

Значение витаминно-минеральных комплексов в обеспечении нормального течения беременности и развития плода

И.В.Кузнецова¹, В.А.Коновалов^{2,3}

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России;

²ФДПО ГБОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России;

³ГБУ РО Женская консультация №1, Рязань

Резюме

Витамины и минералы абсолютно необходимы для обеспечения нормального зачатия, беременности, развития плода и ребенка, и широкое распространение микронутриентной недостаточности в современной популяции неблагоприятно отражается на состоянии здоровья матерей и детей. Дотация витаминов и минералов на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности служит важным фактором профилактики самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов, нарушений функции фетоплацентарного комплекса, пороков развития плода и рождения незрелых или маловесных детей, причем оптимальным способом введения необходимых микронутриентов признается использование витаминно-минеральных комплексов. Витаминно-минеральные комплексы имеют очевидные преимущества по сравнению с дотацией отдельных микронутриентов у беременных женщин. В обзоре освещается роль витаминов и минералов в успешном течении беременности и обосновывается их профилактическое применение.

Ключевые слова: беременность, витамины, минералы, микронутриентный дефицит, осложнения беременности, пороки развития новорожденных.

The value of vitamin and mineral complexes in the normal course of pregnancy and fetal development

I.V.Kuznetsova, V.A.Kononov

Summary

Vitamins and minerals are essential for normal conception, pregnancy, fetal and child's development. Widespread micronutrient deficiency in the modern population adversely affects the health of both mothers and children. The use of vitamins and minerals in step pregravidal preparation and during pregnancy is an important factor in the prevention of miscarriage, premature delivery, impaired function of the fetoplacental complex, fetal malformations and weight lacking infants or immature ones, and, the best way to introduce the necessary micronutrients is the use of vitamin-mineral complexes. Vitamin and mineral complexes have obvious advantages in comparison with a subsidy of some micronutrients in pregnant women. The review highlights the role of vitamins and minerals in a successful pregnancy and justified their prophylactic use.

Key words: pregnancy, vitamins, minerals, micronutrient deficiency, pregnancy complications, neonatal malformations.

Сведения об авторах

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИО женского здоровья НОК Центр женского здоровья ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ms_smiib@list.ru

Коновалов Виктор Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом акушерства и гинекологии ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ им. акад. И.П.Павлова, глав. врач ГБУ РО Женская консультация №1

Охрана здоровья беременной женщины и ее будущего ребенка является одной из приоритетных задач современной медицины, но распространенность осложненного течения беременности остается высокой, увеличивая риск неблагоприятных исходов для здоровья женщины и перинатальных потерь [1, 2]. В младенческую смертность и заболеваемость детей вносят дополнительный вклад пороки развития, которые наблюдаются у 3–5% новорожденных и занимают, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 20% в структуре заболеваемости и инвалидности, становясь не только трагедией семьи, но и значительной социальной проблемой, существенно обременяющей государство [3].

Питание является критичным фактором успешного зачатия [4], определяя на все последующие месяцы оптимальные условия для развития фетоплацентарного комплекса. Обеспечение организма матери необходимыми витаминами, витаминоподобными веществами и минералами признано важнейшим подходом, способствующим физиологическому течению беременности и нормальному развитию плода [5]. При этом реальная ситуация с обеспеченностью витаминами беременных слишком далека от идеала. Согласно исследованиям Института питания, дефицит витаминов и минералов широко распространен среди беременных во всех регионах нашей страны, наиболее часто это касается витаминов группы В, фолиевой и аскорбиновой кислоты, витаминов А, D, биотина, железа, йода, кальция, цинка, хрома, но не обходя стороной и другие микронутриенты [6, 7]. Похожие данные, несколько варьи-

рующие в зависимости от территориальной принадлежности и национальных привычек, приводят исследователи во всех частях света.

Проблемы

В последнее время на полках аптек появилось большое количество биологически активных добавок (БАД), которые рекомендуют беременным, но необходимо знать, в чем их отличие от лекарственных средств (ЛС), чтобы решить, назначать ли БАД в такой ответственный период жизни женщины, как беременность (см. таблицу).

В соответствии с действующим законодательством, БАД относятся к пищевым продуктам, а не ЛС. Целебная сила БАД явно преувеличена, не зря на их этикетке указано: «не является лекарством».

