

Роль детоксикационной терапии в профилактике задержки роста плода

Н.В.Долгушина^{✉1}, Е.В.Казанцева², П.П.Терешков², Л.В.Пивоварова³

¹ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

²ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России. 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а;

³ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Забайкальском крае. 672000, Россия, Чита, ул. Ленинградская, д. 70

Целью исследования явилось изучение эффективности детоксикационной терапии (ДТ) омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами и продуктом на основе пчелиной пыльцы (апифитохол) в профилактике задержки роста плода (ЗРП).

В I триместре беременности 140 беременных женщин были рандомизированы на 3 группы в зависимости от назначения ДТ во время беременности: 1-я группа – пациентки, получавшие препарат омега-3-полиненасыщенных жирных кислот; 2-я группа – женщины, получавшие апифитохол; 3-я группа – пациентки, не получавшие ДТ во время беременности. Всем пациенткам производился забор суточной мочи на определение уровня свинца и кадмия, сыворотки крови на определение бенз(а)пирена, формальдегида и стирола в начале беременности и в первые сутки после родов.

У пациенток, получавших ДТ, отмечалось значимое снижение содержания тяжелых металлов в моче и органических соединений в сыворотке крови после родов по сравнению с началом беременности. ЗРП отмечалась в 2 раза чаще, а средняя масса тела новорожденных была значимо ниже у пациенток, не получавших ДТ во время беременности ($p=0,0022$).

Полученные данные позволяют предположить, что назначение во время беременности ДТ препятствует рождению детей с низкой массой тела и может быть рекомендовано для профилактики ЗРП в условиях экологического неблагополучия.

Ключевые слова: задержка роста плода, кадмий, свинец, бенз(а)пирен, стирол, формальдегид, детоксикация.

[✉]n_dolgushina@oparina4.ru

Для цитирования: Долгушина Н.В., Казанцева Е.В., Терешков П.П., Пивоварова Л.В. Роль детоксикационной терапии в профилактике задержки роста плода. Гинекология. 2016; 18 (2): 19–23.

The role of detoxification therapy in fetal growth restriction prevention

N.V.Dolgushina^{✉1}, E.V.Kazantseva², P.P.Tereshkov², L.V.Pivovarova³

¹V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4;

²Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 672000, Russian Federation, Chita, ul. Gor'kogo, d. 39a;

³Center for Hygiene and Epidemiology in Trans-Baikal Krai. 672000, Russian Federation, Chita, ul. Leningradskaiia, d. 70

The objective of the study was to evaluate the efficacy of detoxification therapy omega-3-polyunsaturated fatty acids and flower pollen (apifitohol) in fetal growth restriction prevention (FGR).

In the 1st trimester of pregnancy 140 pregnant women were randomized to receive omega-3-PUFA (group 1), apifitohol (group 2) or no treatment group (group 3). In the beginning of the pregnancy and 1st day after labor all patients passed daily urine Pb/Cd test, and benz(a)pyrene/styrene/formaldehyde blood serum test.

The patients of the 1st and 2nd group had much lower level of heavy metals in daily urine and organic pollutants in blood serum after labor compared with the onset of pregnancy. FGR was twice more often, and newborn weight was significantly lower in women of no treatment group ($p=0,0022$).

Detoxification therapy during the pregnancy can prevent FGR and can be recommended in the condition of environmental pollution.

Key words: fetal growth restriction, cadmium, lead, benz(a)pyrene, styrene, formaldehyde, detoxification.

[✉]n_dolgushina@oparina4.ru

For citation: Dolgushina N.V., Kazantseva E.V., Tereshkov P.P., Pivovarova L.V. The role of detoxification therapy in fetal growth restriction prevention. Gynecology. 2016; 18 (2): 19–23.

Актуальность

Не менее 1/3 заболеваний в популяции определяется неблагоприятными воздействиями факторов окружающей среды [1–3]. Беременные женщины наиболее подвержены влиянию различных антропогенных химических веществ (АХВ), так как у них более интенсивный воздухообмен, снижены детоксикационные способности и активность ферментативных систем, а также скорость метаболизма АХВ, и как следствие – возникает повышение чувствительности к их токсическому воздействию [4, 5]. Беременность является одним из «критических окон восприимчивости», т.е. периодом, когда воздействие загрязнителей окружающей среды может вмешиваться в физиологию клеток, тканей и органов [6]. Воздействие АХВ на эмбрион/плод зависит от их кумулятивных свойств, периода полувыведения из организма, способности проникать через плаценту и оказывать эмбрио-/фетотоксический эффект.

