрации магния в тканях могут оказывать существенное неблагоприятное воздействие на ребенка при рождении [31].

Магний необходим в качестве ферментативного кофактора для сотен реакций в организме и выполняет множество функций, включая передачу сигналов клетками, транспорт ионов и др. Он 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 [32]. Магний принимает участие в энергетическом обмене в плаценте, процессах пролиферации и апоптоза, способствуя ее гармоничному развитию [33].

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 [34]. Магний беспрепятственно проникает через плацентарный барьер и накапливается у плода преимущественно в первом триместре беременности. Плацентарный перенос продолжается на протяжении всей беременности, ежедневно от 3 до 5 мг. Перенос магния через плаценту зависит от активного транспортного механизма, отличного от механизма переноса кальция, который необходим для поддержания более высоких концентраций у плода, чем у матери [35].

Связываясь с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями и кислородом фосфатных групп ДНК, магний играет важную роль в стабилизации вторичной и третичной структуры ДНК. Участвует в активации ферментов, важных для репарации ДНК (эндонуклеазы), репликации (топоизомеразы II, полимеразы I) и транскрипции (рибонуклеаза H). Магний может регулировать фосфорилирование гистонов [36].

Ионы магния играют роль в создании и поддержании структуры хроматина в конденсированном состоянии [36, 37]. Магний может регулировать фосфорилирование гистонов.

Недавние исследования значительно расширили знания о молекулярных путях, участвующих в гипомагниемических расстройствах. К настоящему времени идентифицировано более 12 генов, прямо или косвенно участвующих в транспорте ионов магния, которые классифицированы на четыре группы [38]:

- 1) гиперкальциурические гипомагниемии, CLDN 16, CLDN 19, CASR и CLCNKB;
- 2) гительманоподобные гипомагниемии, CLCNKB, SLC 12A3, BSND, KCNJ10, FYXD2, HNF1B и PCBD 1;
- 3) митохондриальная гипомагниемия, SARS 2 и MT-TI;
- 4) другие гипомагниемии, TRPM6, CNMM2, EGF, EGFR, KCNA1 и FAM111A.

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 β -гидроксистероиддегидрогеназы-2 (Hsd11b2), фермента стероидогенеза [39].

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 B, 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

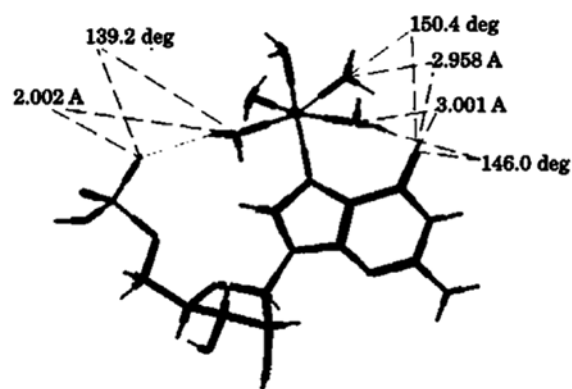


Рисунок. Структура комплекса гидрата магния с гуанозино-5-монофосфатом

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 [40].

Генетические аномалии эмбриона являются причиной более 85 % случаев невынашивания на ранних сроках беременности. Магний является стабилизатором процессов митоза и мейоза, что является залогом формирования генетически здорового эмбриона [41].

Гестационный дефицит магния может вызывать серьезные последствия для матери, плода и ребенка, у которого они могут сохраняться на протяжении всей жизни [42]. Последствия первичного дефицита магния у матери не ограничиваются пренатальным и перинатальным периодом. Низкий уровень магния во время беременности может иметь важные последствия на протяжении всей жизни, при этом гипомагниемия представляет собой важный фактор в широком спектре теории фетального программирования заболеваний, проявляющихся в более позднем возрасте, в детстве или во взрослом возрасте [43]. У крыс ограничение содержания магния в рационе матери во время беременности приводило к увеличению жировых отложений, индуцированию резистентности к инсулину и нарушению толерантности к глюкозе у детенышей к 6-месячному возрасту [44]. У мышей материнская гипомагниемия смогла запрограммировать поведение, характеризующееся тревогой у потомства, которое сохранялось и во взрослом возрасте [45]. У людей материнская гипомагниемия также была связана с появлением метаболического синдрома в более позднем возрасте [46].