Необходимо помнить, что безопасность БАД заключается только в проверке гигиенических параметров: проверка на содержание токсических веществ, примесей, радионуклидов. Однако эффективность, безопасность и побочные действия БАД, как правило, никто не исследует. Именно поэтому в период ожидания ребенка следует усилить бдительность и не полагаться на красивую рекламу, обещающую здоровье маме и ребенку при использовании того или иного БАД.

Целесообразно рекомендовать беременным женщинам только ЛС (!) – они имеют сертификат качества, прошли отбор на стадиях доклинических и клинических исследований, безопасны и разрешены при беременности, а также обладают спектром доказанной эффективности в коррекции тех или иных состояний при беременности.

Чем же ЛС отличаются от БАД? ^{1,2}	
ЛС	БАД
Формула всегда одна и та же, строго в соответствии с документацией	Нет определенной формулы. Состав может отличаться даже в препаратах одной партии
Проходят клинические исследования на эффективность и безопасность	Не имеют доказанной эффективности, только ссылки на действие активного вещества
Тщательный контроль за качеством сырья	Сырье в основном природное и недостаточно очищенное
Тщательный постоянный контроль качества готового продукта. Контролируется каждая серия лекарственного препарата	Имеют упрощенную процедуру регистрации. Гигиенический сертификат выдается сроком на 3 года – в течение этого периода контроль качества добавок не подтверждается ни разу ²
В составе только те вспомогательные добавки, которые не препятствуют действию основного вещества	В составе могут быть добавки, примеси и прочее, не отраженные в инструкции
Многие разрешены и рекомендуются при беременности	Не рекомендуются беременным, так как не проходят жестких клинических и постклинических исследований, подтверждающих их эффективность и безопасность ¹

¹Информация о ЛС дана на основании ФЗ №61 «Об обращении лекарственных средств» от 12.03.2010 (ред. от 12.03.2014). ²Информация о БАД на основании «Положения о порядке экспертизы и гигиенической сертификации биологически активных добавок к пище» (Приложения к приказу Министерства здравоохранения РФ от 15.04.1997 №117).

Дефицит фолиевой кислоты

Одним из наиболее обсуждаемых с позиций неблагоприятных исходов для матери и новорожденного стал сегодня дефицит фолиевой кислоты и ее производных – фолатов, что неудивительно, поскольку фолаты включены в обеспечение жизненно важных функций организма, а именно репликации, репарации и эпигенетической регуляции (метилирования) ДНК. Фолаты участвуют в обмене пуринов, гомоцистеина, холина, гистидина, осуществляют синтез аминокислот, нуклеиновых кислот, пиримидинов, эссенциальных фосфолипидов, нейротрансмиттеров и клеточных рецепторов [8]. Неблагоприятные последствия, связанные с дефицитом фолатов, можно условно объединить в три группы:

- онкологический риск, связанный с недостаточностью ферментов фолатного цикла, в первую очередь дигидрофолатредуктазы (ДФР) [9];
- гипергомоцистеинемия, возникающая при генетически обусловленном снижении активности метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР);
- нарушения клеточного развития, связанные с нутриентным недостатком фолатов; эта весьма разнообразная группа нарушений включает в себя и пороки развития плода, и анемию, и расстройства психических функций, и многие другие заболевания/состояния.

Крупные исследования с участием десятков тысяч человек продемонстрировали, что люди всех возрастов и социальных слоев потребляют фолиевую кислоту меньше установленных норм. Эта ситуация усугубляется нарушением усвоения фолатов при приеме гормональных контрацептивов, гепатотоксичных антибиотиков и алкоголя [10, 11], а также физиологическими состояниями, связанными с повышенной потребностью в фолатах, например беременностью.

У взрослых лиц дефицит фолиевой кислоты наносит наибольший ущерб быстро обновляющимся клеточным популяциям, в первую очередь тканям костного мозга [12]. Поэтому следствием гиповитаминоза В₉ становится мегалобластная анемия (глубокий дефицит), железодефицитная анемия (нарушение усвоения железа при менее значимом дефиците), замедление развития лейкоцитарного ростка и обновления популяции лимфоцитов, снижающие сопротивляемость болезням и нарушающие иммунный ответ [13].