Утрата способности отдельных метаболических звеньев организма матери к детоксикации свободных радикалов приводит к дефициту собственных антиоксидантных систем. Усиление процессов перекисного окисления липидов на фоне снижения антиоксидантной активности является одной из важных причин повреждения клеточных мембран плаценты и нарушения их проницаемости [7–9]. Таким образом, отрицательное влияние АХВ на организм беременной женщины может проявляться в развитии пла-

центарных нарушений и как следствие – задержки роста плода (ЗРП), преждевременных родов (ПР), преэклампсии и других осложнений беременности [5, 6, 9].

Необходимость медикаментозной детоксикационной коррекции у беременных обусловлена невозможностью проведения алиментарной коррекции, поскольку поступающее с пищей количество витаминов-антиоксидантов недостаточно для обеспечения эффективной антиоксидантной защиты организма беременной женщины [10, 11]. Однако при проведении медикаментозной коррекции плацентарной недостаточности появляется дополнительная нагрузка по метаболизму и экскреции лекарств, что обуславливает нарастание интоксикации, гипоксии плода, нарушение темпов его развития с формированием различных фетопатий [12–14].

В этой связи становится актуальным применение антиоксидантов природного происхождения с целью профилактики ЗРП и других осложнений беременности в условиях экологического неблагополучия. Используемые средства натуральной медицины метаболизируются физиологическим путем без дополнительного образования шлаков и лишены указанных побочных эффектов [10, 12, 15].

Применение рыбьего жира при беременности является предметом исследований в качестве потенциальной стратегии предотвращения ПР и профилактики преэклампсии, а также увеличения массы тела при рождении [16–18]. От-

мечено, что в общинах с высоким уровнем употребления в пищу рыбы наблюдается более высокая масса тела при рождении и более длительный срок внутриутробного развития [19–21]. Рыба – важный источник омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), которые относятся к эссенциальным (незаменимым) жирным кислотам. Лекарственные препараты омега-3-ПНЖК производятся из натурального сырья, характеризуются физиологичностью действия, хорошей переносимостью и высокой безопасностью (отсутствие тератогенного и эмбриотоксического действия). Большинство препаратов омега-3 представляют собой комбинацию следующих ПНЖК: эйкозапентаеновой кислоты, докозагексаеновой кислоты и витамина Е. Они обладают антиоксидантным, противовоспалительным действием, способствуют нормализации содержания липопротеидов низкой плотности и липопротеидов очень низкой плотности, изменению жидкостных свойств мембран клеток и повышению функциональной активности мембранных рецепторов, что способствует улучшению липидно-клеточного взаимодействия липопротеидов с ферментами, улучшению метаболизма липопротеидов. Витамин Е обладает антиоксидантной активностью, участвует в тканевом дыхании и других важнейших процессах тканевого метаболизма, защищает клетки и ткани от повреждающего действия избыточного количества свободных радикалов и перекисных продуктов.

Среди множества биологически активных веществ, которые в минимальных количествах могут нормализовать жизненные функции человеческого организма, наиболее значимы биологически активные продукты пчеловодства: мед, пыльца, перга, прополис, маточное молочко, воск, пчелиный яд и др.

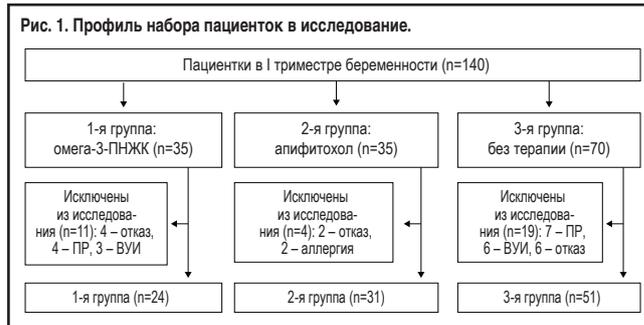
Сегодня продукты пчеловодства заняли прочное место в медицинской промышленности, косметологии, диетологии. Известны сотни препаратов и лекарственных форм, содержащих их в своем составе [25]. Биологически активная добавка апифитохол имеет в своем составе пыльцу цветочную (обножку), растительный лецитин (фосфолипиды), мед, сухие растительные экстракты цветков бессмертника песчаного, плодов шиповника и расторопши пятнистой. Белковый комплекс пыльцы состоит из 20 аминокислот, 10 из которых незаменимые. Цветочная пыльца включает в себя богатый набор биологически активных веществ, которые выводят из организма яды и соли тяжелых металлов, оказывают радиопротекторный эффект. Присутствующий в пыльце рутин укрепляет стенки капилляров, тем самым улучшая сердечную деятельность. В цветочной пыльце также найден ряд ферментов (биологических катализаторов), играющих важную роль в процессах обмена веществ [26, 27].