Задержку внутриутробного развития (ЗВУР) часто связывают с преждевременными родами, повышенным риском неблагоприятных перинатальных исходов и последствий для развития нервной системы у новорожденных, проявляющихся с детства до взрослой жизни. Многие эпидемиологические исследования показывают связь ЗВУР с высоким риском развития инсулинорезистентности в более позднем возрасте, предполагая, что хронический внутриутробный дефицит магния может привести к ЗВУР [47, 48]. Согласно этой гипотезе, тяжелый дефицит магния у беременных

женщин может программировать возникновение резистентности к инсулину у новорожденных с важными последствиями после рождения, заканчивающимися возникновением метаболического синдрома в детстве или взрослом возрасте [49]. Предотвращение риска этих неблагоприятных исходов у новорожденных с ЗВУР, включенных в спектр фетального программирования множества заболеваний человека, остается нерешенной дилеммой [31]. В гипотезе о том, как последствия дефицита магния во время беременности могут сохраняться у потомства на протяжении всей жизни, сообщалось, что младенцы с малым размером для гестационного возраста имеют повышенный риск резистентности к инсулину во взрослой жизни. Более того, внутриутробный дефицит магния у плода может программировать резистентность к инсулину после рождения и вызывать появление метаболического синдрома в более позднем возрасте [47], поэтому прием препаратов магния во время беременности может быть оптимальной адъювантной терапией для предотвращения недоношенности [42]. Так, в исследовании, посвященном возможному влиянию магния на исход беременности, у беременных матерей, получавших препараты магния, риск рождения новорожденных с низкой массой тела был значительно ниже по сравнению с матерями, не получавшими магний [50]. В четырех исследованиях (1083 ребенка) пероральный прием магния был связан со значительно меньшим числом при рождении детей с оценкой по шкале Апгар < 7 на 5-й минуте (ОР 0,34; 95 % ДИ от 0,15 до 0,80); в одном исследовании (4082 ребенка) – с окрашенной меконием жидкостью (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,63–0,99), еще в одном исследовании (4082 ребенка) – поздние децелерации сердца плода (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,53–0,88) и легкая гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ОР 0,38; 95 % ДИ, 0,15–0,98). Более того, женщины, получавшие магний перорально, значительно реже нуждались в госпитализации во время беременности (ОР 0,65; 95 % ДИ от 0,48 до 0,86; три исследования, 1158 женщин) [51].

Имеются данные о гендерных различиях относительно влияния материнской гипомagneмии на предрасположенность потомства к развитию почечных и сердечно-сосудистых заболеваний в более позднем возрасте. В модели на мышах низкие уровни магния в рационе матери во время беременности приводили к увеличению оттока мочи как у мужских особей, так и у женских, в то время как снижение почечной экскреции магния наблюдалось только у самцов. У потомства как мужских, так и женских особей от самок с дефицитом магния наблюдалось увеличение оттока мочи в возрасте 6 месяцев при отсутствии существенных различий в потреблении воды. Эти изменения в объеме мочи могут повлиять на потребность в магнии у самцов, но не у самок, потомков матерей с дефицитом магния в более позднем возрасте [52].

На экспериментальном уровне у потомства беременных крыс, получавших диету с низким содержанием магния, наблюдалось гиперметилование промотора

печеночной 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы-2 [46]. Эти данные ясно указывают на то, что дефицит магния во время беременности может вызвать эпигенетическое нарушение регуляции экспрессии генов у плода, способствуя развитию различных метаболических фенотипов у новорожденного, которые могут сохраняться на протяжении всей жизни.

Изучение магниевого статуса у матери во время беременности выявило корреляцию с когнитивными показателями новорожденных. С этой целью уровни магния в сыворотке измерялись на сроке 26–28 недель беременности, а когнитивное развитие младенцев оценивалось в возрасте 4 лет. Более высокие уровни магния в сыворотке матери отражали более успешные показатели письменной идентификации, что позволяет предположить существование долгосрочного влияния материнского магния на когнитивное развитие ребенка [53].