Гипергомоцистеинемия имеет самостоятельное значение в развитии осложнений беременности, зависящих от микроциркуляции, начиная с самопроизвольного выкидыша в I триместре беременности и заканчивая преэклампсией, преждевременной отслойкой плаценты и антенатальной гибелью плода [14]. Генотипы МТНFR677ТТ и 1298АС ассоциированы с повышенным риском самопроизвольного аборта: относительный риск (ОР) для 677ТТ по сравнению с СС/ТТ – 5,0, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2–20,9; ОР для 1298АС по сравнению с АА – 5,5, 95% ДИ 1,1–26,6 [15]. Нарушения фолатного обмена отражаются на здоровье детей: полиморфизм гена МТНFR у матери в 2 раза повышает риск аутизма [16], а полиморфизм гена DHFR (гомозиготный генотип DHFR19bpdel), кодирующего ДФР, – риск развития у ребенка односторонней ретинобластомы (отношение шансов – ОШ 3,78; 95% ДИ 1,89–7,55) [17].

Последствия дефицита и нарушений обмена фолатов для плода известны: это прежде всего дефекты нервной трубки (ДНТ) – анэнцефалии, мозговая грыжа, spina bifida, а также

аномалии мочеполового тракта, врожденные пороки сердца, дефекты конечностей, челюстно-лицевой области («волчья пасть») [18, 19]. Неблагоприятные исходы дефицита фолиевой кислоты во время беременности стали основой для признания создания в этот период оптимального фолатного статуса [20] как метода снижения риска ДНТ [18] и, с меньшей степенью доказательности, других аномалий развития плода. Экспериментальные исследования также свидетельствуют о свойствах фолиевой кислоты предотвращать врожденные пороки развития у мышей с моделью сахарного диабета [21]. Ряд наблюдений показал, что дополнительный прием фолиевой кислоты благоприятно влияет на течение беременности и весоростовые показатели новорожденного [22].

Важным фактором эффективности и безопасности приема фолиевой кислоты считается ее дозирование. Совместный анализ результатов дотации фолиевой кислоты, проведенный немецкими, швейцарскими и австрийскими специалистами, показал, что минимально эффективной являетсяточная доза 400 мкг [23], а верхний порог профилактической (не лечебной!) дозы не должен достигать 1000 мкг/сут. Высокие дозы витамина (от 1000 до 5000 мкг/сут) имеют такой же результат по снижению риска ДНТ на 50–80%, как и прием 400–800 мкг/сут [24]. Но избыток фолиевой кислоты может иметь негативные последствия, блокируя действие и создавая дисбаланс разных форм эндогенных фолатов, нарушая стабильность ДНК и так же приводя к нежелательным исходам, как и фолатный дефицит [20]. Таким образом, эффективной и безопасной профилактической суточной дозой фолиевой кислоты является доза в пределах 400–800 мкг; а повышение дозы до лечебного уровня 1000–5000 мг обосновано только при наличии подтвержденной генетической предрасположенности к нарушению фолатного цикла в связи с выраженной недостаточностью МТГФР.

Женщины, не принимавшие фолиевую кислоту до зачатия, попадают в зону риска развития ДНТ, поскольку формирование нервной трубки завершается к 28 дням внутриутробного развития. Даже раннее начало приема фолиевой кислоты по факту задержки менструации не позволяет надеяться при исходном дефиците фолатов на достижение их оптимального уровня в столь ограниченные сроки. Преодоление этой проблемы возможно разными способами. Например, оригинальный подход американских исследователей [25] предлагает использование 7,5 мг фолата (6L-5-МТГФ) каждые 24 ч (всего 5 доз) с последующим переходом на прием 800 мкг в течение 2 нед и дальнейшим приемом стандартных ВМК, содержащих 800 мкг фолиевой кислоты. Данный метод успешно апробировался только при подтвержденном снижении фолатов в плазме крови менее 25 нмоль/л, не имея сведений об исходном уровне фолатов, применять его не следует. И снова встает вопрос о поиске адекватной дозы в пределах профилактического диапазона. При первичном назначении витаминов беременной женщине надо помнить, что ежедневный прием 400 мкг фолиевой кислоты доводит исходно низкий уровень 5-МТГФ до оптимального значения длительно, в среднем около 14 нед, а в некоторых случаях так и не позволяет выйти на нормальную концентрацию фолата в эритроцитах крови [26]. Прием 800 мкг фолиевой кислоты восстанавливает оптимальную концентрацию 5-МТГФ в

эритроцитах в среднем за 4 нед, следовательно, такая доза гораздо более приемлема. Исследования фармакодинамики фолиевой кислоты позволили немецким и швейцарским исследователям вынести на рассмотрение медицинского сообщества вопрос о необходимости увеличения беременным женщинам профилактической дотации фолиевой кислоты до 800 мкг [26].