Целью исследования явилось изучение эффективности детоксикационной терапии (ДТ) омега-3-ПНЖК и пыльцой цветочной (апифитохол) в профилактике ЗРП.

Материалы и методы

В рандомизированное контролируемое исследование были включены 140 беременных женщин в I триместре беременности. Пациентки были рандомизированы на 3 группы: 1-я – женщины, получавшие препарат омега-3-ПНЖК, 2-я – беременные, получавшие апифитохол, 3-я – пациентки, не получавшие ДТ во время беременности. Рандомизация проводилась методом блоков в соотношении 1:1:2. Омега-3-ПНЖК и апифитохол назначались пациенткам курсами по 1 мес с момента включения в исследование в 6–12 нед гестации, 18–24 нед гестации и 30–36 нед гестации. Омега-3-ПНЖК назначался в виде препарата Витрум® кардио Омега-3 по 1 капсуле 2 раза в сутки, апифитохол – в дозе 1 чайная ложка 3 раза в сутки.

Критериями включения были возраст от 20 до 40 лет, проживание в Чите или Читинской области не менее 5 лет и отсутствие противопоказаний для назначения ДТ. Женщины с пороками развития плода, многоплодием, сахарным диабетом и тяжелой соматической патологией не включались в исследование. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. Пациентки с ПР, внутриутробной инфекцией (ВУИ), разви-



тием побочных эффектов на прием назначаемых препаратов или отказавшиеся принимать их были исключены из исследования. Таким образом, всего в исследовании участвовали 106 пациенток: 24 женщины из 1-й группы, 31 – из 2-й и 51 – из 3-й (рис. 1).

ЗРП диагностировалась при наличии малой массы тела новорожденного для соответствующего гестационного возраста, т.е. если масса тела при рождении была ниже 10-го перцентиля распределения массы для данного гестационного возраста (Международная классификация болезней 10-го пересмотра, R05.0). Гестационный возраст рассчитывался путем вычитания даты первого дня последней менструации из даты родов. Масса тела новорожденных замерялась при помощи электронных весов с точностью 10 г.

Производилось анкетирование пациенток с уточнением демографических, клиничко-анамнестических и наследственных факторов риска развития ЗРП. В качестве возможных факторов риска малой массы тела новорожденных рассматривались возраст, уровень образования, курение во время беременности, гинекологические и соматические заболевания, осложнения и заболевания во время настоящей беременности.

При обращении пациенток в I триместре беременности производился забор суточной мочи на определение уровня свинца (Pb) и кадмия (Cd), сыворотки крови на определение бенз(а)пирена, формальдегида и стирола. В первые сутки после родов производился забор суточной мочи матерей и их новорожденных на определение Pb и Cd, сыворотки крови – на определение бенз(а)пирена, формальдегида и стирола.

Исследование Pb и Cd в моче производилось методом атомной абсорбционной спектрометрии [28, 29]. Пределом обнаружения Pb была концентрация 0,0012 мг/л, Cd – 0,0004 мг/л. Содержание бенз(а)пирена и формальдегида определяли с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии на высокоэффективном жидкостном хроматографе LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония) [29, 30]. Определение содержания стирола проводили методом газовой хроматографии с предварительной экстракцией пентаном с помощью газового хроматографа «Кристалл-2000м» с пламенно-ионизационным детектором (Хроматэк, Россия) [29, 31].

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 10 (США). Статистический анализ проводился с применением χ^2 -теста для сравнения частотных показателей, t-теста или теста Манна–Уитни для сравнения непрерывных величин в двух группах, ANOVA или теста Краскела–Уоллиса для сравнения непрерывных величин в трех группах в зависимости от нормальности распределения данных. Для учета конфаундеров был проведен многофакторный регрессионный анализ (линейная регрессия). Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического корреляционного критерия Спирмена. Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты

Вследствие большого числа утерянных данных (24%) пациентки в группах наблюдения различались по ряду клиничко-лабораторных характеристик. Женщины 2-й группы были старше, имели большее число беременностей и родов

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики пациенток до назначения ДТ