Измерение уровня магния в сыворотке является наиболее широко используемым методом определения уровня магния, но он имеет существенные ограничения, которые затрудняют оценку дефицита и влияют на надежность исследований у беременных женщин. У беременных женщин дополнительную трудность в интерпретации ряда лабораторных анализов создает физиологическая гемодилюция, приводящая к прогрессирующему снижению концентрации как магния, так и кальция в сыворотке крови во II и III триместрах беременности [54].

Учитывая неоднозначность результатов определения сывороточной концентрации магния, Rosanoff и Wolf (2016) рекомендовали использовать отношение уровней общих магния/кальция (Mg/Ca) в сыворотке крови в качестве более точного и чувствительного показателя обеспеченности организма магнием. Оптимальным считается отношение уровней общих Mg/Ca в сыворотке крови, равное 0,4, снижение показателя до 0,36–0,28 отражает недостаточную обеспеченность магнием [55].

Чтобы избежать дефицита магния во время беременности, рекомендуется проводить исследование концентрации магния и расчет магний/кальциевого коэффициента уже на этапе планирования беременности и поддерживать адекватный уровень магния в течение всего срока беременности и кормления грудью.

Также следует решить вопрос коррекции дефицита магния на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности современными магнийсодержащими препаратами. Принимая в расчет длительность приема препаратов магния, помимо эффективности действия необходимо учитывать безопасность, переносимость и биодоступность содержащегося в них магния. Известно, что органические формы магния (цитрат, лактат, хелат и др.) обладают значительно более высокой биодоступностью по сравнению с неорганическими (оксид, сульфат и т. д.), что позволяет эффективнее и качественнее корректировать магниевый статус [56]. Нутрициальную коррекцию органическими препаратами магния рассматривают как самостоятельный вид метаболической терапии [57].

Дефицит магния очень часто сочетается с недостатком пиридоксина (В6), который обладает фармакокинетическим и фармакодинамическим синергизмом [58]. Потребность в пиридоксине при беременности возрастает на 30 %. Витамин В6 образует биokoординационную связь сразу с 4 атомами магния, комплекс Mg + В6 всасывается лучше, чем одиночный атом Mg.

Витамин В6 участвует в реакциях трансаминирования, дезаминирования и декарбоксилирования аминокислот; в превращениях триптофана, серосодержащих, оксиаминокислот и др.; регулирует уровень глюкозы в крови, нормализует работу щитовидной железы, надпочечников и половых желез, улучшает обмен веществ в нервной ткани, благотворно влияет на функции нервной системы, печени, участвует в кроветворении [59].

Заключение

Таким образом, потребность в магнии увеличивается во время беременности, однако большинство беременных женщин не удовлетворяют эту повышенную потребность. Гипомагниемия часто наблюдается у беременных женщин как в развивающихся, так и в развитых странах. Дефицит магния во время беременности связан с более высоким риском для здоровья как матери, так и новорожденного, включая задержку роста плода, задержку внутриутробного развития, гестационный диабет, преждевременные роды и преэклампсию. Низкое потребление магния во время беременности также может иметь серьезные последствия для состояния здоровья на протяжении всей жизни, например, возникновение метаболического синдрома в более позднем возрасте. Чтобы предотвратить все эти побочные эффекты, беременным женщинам следует рекомендовать увеличить потребление продуктов в рационе, богатых магнием, таких как бобы, орехи, семена, листовая зелень и препараты магния.

Согласно многочисленным данным, магний может выступать в качестве основного действующего лица в гипотезе «фетального происхождения» многих заболеваний человека, включая предрасположенность к развитию метаболического синдрома в детстве или взрослом возрасте [31, 60]. Поэтому следует решать вопрос коррекции дефицита магния на этапе прегравидарной подготовки, во время беременности и кормления грудью современными магнийсодержащими препаратами.