Фолаты активно применяются как монопрепараты и в составе витаминных комплексов в двух формах. Синтетическая фолиевая кислота, попадая в организм, подвергается серии ферментных реакций, в результате которых образуются как депо-формы, так и активные формы. Ее прием имеет прямую связь с повышением уровня фолатов в плазме крови и эритроцитах и обратную – с уровнем гомоцистеина [27]. Многочисленные исследования эффективности и безопасности были проведены именно на синтетической фолиевой кислоте, ее токсические эффекты не описаны. Еще одна форма витамина B₉ – левомефолат (левовращающий изомер 5-МТГФ, L-метилфолат) кальция обеспечивает достаточное и независимое от полиморфизма генов, кодирующих активность МТГФР, присутствие фолатов в тканях. Его преимущество состоит в возможности компенсации дефицита фолатов у женщин, имеющих полиморфизмы генов МТНFR [28]. Но представления об эффективности и безопасности левомефолата опираются на данные по фолиевой кислоте, что методически не вполне корректно. На сегодняшний день европейские эксперты рекомендуют во время беременности прием синтетической фолиевой кислоты [23], а Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США напоминает, что левомефолат кальция и фолиевая кислота не являются эквивалентными веществами, и обязывает производителей указывать, какой именно фолат содержит биодобавка или лекарственный препарат.

Метаболизм фолатов и процессы метилирования ДНК в равной степени нарушаются при дефиците каждого из участников цикла однокарбоновых кислот – витаминов B₆, B₉ или B₁₂, следовательно, уровень любого из них важен для здоровья будущей матери и нормального развития плода. Недостаток витамина B₁₂ у беременных увеличивает риск развития врожденных пороков плода, прежде всего ДНТ [29, 30], аномалий челюстно-лицевой и сердечно-сосудистой системы [31]. Дефицит B₆ во время беременности способствует развитию ДНТ [27].

Другие витамины

Наравне с перечисленными участниками фолатного цикла витамины B₁, B₂, а также многие другие витамины и минералы играют важную роль в нормальном развитии плода. Это подтверждают экспериментальные и наблюдательные исследования. У мышей низкое содержание рибофлавина в диете приводило к задержке развития эмбрионов и повышению частоты пороков сердца (дефекты межжелудочковой перегородки и снижение толщины стенок левого желудочка) [31]. Клинические исследования пищевого дефицита рибофлавина показали 3-кратное возрастание риска развития дефектов конечностей (ОШ 2,9; 95% ДИ 1,04–8,32) [32]. Формирование расщелин верхнего неба и губы в 2 раза чаще встречается при низком потреблении рибофлавина, магния, кальция, витамина B₁₂ и цинка [33]. В ходе исследования случай–контроль среди новорожденных с транспозицией магистральных артерий было выявлено, что низкое потребление фолиевой кислоты, ниацина, рибофлавина и витамина B₁₂ повышало риск порока после поправок на эффекты других питательных веществ [34]. Как дефицит, так и избыток витамина A негативно отражается на формировании сердца, особенно в раннем эмбриогенезе [35], но последствия гиповитаминоза дополняются такими исходами, как мальформация гортани, дефекты развития глаз и слепота [36], пороки легких, кишечника, мочевыделительной системы и скелета [37]. Наблюдения 22 новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей и 34 здоровых детей показали, что данный порок развития был связан со значительно сниженным уровнем ретинола (ОШ 11,1; 95% ДИ 2,54–48,66) [38].

Напротив, достаточные уровни витаминов A и E у новорожденных положительно влияли на формирование пове-

дения и когнитивное развитие детей [39]. Восполнение суточной потребности витамина A во время беременности снижало риск развития гиалиновых мембран и нарушений формирования сурфактанта легких у новорожденных [40]. Метаанализ исследований дотации витамина A или бета-каротина беременным женщинам доказал существенный положительный эффект по редукции риска рождения маловесных детей (менее 2,5 кг) у ВИЧ-инфицированных женщин (ОР 0,79; 95% ДИ 0,64–0,99) [41]. Витамины-антиоксиданты C и E снижали частоту ДНТ у детей женщин, больных сахарным диабетом [42]. В исследовании случай–контроль прием ВМК беременными женщинами полностью нивелировал риск тетрады Фалло и диспозиции крупных сосудов у детей [34]. В 8-летнем исследовании детей с краниостенозом, который характеризуется ранним закрытием черепных швов, ограничением объема черепа и его деформацией, риск этого порока развития был значительно ниже среди детей женщин с адекватным потреблением рибофлавина, витаминов B₆ и E во время беременности [43].