Характеристики	1-я группа (омега-3-ПНЖК), n=24	2-я группа (апифитохол), n=31	3-я группа (контроль), n=51	p-уровень*
Возраст, лет*	26,3±3,3	28,9±3,6	26,9±3,5	0,0129
Индекс массы тела*	24,7±2,4	24,0±1,6	24,7±2,6	0,4009
Число беременностей в анамнезе**	1,0 (0,0–1,0)	2,0 (1,0–2,0)	1,0 (0,0–1,0)	<0,0001
Число родов в анамнезе**	0,0 (0,0–1,0)	1,0 (1,0–2,0)	1,0 (0,0–1,0)	<0,0001
Курение, %***	11 (45,8%)	7 (22,6%)	9 (17,6%)	0,0207
Pb, мг/л*	0,0302±0,0457	0,0269±0,0438	0,0266±0,0432	0,9791
Cd, мг/л*	0,0026±0,0023	0,0021±0,0021	0,0023±0,0023	0,9609
Бенз(а)пирен, нг/мл*	0,9633±0,1399	0,8748±0,1763	0,9000±0,1925	0,2121
Стирол, нг/л*	88,26±2,66	77,43±11,19	81,51±10,18	0,0011
Формальдегид, мкг/мл*	1,81±0,07	1,58±0,19	1,68±0,21	0,0002

*Данные представлены как средние ± стандартное отклонение, ANOVA; **данные представлены как медианы с интерквартильным размахом, тест Краскела–Уоллиса; ***данные представлены как %, χ^2 -тест.

Таблица 2. Концентрация АХВ в группах женщин до и после назначения ДТ

Виды АХВ/группы	I триместр беременности	После родов	p-уровень
1-я группа (омега-3-ПНЖК), n=24			
Pb, мг/л	0,0302±0,0457	0,0012±0,0006	0,0032
Cd, мг/л	0,0026±0,0023	0,0005±0,0001	<0,0001
Бенз(а)пирен, нг/мл	0,9633±0,1399	0,7945±0,1698	0,0004
Стирол, нг/л	88,26±2,66	73,07±9,93	<0,0001
Формальдегид, мкг/мл	1,81±0,07	1,47±0,13	<0,0001
2-я группа (апифитохол), n=31			
Pb, мг/л	0,0269±0,0438	0,0021±0,0002	0,0024
Cd, мг/л	0,0021±0,0021	0,0022±0,0016	0,8784
Бенз(а)пирен, нг/мл	0,8748±0,1763	0,7706±0,1979	0,0325
Стирол, нг/л	77,43±11,19	70,97±8,34	0,0126
Формальдегид, мкг/мл	1,58±0,19	1,48±0,14	0,0197
3-я группа (контроль), n=51			
Pb, мг/л	0,0266±0,0432	0,0266±0,0433	0,9989
Cd, мг/л	0,0023±0,0023	0,0022±0,0022	0,8571
Бенз(а)пирен, нг/мл	0,9000±0,1925	0,9139±0,1720	0,7009
Стирол, нг/л	81,51±10,18	81,68±10,33	0,9345
Формальдегид, мкг/мл	1,68±0,21	1,67±0,19	0,8595

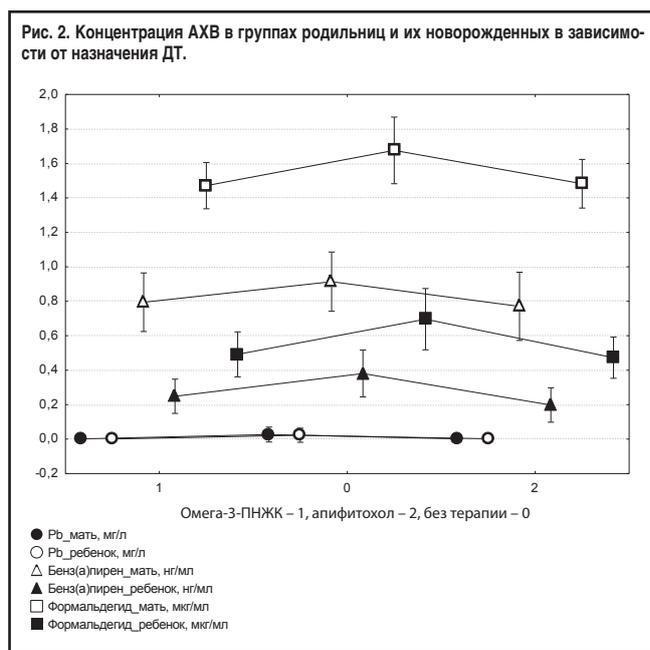
Примечание. Данные представлены как средние ± стандартное отклонение; t-тест для сравнения результатов в двух группах.

в анамнезе. Больше число курящих пациенток отмечалось в 1-й группе. При этом беременные не отличались между собой по гинекологической и соматической заболеваемости. При оценке уровня АХВ на ранних сроках беременности было выявлено, что уровень стирола и формальдегида значительно выше у пациенток 1-й группы, что не было отмечено для Pb, Cd и бенз(а)пирена (табл. 1).