Список литературы / References

- Hirst J., Villar J., Kennedy S., Bhutta Z. Being born stunted and/or wasted need not be inevitable. *International Pediatric Association Newsletter* Year 2015. Vol. 10; Issue 1: 9–14.
- Barker D.J.P. *Mothers, Babies and Health in Later Life*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998. ISBN: 0443061653 (pbk.).
- Barker D.J.P. Developmental origins of adult health and disease. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2004; 58: 114–115.
- Lawlor DA, Davey Smith G, Ebrahim S. Birth weight is inversely associated with coronary heart disease in post-menopausal women: findings from the British women's heart and health study. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2004; 58: 120–125.
- Evsukova I.I. Mechanisms of programming diseases of offspring in obstetric pathology. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2011; 3: 197–202.
- Aleksandrova A.A., Gutnikova L.V., Derevyanchuk E.G. Genomic and post-genomic markers of placental and fetal development. *Rostov n.d.: Southern Federal University*, 2011. Pp. 48–70.
- Rao Krishna R., Vishnu Bhat B. Molecular mechanisms of intrauterine growth restriction. *J. Matern. Fetal Neonatal Med*. 2018; 31 (19): 2634–2640.
- Baker-Anderson D. et al. Dynamic DNA methylation: A prime candidate for genomic metaplasticity and behavioral adaptation. *Trends Neurosci*. 3–13 (2013).
- Pilsner R. et al. (2017). Preconception urinary phthalate concentrations and sperm DNA methylation profiles among men undergoing IVF treatment: a cross-sectional study. *Human Reproduction*. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex283>
- Dupont C., Kappeler L., Saget S., Grandjean V., Lévy R. Role of miRNA in the Transmission of Metabolic Diseases Associated With Paternal Diet-Induced Obesity. *Front. Genet*. 2019; 10: 337. DOI: 10.3389/fgene.2019.00337
- Lan KC, Chiang HJ, Huang TL, Chiou YJ, Hsu TY, Ou YC, Yang YH. Association between paternal age and risk of schizophrenia: a nationwide population-based study. *J. Assist Reprod. Genet*. 2021 Jan; 38 (1): 85–93. DOI: 10.1007/s10815-020-01936-x. Epub 2020 Aug 30. PMID: 32862335; PMCID: PMC7822987
- Day J., Savani S., Krempel B.D., Nguyen M., Kitlinska J.B. Influence of paternal preconception exposures on their offspring: Through epigenetics to phenotype. *Am. J. Stem Cells*. 2016; 5: 11–18.
- Dimofski P, Meyre D, Dreumont N, Leininger-Muller B. Consequences of Paternal Nutrition on Offspring Health and Disease. *Nutrients*. 2021 Aug 17; 13 (8): 2818. DOI: 10.3390/nu13082818. PMID: 34444978; PMCID: PMC8400857
- Bleker LS, de Rooij SR, Painter RC, Ravelli AC, Roseboom TJ. Cohort profile: the Dutch famine birth cohort (DFBC) – a prospective birth cohort study in the Netherlands. *BMJ Open*. 2021 Mar 4; 11 (3): e042078. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-042078. PMID: 33664071; PMCID: PMC7934722
- Lussana F, Painter RC, Ocke MC et al. Prenatal exposure to the Dutch famine is associated with a preference for fatty foods and a more atherogenic lipid profile. *Am. J. Clin. Nutr*. 2008; 88: 1648–52. 10.3945/ajcn.2008.26140PubMed
- Roseboom TJ, Van Der Meulen JHP, Ravelli ACJ, et al. Perceived health of adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17: 391–7. DOI: 10.1046/j.1365-3016.2003.00516.x