Витамин D – прогормон, ключевой регулятор гомеостаза кальция, является компонентом сложной функциональной системы, регулирующей кальций-фосфорно-магниевый гомеостаз и процессы ремоделирования костной ткани. Достаточные количества витамина D и кальция необходимы для предупреждения развития рахита у плода, остеопороза и остеомалации у беременной [44]. Помимо этого очевидного эффекта не менее важным представляется влияние витамина D на функции иммунной системы. У детей, испытавших внутриутробную недостаточность витамина D, повышена заболеваемость острыми вирусными инфекциями и бронхолитом, вызванным респираторным синцитиальным вирусом, наблюдается также рост риска аутоиммунных патологических процессов [45]. Высокая распространенность дефицита витамина D [44] и его негативные последствия, в том числе изучаемые в настоящее время отсроченные эффекты на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему ребенка, оправдывают необходимость дотации витамина D во время беременности [46].

Роль микронутриентов не ограничивается обеспечением развития плода. Достаточное употребление витаминов и минералов необходимо для нормального формирования и функционирования плаценты. Учитывая роль плаценты в физиологическом и патологическом течении беременности, следует оценить значение микронутриентов в предотвращении гестационных осложнений.

Развитие мощного сосудистого органа, которым является плацента, невозможно без участия фолатов, витаминов группы B, ретиноидов, токоферола, других витаминов и минералов, причем их поступление необходимо на всех сроках беременности. Об очевидной связи некоторых витаминов с беременностью свидетельствуют их названия: например, слово «токоферол» происходит от греч. τόκος – деторождение и φέρειν – принести. Действительно, наступление беременности определяется уровнем витамина E как необходимого участника защиты от окислительного стресса, риск которого значительно повышается в период от овуляции до имплантации, проходящий под знаком высокого уровня свободнорадикального окисления. Но зачатие и развитие ранней беременности невозможны при избытке свободных радикалов, элиминация которых обеспечивается активностью антиоксидантной системы [47]. В свою очередь, адекватная работа антиоксидантной системы невозможна без витаминов E и C [48], как и замыкающих ее состав цинка и селена. Именно поэтому витамин E используется в гинекологии с целью лечения угрожающего аборта [49], а устранение дефицита селена в экспериментальных исследованиях предохраняет от потери беременности [50].

Поддержание функциональной состоятельности плаценты важно не только в период ее формирования, но и на протяжении всей беременности. В эксперименте было продемонстрировано, что дотация витамина E во второй половине беременности достоверно увеличивала экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста и повышала ангиогенез в плаценте у овец [51]. Крупномасштабное эпидемиологическое исследование более 57 тыс. беремен-

ных Дании показало, что низкое потребление витаминов С и Е ассоциировано с развитием преэклампсии, а использование витаминов группы В, в том числе В₆, аскорбиновой кислоты и токоферола снижает этот риск [52]. Взаимосвязь уровня пиридоксина и риска осложнений беременности неувидительна: витамин В₆ выступает в роли кофактора фермента цистатион-β-синтазы, участвующей в обмене гомоцистеина и ликвидирующей его избыток. На функционировании плаценты также негативно сказываются недостаточные уровни витамина D [53], в свою очередь его прием снижает риск развития преэклампсии, уменьшает вероятность формирования или декомпенсации течения экстрагенитальных заболеваний у беременной женщины (ОР 0,84; 95% ДИ 0,74–0,96) [54].