Течение беременности было физиологическим у большинства женщин, включенных в исследование. Беременность осложнилась развитием угрозы самопроизвольного выкидыша у 3 (2,8%) женщин, рвоты беременных у 8 (7,5%) женщин, ОРВИ у 11 (10,4%) женщин, умеренной поздней преэклампсии (ПЭ) у 13 (12,3%) женщин. При этом не было отмечено различия между группами в риске развития данных осложнений.

При сравнении уровня АХВ у пациенток в группах в начале беременности и после родов было отмечено, что у пациенток, получавших ДТ, отмечалось значимое снижение тяжелых металлов в моче и органических соединений в сыворотке крови (табл. 2).

При сравнении уровня АХВ в группах рожениц и их новорожденных было выявлено, что концентрация всех изучаемых АХВ была ниже при приеме омега-3-ПНЖК по сравнению с группой не получавших ДТ во время беременности. При приеме апифитохола концентрация всех АХВ, за исключением Cd, была ниже по сравнению с группой не получавших ДТ во время беременности. При этом концентрация тяжелых металлов была значимо ниже у рожениц и их новорожденных при приеме омега-3-ПНЖК (рис. 2).



Всего в группах наблюдения родились 106 доношенных детей. Роды путем операции кесарева сечения были произведены у 12 (11,3%) пациенток. ЗРП была диагностиро-

Таблица 3. Исходы беременности в группах сравнения

Характеристики	1-я группа (омега-3-ПНЖК), n=24	2-я группа (апифитохол), n=31	3-я группа (контроль), n=51	p-уровень*
ЗРП, %**	2 (8,3%)	3 (9,6%)	10 (19,6%)	0,2968
Презклампсия, %**	2 (8,3%)	2 (6,4%)	9 (17,6%)	0,2603
Срок родов, нед*	39,4±0,8	39,2±0,8	39,5±0,7	0,4236
Кесарево сечение, %**	2 (8,3%)	4 (12,9%)	6 (11,7%)	0,8604
Масса новорожденных, г*	3142,1±321,7	3191,3±375,1	2901,1±419,6	0,0022
Рост новорожденных, см*	50,9±1,4	51,2±1,5	50,5±1,5	0,7329
Апгар, 1 мин***	9,0 (9,0–10,0)	10,0 (9,0–10,0)	9,0 (8,0–9,0)	0,0001
Апгар, 5 мин***	10,0 (10,0–10,0)	10,0 (10,0–10,0)	9,0 (9,0–10,0)	0,0009
Выписка из стационара, сут***	4,0 (3,0–4,0)	4,0 (3,0–4,0)	4,0 (3,0–5,0)	0,4368

*Данные представлены как средние ± стандартное отклонение, ANOVA; **данные представлены как %, χ^2 -тест; ***данные представлены как медианы с интерквартильным размахом, тест Краскела–Уоллиса.

Таблица 4. Корреляционный анализ зависимости массы тела при рождении от содержания АХВ в пуповинной крови и моче новорожденных

Масса тела	Pb, мг/л	Cd, мг/л	Бенз(а)пирен, нг/мл	Стирол, нг/л	Формальдегид, мкг/мл
r	-0,1544	-0,0533	-0,2624	-0,1921	-0,3035
p-уровень	0,1140	0,5880	0,0070	0,0490	0,0020

вана в 2 раза чаще у пациенток, не получавших ДТ во время беременности: у 2 (8,3%) женщин 1-й группы, 3 (9,6%) – 2-й, 10 (19,6%) – 3-й группы ($p=0,2968$). При этом средняя масса тела при рождении была значимо ниже в 3-й группе пациенток ($p=0,0022$). Оценка новорожденных по шкале Апгар была также значимо ниже в данной группе (табл. 3).

При проведении корреляционного анализа была выявлена слабая значимая отрицательная корреляционная связь между массой тела при рождении и уровнем органических соединений – бенз(а)пирена, стирола и формальдегида (табл. 4).

Регрессионный скорректированный анализ с учетом концентрации бенз(а)пирена, формальдегида, стирола, возраста и паритета пациенток выявил, что масса тела при рождении значимо снижалась лишь при отсутствии приема ДТ ($F=9,23$; $p=0,0030$). Остальные факторы не оказывали значимого влияния на массу тела при рождении.

Обсуждение

Малая масса тела детей при рождении является важной медицинской проблемой во всем мире. Это состояние связано с высоким уровнем неонатальной и младенческой заболеваемости и смертности, а также с повышенным риском заболеваемости во взрослом возрасте, в частности сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением (теория Баркера). Одной из причин развития малой массы тела новорожденных может быть экспозиция во время беременности к различным АХВ, в частности к тяжелым металлам и органическим соединениям. В своих предыдущих работах мы показали, что у женщин, родивших детей с низкой массой тела в соответствии с их гестационным возрастом, концентрация в моче новорожденных Pb и Cd была значительно выше, чем у детей с нормальной массой тела [32, 33]. Такая же связь прослеживалась между концентрацией Pb в моче пациенток и массой тела новорожденных. Аналогичные результаты мы получили при исследовании органических веществ – бенз(а)пирена, формальдегида, стирола – в крови матери и пуповинной крови [34, 35].