- Roseboom TJ, Painter RC, van Abeelen AF, Veenendaal MV, de Rooij SR. 2011 Hungry in the womb: what are the consequences? Lessons from the Dutch famine. *Maturitas* 70: 141–145. doi:10.1016/j.maturitas.2011.06.017
- Lumey LH, Ravelli AC, Wiessing LG, et al. The Dutch famine birth cohort study: design, validation of exposure, and selected characteristics of subjects after 43 years follow-up. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1993; 7: 354–67. DOI: 10.1111/j.1365-3016.1993.tb00415.x
- Орлова С. В., Никитина Е. А. Влияние микронутриентов на фетальное программирование. *Медицинский алфавит № 26/2021. Современная гинекология* (2). С 14–20.
- Orlova S. V., Nikitina E. A. The influence of micronutrients on fetal programming. *Medical alphabet No. 26/2021. Modern gynecology* (2). From 14–20.
- Rueter K, Prescott SL, Palmer DJ. Nutritional approaches for the primary prevention of allergic disease: An update. *J Paediatr Child Health*. 2015 Oct; 51 (10): 962–9; quiz 968–9. DOI: 10.1111/jpc.12951. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26135523.
- 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
- Bell A. W., Ehrhardt R. A. Regulation of placental nutrient transport and implications for fetal growth. *Nutr. Res. Rev*. 2002; 15: 211–230.
- Marsal K. (2002) Intrauterine growth restriction. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. 14:127–135
- Michie C. A. Neural tube defects in 18th century. *Lancet*. 1991; 337 (8739): 504.
- Duff E. M. et al. Neural tube defects in hurricane aftermath. *Lancet*. 1991; 337–20 (8739): 120–121.
- Takamura N. et al. Abnormal folic acid-homocysteine metabolism as maternal risk factors for Down syndrome in Japan. *Eur. J. Nutr*. 2004; 43 (5): 285–287.
- Pace TW et al. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am. J. Psychiatry*. 2006; 163: 1630–1633.
- Essex MJ, Klein MH, Cho E, Kalin NH. Maternal stress beginning in infancy may sensitize children to later stress exposure: effects on cortisol and behavior. *Biol Psychiatry*. 2002 Oct 15; 52 (8): 776–84. PubMed PMID: 12372649
- Rodríguez-Cano AM, Calzada-Mendoza CC, Estrada-Gutiérrez G, Mendoza-Ortega JA, Perichart-Perera O. Nutrients, Mitochondrial Function, and Perinatal Health. *Nutrients*. 2020 Jul 21; 12 (7): 2166. DOI: 10.3390/nu12072166. PMID: 32708345; PMCID: PMC7401276
- Komiya Y, Su L-T, Chen H-C, Habas R, Runnels LW (2014). Magnesium and embryonic development. *Magnes Res*. 27: 1–8. <https://doi.org/10.1684/mrh.2014.0356>
- Takaya J, Yamato F, Kaneko K (2006). Possible relationship between low birth weight and magnesium status: from the standpoint of “fetal origin” hypothesis. *Magnes Res*. 19: 63–69
- 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
- Сидельникова В. М. Применение препарата Магне В6 в клинике невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2002; 6: 47–48.
- Сидельникова В. М. Use of Magne B6 in a miscarriage clinic. *Obstetrics and gynecology*. 2002; 6: 47–48.
- Makatsaria A. D., Bilsadze V. O., Khizroeva D. Kh., Jobava E. M. Deficiency prevalence magnesium in pregnant women observed in outpatient practice. *Question Hynek Akush Perin*. 2012; 11 (4).
- Kovacs C. S., & Ward, L. M. (2020). Disorders of Calcium, Phosphorus, and Bone Metabolism During Fetal and Neonatal Development. *Maternal-Fetal and Neonatal Endocrinology*, 755–782. doi:10.1016/b978-0-12-814823-5.00045-3
- Pasternak K., Kocot J., Horecka A. Biochemistry of magnesium. *Journal of Elementology*. 15 (3/2010): 601–616.