Минералы

Абсолютно необходимым фактором нормального течения беременности является достаточный уровень магния [55], обеспечивающий работу нервной ткани и вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы [56]. При этом распространённость магниевого дефицита велика, и особенно в развитых странах [57]. Результатом недостаточности магния становятся нарушения сердечного ритма, патологические изменения в свертывающей системе крови, нарушения жирового и углеводного обмена, психовегетативные расстройства, снижение иммунитета, повышение риска бронхоспастических состояний, остеопороза, образования оксалатных камней в почках [58]. Во время беременности суточная потребность в магнии возрастает в 2–3 раза, что может приводить к развитию клинически выраженного дефицита макроэлемента. Среди его симптомов – слабость, повышенная утомляемость и другие проявления астении, тревожность, бессонница, ночные судороги в икроножных мышцах. Недостаток магния в организме женщины приводит к повышению тонуса миометрия, угрозе прерывания беременности, повышает риск преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода. На фоне гипомagneмии ускоряется процесс кальцификации плаценты. При дефиците магния у беременных могут развиваться нарушения метаболизма глюкозы, сосудистые расстройства, нарушения электролитного обмена [59].

Такое частое осложнение беременности, как анемия, в подавляющем большинстве случаев связано с дефицитом железа. При анемии беременных повышается риск задержки развития плода, аномальной плацентации и других осложнений. Поэтому дотация железа в дозе 60 мг, согласно рекомендациям ВОЗ, является необходимой профилактической мерой. Но профилактика и лечение анемии у беременных намного более эффективны при совместном использовании витамина А, рибофлавина, препаратов железа и фолиевой кислоты. Антианемические свойства витаминов группы В известны, однако использование ретиноидов также имеет хорошую доказательную базу. Применение витамина А или бета-каротина, по данным метаанализа, повышало уровень гемоглобина и достоверно редуцировало риск анемии (ОР 0,81; 95% ДИ 0,69–0,94) [41].

Список витаминов, макроэлементов и микроэлементов, необходимых для нормального течения беременности и развития плода, можно продолжить. Он не бесконечен, но достаточно велик, и среди современных ВМК ему в наибольшей степени отвечает препарат Витрум Пренатал Форте. Лекарственный ВМК Витрум Пренатал Форте проверен в клинических исследованиях на предмет высокой эффективности и безопасности. В его составе присутствует достаточное количество витаминов группы В, в том числе фолиевой кислоты, витаминов А, С, Е, D, йода, магния, железа, цинка, селена и др. (13 витаминов и 10 минералов), соответствующее физиологической потребности беременных женщин.

Огромная доказательная база пользы витаминов позволяет не ставить вопрос о том, назначать или не назначать женщине, планирующей и вынашивающей беременность, хорошо изученные лекарственные препараты. Это является нормой ведения пациентов во многих странах мира, в том числе обладающих развитой медицинской помощью, та-

ких как Германия, Франция, Швейцария и др. Высокая распространённость гиповитаминозов и гипозлементозов и их роль в формировании осложнений беременности и пороков развития плода диктуют необходимость назначения ВМК на этапе прегравидарной подготовки и в течение беременности всем женщинам. Лекарственные комплексы, сбалансированные по составу и проверенные в клинических исследованиях (Витрум Пренатал Форте), являются оптимальным вариантом выбора.