Результаты данного исследования показывают, что у пациенток 1-й группы на ранних сроках беременности были выявлены более высокие по сравнению с другими группами уровни стирола и формальдегида, что может быть связано с большим числом курящих женщин и пассивных курильщиц. Полициклические ароматические углеводороды, к которым относятся стирол и формальдегид, входят в первую десятку особо опасных веществ-составляющих табачного дыма [25, 36]. Уровень бенз(а)пирена не был повышен в этой группе, так как он является высоко летучим соединением и способен быстро распадаться на метаболиты [25, 30].

При назначении ДТ омега-3-ПНЖК в этой группе женщин наблюдалось значимое снижение содержания всех АХВ к моменту родов. Масса тела детей в этой группе была

значимо выше, чем масса тела детей, матери которых не получали ДТ. Ни в одном случае при приеме ДТ не были рождены дети с ЗРП. Это связано с синтезом из омега-3-ПНЖК тканевых гормонов – эйкозаноидов, которые регулируют местные клеточные и тканевые функции, формируют адекватную ответную реакцию клеток организма на действие внешних патогенных факторов, регулируют липидный обмен, предупреждают развитие воспаления, образование тромбов в плаценте и т.д. Витамин Е, входящий в состав препарата, защищает клетки и ткани от повреждающего действия избыточного количества свободных радикалов и перекисных продуктов, препятствуя их накоплению [25, 38].

В группе пациенток, получавших в виде ДТ апифитохол, также были выявлены снижение концентрации всех АХВ, за исключением Cd, к моменту родов и большая масса тела новорожденных по сравнению с группой контроля. Но при этом показатели АХВ были выше, чем у женщин, принимавших омега-3-ПНЖК. Следует отметить, что апифитохол представляет собой мягкое драже, которое необходимо длительно разжевывать, что определяет невозможность точного суточного дозирования и, скорее всего, снижает биодоступность.

Полученные данные позволяют предположить, что назначение во время беременности ДТ препятствует рождению детей с низкой массой тела и может быть рекомендовано для профилактики ЗРП в условиях экологического неблагополучия.

Литература/References

1. Комаров Г.А. Системный кризис здоровья населения и здравоохранения в России. Стандарты и качество. 2009; 4: 56–60. / Komarov G.A. *Sistemnyi krizis zdorov'ia naseleniia i zdравоookbranieniia v Rossii. Standarty i kachestvo*. 2009; 4: 56–60. [in Russian]
2. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Department of Health and Human Services, 2009. <http://www.cdc.gov/exposurereport>
3. Olden K, White SL. Health-related disparities: influence of environmental factors. *Med Clin North Am* 2005; 89 (4): 721–38.
4. Романов В.И., Романова Р.Л. Выбросы вредных веществ и их опасности для живых организмов. М.: Физматкнига, 2009. / Romanov V.I., Romanova R.L. *Vybrosty vrednykh veshchestv i ikh opasnosti dlia zhyvykh organizmov*. М.: Физматкнига, 2009. [in Russian]
5. Панов В.И., Сараева Н.М., Суханов А.А. Влияние экологически неблагоприятной среды на интеллектуальное развитие детей. М.: URSS, 2007. / Panov V.I., Saraeva N.M., Sukhanov A.A. *Vliianie ekologicheskoi neblagopriiatnoi sredy na intellektual'noe razvitiie detei*. М.: URSS, 2007. [in Russian]
6. ВОЗ. Европейское региональное бюро. Показатели на основе биомониторинга экспозиции к химическим загрязнителям. Отчет о совещании. Катания, Италия, 19–20 апреля 2012 г. / VOZ. *Evropeiskoe regional'noe biuro. Pokazateli na osnove biomonitoringa ekspozitsii k khimicheskim zagriazniteliyam*. Otchet o soveshchani. Kataniia, Italiia, 19–20 apreliia 2012 g. [in Russian]