37. Fanni D, Gerosa C, Nurchi VM, Manchia M, Saba L, Coghe F, Crisponi G, Gibo Y, Van Eyken P, Fanos V, Faa G. The Role of Magnesium in Pregnancy and in Fetal Programming of Adult Diseases. *Biol Trace Elem Res*. 2021 Oct; 199(10): 3647–3657.
38. Viering DHM, de Baaij JHF, Walsh SB, Klefa R, Bockenhauer D (2017). Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview. *Pediatr Nephrol*. 32: 1123–1135.
39. 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
40. Józefczuk J, Kasprzycka W, Czarniecki R, Graczyk A, Józefczuk P, Magda K, Lam-part 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
41. Serra MJ, Baird JD, Dale T et al. Effects of magnesium ions on the stabilization of RNA oligomers of defined structures. *RNA*. 2002; 8: 307–323. Hartwig A. Role of magnesium in genomic stability. *Mutat Res*. 2001 Apr 18; 475 (1–2): 113–21.
42. Durlach J, Pagès N, Bac P, Bara M, Guiet-Bara A (2004). New data on the importance of gestational Mg deficiency. *Magnes Res*. 17: 116–125.
43. Kwon, E. J., & Kim, Y. J. (2017). What is fetal programming? a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstetrics & Gynecology Science*, 60(6), 506. doi:10.5468/ogs.2017.6.0506.
44. Venu L, Kishore YD, Raghunath M (2005). Maternal and perinatal magnesium restriction predisposes rat pups to insulin resistance and glucose intolerance. *J. Nutr*. 135: 1353–1358. <https://doi.org/10.1093/jn/135.6.1353>
45. Schlegel RN, Spiers JG, Moritz KM, Cullen CL, Björkman ST, Paravicini TM (2017). Maternal hypomagnesemia alters hippocampal NMDAR subunit expression and programs anxiety-like behaviour in adult offspring. *Behav Brain Res*. 328: 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.04.009>
46. Takaya J (2015). Small for Gestational Age and Magnesium: Intrauterine magnesium deficiency may induce metabolic syndrome in later life. *AIMS Public Health*. 2: 793–803. <https://doi.org/10.3934/publichealth.2015.4.793>
47. Takaya J. and Kaneko K. Small for Gestational Age and Magnesium in Cord Blood Platelets: Intrauterine Magnesium Deficiency May Induce Metabolic Syndrome in Later Life. *J. Pregnancy*. 2011: 1–5. <https://doi.org/10.1155/2011/270474>
48. Takaya J., Yamato F., Higashino H., Kaneko K. "Intracellular magnesium and adipokines in umbilical cord plasma and infant birth size." *Pediatric Research*. 2007; 62 (6): 700–703.
49. Takaya J, Kaneko K (2005) Fetus and magnesium. *Clin Calcium* 15:105–110. [doi:10.1016/j.ejogrb.2012.06.020](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.06.020)
50. Hovdenak N, Haram K (2012). Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 164: 127–132. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.06.020>
51. Makrides M, Crosby DD, Shepherd E, Crowther CA (2014). Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000937.pub2>
52. Schlegel RN, Moritz KM, Paravicini TM (2016). Maternal hypomagnesemia alters renal function but does not program changes in the cardiovascular physiology of adult offspring. *J. Dev. Orig. Health. Dis*. 7: 473–480. <https://doi.org/10.1017/S2040174416000106>
53. Lai JS, Cai S, Feng L, Shek LP, Yap F, Tan KH, Chong YS, Godfrey KM, Meaney MJ, Rifkin-Graboi A, Broekman BFP, Chong MFF (2019–07–22). Associations of maternal zinc and magnesium with offspring learning abilities and cognitive development at 4 years in GUSTO. *Nutritional Neuroscience*. ScholarBank@NUS Repository. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1643624>
54. Орлова С.В., Никитина Е.А., Балашова Н.В., Исаев А.Н., Ершов А.В., Пронина О.Е., Водолазкая А.Н., Прокопенко Е.В. Оценка скрытого дефицита магния у беременных. *Медицинский совет*. 2022; 16 (5): 104–110. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-104-110>
55. Orlova S.V., Nikitina E.A., Balashova N.V., Isaev A.N., Ershov A.V., Pronina O.E., Vodolazkaya A.N., Prokopenko E.V. Assessment of hidden magnesium deficiency in pregnant women. *Medical advice*. 2022; 16 (5): 104–110. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-104-110>
56. Rosanoff A, Wolf FI. A guided tour of presentations at the XIV International Magnesium Symposium. *Magnes. Res*. 2016 Mar 1; 29 (3): 55–59. DOI: 10.1684/mrh.2016.0405
57. Walker AF, Marakis G, Christie S, Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. *Magnes Res*. 2003 Sep; 16 (3): 183–91.
58. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. *ПротоТип*. 2006. 234 с.
59. Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: basic knowledge. *ProtoTip*. 2006. 234 p.
60. Knyseva I.G., Jobava E.M., Dobrokhotova Yu.E. The role of magnesium deficiency in the pathogenesis of gestosis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013; 13 (2): 30–35.
61. Unanyan A.L., Sidorova I.S. et al. The role of magnesium in the genesis and prevention of miscarriage. *Medical advice*. 2017; 9: 76–78.
62. Young GL, Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD000121. DOI: 10.1002/14651858.CD000121
63. Dalton LM, Ni Fhloinn DM, Gaydadzhieva GT, Mazurkiewicz OM, Leeson H, Wright CP (2016). Magnesium in pregnancy. *Nutr. Rev*. 74: 549–557. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw018>