Литература

1. *Беременность и роды. Кохрановское руководство*. Под ред. Г.Т.Сулх. М.: Логосфера, 2010.
2. *Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины*. Под ред. В.С.Баранова. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009.
3. Yi Y, Lindemann M, Colligs A, Snowball C. Economic burden of NTDs. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 1391–400.
4. Guillet J, Moore BC. Environmental contaminants, fertility, and multioocyte follicles: a lesson from wildlife? *Semin Reprod Med* 2006; 24 (3): 134–41.
5. Torsbin IY, Gromova OA. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. *Nova Science* 2009.
6. Матальгина ОА. Питание беременных и кормящих женщин. Решенные и нерешенные проблемы. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2008; 7 (5): 23–9.
7. Хорошилов И.Е., Успенский Ю.В. Новые подходы в лечебном питании беременных и кормящих женщин. *Гинекология*. 2008; 4: 67–77.
8. Lemard L. Methyltransferases. In: Guengerich FP (ed) *Bio-transformation. Comprehensive toxicology*, 2010; 4 (Часть 21). Elsevier, Oxford, UK.
9. Wu X, Zou T, Cao N et al. Plasma homocysteine levels and genetic polymorphisms in folate metabolism are associated with breast cancer risk in chinese women. *Hered Cancer Clin Pract* 2014; 12 (1): 2.
10. Berenson AB, Rabman M. Effect of hormonal contraceptives on vitamin B₁₂ level and the association of the latter with bone mineral density. *Contraception* 2012; 86 (5): 481–7.
11. Monteiro JP, Wise C, Morine MJ et al. Methylation potential associated with diet, genotype, protein, and metabolite levels in the Delta Obesity Vitamin Study. *Genes Nutr* 2014; 9: 403–22.
12. Baumgartner MR. Vitamin-responsive disorders: cobalamin, folate, biotin, vitamins B1 and E. *Handb Clin Neurol* 2013; 113: 1799–10.
13. Abe I, Shirato Y, Hasbizume Y et al. Folate-deficiency induced cell-specific changes in the distribution of lymphocytes and granulocytes in rats. *Environ Health Prev Med* 2013; 18: 78–84.
14. Mujawar SA, Patil VW, Daver RG. Study of serum homocysteine, folic acid and vitamin B12 in patients with preeclampsia. *Indian J Clin Biochem* 2011; 26 (3): 257–60.
15. Rodriguez-Guillen MR, Torres-Sanchez L, Chen J et al. Hernandez-Valero, Lizbeth Lopez-Carrillo. Dietary consumption of B vitamins, maternal MTHFR polymorphisms and risk for spontaneous abortion. *Salud Publica Mex* 2009; 51 (1): 19–25.
16. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S et al. 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; 96 (1): 80–9.
17. Orjuela MA, Cabrera-Muñoz L, Paul L et al. Risk of retinoblastoma is associated with a maternal polymorphism in dihydrofolate reductase (DHFR) and prenatal folic acid intake. *Cancer* 2012; 118 (23): 5912–19.
18. De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Douswell T, Peña-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10: CD007950.
19. Imbard A, Benoist J-F, Blom HJ. Neural Tube Defects, Folic Acid and Methylation. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10 (9): 4352–89.
20. Mosley BS, Cleves MA, Siega-Riz AM et al. Neural tube defects and maternal folate intake among pregnancies conceived after folic acid fortification in the United States. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 9–17.
21. Oyama K. Folic acid prevents congenital malformations in the offspring of diabetic mice. *Endocr J* 2009; 56 (1): 29–37.
22. Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетруашвили НК, Сидельникова ВМ. Нутрициальный подход к профилактике избыточной массы тела новорожденных. *Гинекология*. 2010; 12 (5): 56–61.
23. Krawinkel MB, Strohm D, Weissenborn A et al. Revised D-A-CH intake recommendations for folate: how much is needed? *Eur J Clin Nutr* 2014; 68 (6): 719–23.
24. Громова ОА, Торшин ИЮ. Применение фолиевой кислоты в акушерстве и гинекологии. М.: ПЦЛ ЮНЕСКО, 2009.
25. Bailey SW, Ayling JE. Rapid folate repletion: an adjunct approach for reduction of risk for neural tube and other birth defects. *Abstr 18th World Congr Controvers Obstet Gynecol Infert* 2013; 90.