7. Аккер АВ, Варшавский БЯ, Ельчанинова СА. Показатели оксидантного и антиоксидантного статуса у беременных с гестозом. *Акуш. и гинекол.* 2000; 4: 17–20. / Akker AV, Varshavskii BYa, El'chaninova SA. Pokazateli oksidantnogo i antioksidantnogo statusa u beremennykh s gestozom. *Akush. i ginekol.* 2000; 4: 17–20 [in Russian]
8. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006; с. 556. / Men'shchikova EB, Lankin VZ, Zenkov NK, i dr. Okislitel'nyi stress. Prooksidanty i antioksidanty. M.: Slovo, 2006; s. 556. [in Russian]
9. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010. doi:10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016.
10. Шалина Р.И., Канзанетов М.Р. Антиоксиданты и их роль в акушерской практике. *Гинекология.* 2013; 15 (5): 3–7. / Sbalina RI, Kanzarpetov MR. Antioksidanty i ikh rol' v akusherskoi praktike. *Ginekologiya.* 2013; 15 (5): 3–7. [in Russian]
11. Auten RL, Davis JM. Oxygen toxicity and reactive oxygen species: the devil is in the details. *Pediatr Res* 2009; 66: 121e7.
12. Грищенко О.В., Лахню И.В., Зеленин Ю.В. Проблема современной фармакотерапии фетоплацентарной недостаточности. *Провизор.* 2001; 2: 34. / Grishchenko OV, Lakhno IV, Zelenin Yu.V. Problema sovremennoi farmakoterapii fetoplatsentarnoi nedostatochnosti. *Provizor.* 2001; 2: 34. [in Russian]
13. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Медиаборо Статус презенс, 2011. / Radzinskiy VE. Akusherskaia agressiia. M.: Mediaburo Status prezens, 2011. [in Russian]
14. Поляничкова О.Л. Клинико-биохимические критерии диагностики задержки развития плода. *Акуш. и гинекол.* 2009; 2: 34–6. / Polianchikova OL. Kliniko-biokhimicheskie kriterii diagnostiki zaderzhki razvitiia ploda. *Akush. i ginekol.* 2009; 2: 34–6. [in Russian]
15. Ильенко Л.И., Бахмутова Л.А., Гужвина Е.Н. Применение препаратов природного происхождения в перинатологии. *Педиатрия.* 2009; 88 (5): 90–7. / Ilenko LI, Bakhmutova LA, Guzhvina EN. Primenenie preparatov prirodnoho proiskhozhdeniia v perinatologii. *Pediatriia.* 2009; 88 (5): 90–7. [in Russian]
16. Olafsdottir AS et al. Relationship between dietary intake of cod liver oil in early pregnancy and birthweight. *Brit J Obstet Gynaecol* 2005; 112: 424–9.
17. Ramakrishnan U et al. Effects of docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy on gestational age and size at birth: randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Mexico. *Food Nutr Bulletin* 2010; 31: S108–S116.
18. Petridou E et al. Diet during pregnancy and the risk of cerebral palsy. *Brit J Nutr* 1998; 79: 407–12.
19. Borja-Hart NL, Marino J. Role of omega-3 fatty acids for prevention or treatment of perinatal depression. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 210–6.
20. Olsen SF, Joensen HD. High liveborn birth weights in the Faroes: a comparison between birth weights in the Faroes and in Denmark. *J Epidemiol Community Health* 1985; 39: 27–32.
21. Olsen SF, Hansen HS. Marine fat, birthweight, and gestational age: a case report. *Agents Actions* 1987; 22: 373–4.
22. Nutrition in pregnancy: Scientific Advisory Committee Opinion Paper 18. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2010.
23. Buck GM et al. Maternal fish consumption and infant birth size and gestation: New York State angler cohort study. *Environmental Health* 2003; 2: 7–16.
24. Rawn DFK et al. Persistent organic pollutants in fish oil supplements on the Canadian market: polychlorinated biphenyls and organochlorine insecticides. *J Food Sci* 2008; 74: T14–T19.
25. Сельцовский А.П., Лазебник Л.Б., Касьяненко В.И. и др. Лечение медом, другими продуктами пчеловодства и лекарственными травами. М.: Анахарсис, 2007. / Sel'tsovskii AP, Lazebnik LB, Kas'ianenko VI, i dr. Lechenie medom, drugimi produktami pchelovodstva i lekarstvennymi travami. M.: Anakhsarsis, 2007. [in Russian]
26. Paul IM, Beiler J, McMonagle A. Effect of honey, dextrometorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep for coughing children and their parents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161 (12): 1140–6.
27. Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K, Beasley R. Honey in the treatment of burns: a systematic review and meta-analysis of its efficacy. *Medical Research Institute of New Zealand (MRINZ), Wellington* 6143, New Zealand. *N Z Med J* 2009; 122 (1295): 47–60.