Статья поступила / Received 01.11.23
Получена после рецензирования / Revised 08.11.23
Принята в печать / Accepted 09.11.23

Сведения об авторах

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии, научный сотрудник^{1, 2}. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии¹, главный научный сотрудник². E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Батышева Татьяна Тимофеевна, д.м.н., проф., директор², глав. внештатный детский специалист-невролог ДЗМ, гл. внештатный детский специалист по медицинской реабилитации Минздрава России, зав. кафедрой неврологии, физической, реабилитационной медицины и психологии детского возраста ФНМО МИ РУДН¹, заслуженный врач РФ. E-mail: batysheva-tt@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-0928-2131

Балашова Наталья Валерьевна, к.б.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета усовершенствования врачей³, доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355-6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Алексеева Марина Валерьевна, к.м.н., зам. директора по организационно-методической работе². E-mail: marina.lal@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8448-8493

Волкова Людмила Юрьевна, ст. преподаватель⁴, к.м.н. E-mail: volkova2912@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4214-606X

Водолазкая Ангелина Николаевна, врач-эндокринолог, диетолог, руководитель направления обучения по нутрициологии⁵. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

Прокопенко Елена Валерьевна, врач-эндокринолог, диетолог, ведущий менеджер проектов медицинского департамента⁶. E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Россия

⁴ ФГБУ «НИИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ Австрийская клиника микронутриентной терапии Biogena, Москва, Россия

⁶ ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn_nutr@mail.ru.

Для цитирования: Никитина Е.А., Орлова С.В., Батышева Т.Т., Балашова Н.В., Алексеева М.В., Волкова Л.Ю., Водолазкая А.Н., Прокопенко Е.В. Фетальное программирование как тренд современной медицины: в фокусе дефицит магния. *Медицинский алфавит*. 2023; (29): 8–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-29-8-14>.

About authors

Nikitina Elena A., PhD Med, assistant professor of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹, Researcher². E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Orlova Svetlana V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹. Chief Researcher². E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Batysheva Tatyana T., DM Sci (habil.), professor, director², head, freelance pediatric specialist neurologist of the Department of Healthcare, head, freelance children's specialist in medical rehabilitation of the Ministry of Health of the Russian Federation, head, Department of Neurology, Physical, Rehabilitation Medicine and Childhood Psychology, Federal Scientific Educational Institution MI RUDN University, Honored Doctor of the Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0928-2131

Balashova Natalya V., PhD Bio Sci, assistant professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of the Faculty of Advanced Training of Doctors³, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355-6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Alekseeva Marina V., PhD Med, deputy director for Organizational and Methodological Work². ORCID: 0000-0001-8448-8493

Volkova Lyudmila Yu., PhD Med, senior teacher⁴. E-mail: volkova2912@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4214-606X

Vodolazkaya Angelina N., endocrinologist, dietitian, head of nutrition training⁵. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

Prokopenko Elena V., endocrinologist, dietitian, senior project manager of Medical Department⁶. E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirsky, Moscow, Russia

⁴ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁵ Austrian clinic of micronutrient therapy Biogena, Moscow, Russia

⁶ INVITRO Limited Liability Company, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

For citation: Nikitina E.A., Orlova S.V., Batysheva T.T., Balashova N.V., Alekseeva M.V., Volkova L. Yu., Vodolazkaya A.N., Prokopenko E.V. Fetal programming as a trend in modern medicine: Magnesium deficiency is the focus. *Medical alphabet*. 2023; (29): 8–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-29-8-14>.