26. Brämswig S, Prinz-Langenohl R, Lamers Y et al. Supplementation with a multivitamin containing 800 microg of folic acid shortens the time to reach the preventive red blood cell folate concentration in healthy women. *Int J Vitam Nutr Res* 2009; 79 (2): 61–70.
27. Yoshino K, Nishide M, Sankai T et al. Validity of brief food frequency questionnaire for estimation of dietary intakes of folate, vitamins B₆ and B₁₂, and their associations with plasma homocysteine concentrations. *Int J Food Sci Nutr* 2010; 61 (1): 61–7.
28. Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica* 2014; 44 (5): 480–8.
29. Molloy AM, Kirke PN, Troendle JF. Maternal vitamin B₁₂ status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic acid fortification. *Pediatrics* 2009; 123 (3): 917–23.
30. Zhang T, Xin R, Gu X, Wang F. Maternal serum vitamin B₁₂, folate and homocysteine and the risk of neural tube defects in the offspring in a high-risk area of China. *Public Health Nutr* 2009; 12 (5): 680–86.
31. Chan J, Deng L, Mikael LG. Low dietary choline and low dietary riboflavin during pregnancy influence reproductive outcomes and heart development in mice. *Am J Clin Nutr* 2010; 91 (4): 1035–43.
32. Robitaille J, Carmichael SL, Shaw GM, Olney RS. Maternal nutrient intake and risks for transverse and longitudinal limb deficiencies: data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997–2003. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85 (9): 773–9.
33. Wallenstein MB, Shaw GM, Yang W, Carmichael SL. Periconceptional nutrient intakes and risks of orofacial clefts in California. *Pediatr Res* 2013; 74 (4): 457–65.
34. Shaw GM, Carmichael SL, Yang W, Lammer EJ. Periconceptional nutrient intakes and risks of conotruncal heart defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88 (3): 144–51.
35. Nakajima YI, Imanaka-Yosida K. New insights into the developmental mechanisms of coronary vessels and epicardium. *Int Rev Cell Mol Biol* 2013; 303: 263–317.
36. Hill B, Holroyd R, Sullivan M. Clinical and pathological findings associated with congenital hypovitaminosis A in extensively grazed beef cattle. *Aust Vet J* 2009; 87 (3): 94–8.
37. Clagett-Dame M, Knutson D. Vitamin A in Reproduction and Development. *Nutrients* 2011; 3 (4): 385–428.
38. Beurskens LW, Tibboel D. Retinol status of newborn infants is associated with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2010; 126 (4): 712–20.
39. Chen K, Zhang X, Wei XP. Antioxidant vitamin status during pregnancy in relation to cognitive development in the first two years of life. *Early Hum Dev* 2009; 85 (7): 421–7.
40. Askin DF, Diehl-Jones W. Pathogenesis and prevention of chronic lung disease in the neonate. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2009; 21 (1): 11–25.
41. Thorne-Lyman AL, Fawzi WW. Vitamin A and carotenoids during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26 (1): 10.1111/j.1365-3016.2012.01284.x.
42. Dbeen ST, Tay SS. Recent studies on neural tube defects in embryos of diabetic pregnancy: an overview. *Curr Med Chem* 2009; 16 (18): 2345–54.
43. Carmichael SL, Rasmussen SA, Lammer EJ et al. Craniosynostosis and nutrient intake during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88 (12): 1032–9.
44. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 202 (5): 429.
45. Houben ML, Bont L, Wilbrink B et al. Clinical prediction rule for RSV bronchiolitis in healthy newborns: Prognostic birth cohort study. *Pediatrics* 2011; 127: 35–41.
46. Hollis BW, Jobson D, Hulsey TC et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2341–57.
47. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 3: 28.
48. Hara K, Akiyama Y. Collagen-related abnormalities, reduction in bone quality, and effects of menatetrenone in rats with a congenital ascorbic acid deficiency. *J Bone Miner Metab* 2009; 27 (3): 324–32.
49. *Формулярная система. Федеральное руководство. М.: ГЭОТАР-Мед, 2010.*
50. Munoz C, Carson AF, McCoy MA et al. Effect of supplementation with barium selenate on the fertility, prolificacy and lambing performance of hill sheep. *Vet Rec* 2009; 164 (9): 265–71.
51. Kasimanickam RK, Kasimanickam VR, Rodriguez JS et al. Tocopherol induced angiogenesis in placental vascular network in late pregnant ewes. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 86.
52. Klemmensen A, Tabor A, Osterdal ML. Intake of vitamin C and E in pregnancy and risk of pre-eclampsia: prospective study among 57346 women. *BJOG* 2009; 116 (7): 964–74.
53. Saffery R, Ellis J, Morley R. A convergent model for placental dysfunction encompassing combined sub-optimal one-carbon donor and vitamin D bioavailability. *Med Hypotheses* 2009; 73 (6): 1023–8.
54. Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A et al. Vitamin D and Its Role During Pregnancy in Attaining Optimal Health of Mother and Fetus. *Nutrients* 2012; 4 (3): 208–230.
55. James MF. Magnesium in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynec* 2010; 24 (3): 327–37.
56. Стуров НВ. Некоторые аспекты применения пероральных препаратов магния. *Трудный пациент.* 2012; 7: 28–31.
57. Недогадова С.В. Роль препаратов магния в ведении пациентов терапевтического профиля. *Лечащий врач.* 2009; 6: 16–9.
58. Буданова МВ, Асланова ПА, Буданов П.В. Клинические проявления и эффекты коррекции дефицита магния у детей. *Трудный пациент.* 2009; 1–2: 17–22.
59. Шмаков Р.Г. Применение магния в акушерстве. *Лечащий врач.* 2010; 11: 15–20.

* —————