28. Онищенко Г.Г. Контроль содержания химических соединений и элементов в биологических средах: руководство. Пермь: Книжный формат, 2011. / Onishchenko GG. Kontrol' sodержaniia khimicheskikh soedinenii i elementov v biologicheskikh sredakh: rukovodstvo. Perm': Knizhnyi format, 2011. [in Russian]
29. Определение химических соединений в биологических средах. Методические указания. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. / Opredelenie khimicheskikh soedinenii v biologicheskikh sredakh. Metodicheskie ukazaniia. M.: Federal'nyi tsentr gossanepidnadzora Minzdrava Rossii, 2004. [in Russian]
30. Van Schooten FJ et al. Determination of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAH) and Their Metabolites in Blood, Feces, and Urine of Rats Orally Exposed to PAH Contaminated Soils. *Arch Environ Contam Toxicol* 1997; 33: 317–22.
31. Tornero-Velez R et al. Determination of styrene and styrene-7,8-oxide in human blood by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B* 2001; 757: 59–68.
32. Казанцева Е.В., Долгушина Н.В. Роль кадмия и свинца в развитии внутриутробной задержки роста плода. *Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и Дитя».* М., 2013; с. 115–6. / Kazantseva EV, Dolgushina NV. Rol' kadmia i svintsa v razvitiu vnutriutrobnoi zaderzhki rosta ploda. *Materialy XIV Vserossiiskogo nauchnogo foruma «Mat' i Ditiia».* M., 2013; s. 115–6. [in Russian]
33. Казанцева Е.В., Долгушина Н.В., Донников А.Е. и др. Малая масса тела новорожденных: сочетанное влияние полиморфизмов генов глутатион-S-трансферазы и пренатальной экспозиции к кадмию и свинцу. *Акуш. и гинекол.* 2014; 10: 72–80. / Kazantseva EV, Dolgushina NV, Donnikov AE, i dr. Malaiia massa tela novorozhdennykh: sobetannoe vliianie polimorfizmov genov glutation-S-transferazy i prenatal'noi ekspozitsii k kadmiiu i svintsu. *Akush. i ginekol.* 2014; 10: 72–80. [in Russian]
34. Казанцева Е.В., Долгушина Н.В., Донников А.Е. и др. Влияние пренатальной экспозиции бензаперена, стирола и формальдегида на массу тела при рождении в зависимости от полиморфизма генов системы детоксикации. *Акуш. и гинекол.* 2015; 8: 56–64. / Kazantseva EV, Dolgushina NV, Donnikov AE, i dr. Vliianie prenatal'noi ekspozitsii benzaperena, stirola i formal'degida na massu tela pri rozhdenii v zavisimosti ot polimorfizma genov sistemy detoksikatsii. *Akush. i ginekol.* 2015; 8: 56–64. [in Russian]
35. Казанцева Е.В., Терешков П.П., Мочалова М.Н. Уровень пренатальной экспозиции к некоторым особо опасным органическим соединениям (бенз(а)пирену, стиролу и формальдегиду) у беременных с синдромом задержки роста плода. *ЭНИ Забайкальский мед. вестн.* 2015; 1: 105–9. / Kazantseva EV, Tereshkov PP, Mochalova MN. Uroven' prenatal'noi ekspozitsii k nekotorym osobo opasnym organicheskim soedineniiam (benz(a)pirenu, stirolu i formal'degidu) u beremennykh s sindromom zaderzhki rosta ploda. *ENI Zabaikal'skii med. vestn.* 2015; 1: 105–9. [in Russian]
36. Комиссия Общественной палаты Российской Федерации по социальной и демографической политике, Общественный совет Центрального федерального округа. Доклад: «Табачная эпидемия в России: причины, последствия, пути преодоления». М., 2009. / Komissiiia Obshchestvennoi palaty Rossiiskoi Federatsii po sotsial'noi i demograficheskoi politike, Obshchestvennyi sovet Tsentral'nogo federal'nogo okruga. Doklad: «Tabachnaia epidemiia v Rossii: prichiny, posledstviia, puti preodoleniia». M., 2009. [in Russian]
37. Borja-Hart NL, Marino J. Role of omega-3 fatty acids for prevention or treatment of perinatal depression. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 210–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Долгушина Наталья Витальевна – д-р мед. наук, рук. Службы научно-организационного обеспечения ФГБУ НИЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru
Казанцева Елена Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического фак-тов ГБОУ ВПО ЧГМА. E-mail: kalevi@yandex.ru
Терешков Павел Петрович – канд. мед. наук, зав. лаб. экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии ГБОУ ВПО ЧГМА. E-mail: tpp6915@mail.ru
Пивоварова Людмила Викторовна – зав. лаб. санитарно-гигиенических исследований ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Забайкальском крае. E-mail: kitrangel@yandex.ru