

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в поддержке беременности и развития плода: вопросы дозирования

О.А. Громова^{✉1}, И.Ю. Торшин¹, Т.Р. Гришина², С.И. Малявская³

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

³ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

✉ unesco.gromova@gmail.com

Аннотация

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), являясь комплексными регуляторами процессов воспаления, принципиально важны для поддержки беременности и развития плода. Докозагексаеновая кислота (ДГК) и эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) являются наиболее важными представителями омега-3-ПНЖК. Представлены результаты систематического анализа 1973 исследований дозозависимых эффектов ДГК и ЭПК в нутрициальной поддержке беременности. Результаты анализа позволяют утверждать, что дотации ДГК/ЭПК беременным эффективны только в дозах не менее 200 мг/сут. В соответствии с результатами проведенного анализа оптимальными представляются дозы ДГК/ЭПК в диапазоне 400–800 мг/сут. Доза омега-3-ПНЖК для конкретного пациента может быть оценена на основании измерений уровней ДГК и ЭПК в мембранах эритроцитов. Для достижения специфических терапевтических эффектов (например, снижения уровней триглицеридов, терапии послеродовой депрессии и др.) могут потребоваться более высокие дозы омега-3-ПНЖК (3–5 г/сут). При адекватном выборе режима дозирования дотации ДГК/ЭПК положительно влияют на соматическое здоровье женщин репродуктивного возраста, способствуют профилактике осложненной беременности и определяют программу развития ребенка в последующие годы жизни. Препараты ДГК/ЭПК эффективны в адьювантной терапии различных хронических патологий.

Ключевые слова: докозагексаеновая кислота, эйкозапентаеновая кислота, дозирование, беременность, внутриутробное развитие, 9 месяцев Омегамамы.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Малявская С.И. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в поддержке беременности и развития плода: вопросы дозирования. Гинекология. 2020; 22 (5): 61–69. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200423

Review

Omega-3 polyunsaturated fatty acids in supporting pregnancy and fetal development: dosing considerations

Olga A. Gromova^{✉1}, Ivan Iu. Torshin¹, Tatiana R. Grishina², Svetlana I. Maliavskaia³

¹Federal Research Center “Informatics and Management”, Moscow, Russia;

²Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

³Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

✉ unesco.gromova@gmail.com

Annotation

Being complex regulators of inflammation processes omega-3-polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are vitally important for supporting pregnancy and fetal development. Docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) are the most important omega-3-PUFAs. The article presents the results of a systematic analysis of 1973 studies of dose-dependent effects of DHA and EPA in nutritional support of pregnancy. The analysis results suggest that DHA/EPA donations for pregnant women are effective only in doses of at least 200 mg/day. According to the analysis results, the optimal doses of DHA/EPA are in the 400- to 800-mg/day range. The dose of omega-3-PUFA for a particular patient can be assessed by the measurement of the DHA and EPA levels in the erythrocyte membrane. To achieve specific therapeutic effects (for example, lowering triglyceride levels, therapy for postpartum depression, etc.), higher doses of omega-3-PUFAs (3–5 g/day) may be required. With an adequate choice of dosing regimen, DHA /EPA donations have a beneficial effect on the somatic health of women of reproductive age, help to prevent pregnancy complications and determine the child development program in the subsequent years of life. DHA/EPA drugs are effective in the adjuvant therapy of various chronic disorders.

Key words: docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid, dosing, pregnancy, intrauterine development, 9 Mesiatsev Omegamama.

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Iu., Grishina T.R., Maliavskaia S.I. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in supporting pregnancy and fetal development: dosing considerations. Gynecology. 2020; 22 (5): 61–69. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200423

Введение

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) являются одним из наиболее востребованных микронутриентов, принципиально важных для поддержания физиологической беременности. Эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) необходимы прежде всего для осуществления естественного завершения воспалительного процесса (так называемое разрешение воспаления), которое осуществляется при участии резолвинов и протектинов, синтезируемых из ДГК/ЭПК [1]. Воздействие этих сигнальных молекул на функцию эндотелия, коагуляцию, агрегацию тромбоцитов, вазоспазм (в том числе спиральных артерий плаценты) не только обеспечивает физиологическое течение беременности, но также важно для профилактики и терапии акушерских осложнений (привычное невынашивание, преждевременные роды,

тромбофилические нарушения с развитием плацентарной недостаточности, избыточная прибавка массы тела во время беременности), патологий развития плода (задержка внутриутробного развития, макросомия, аутизм, нарушения зрения, аллергические заболевания) и в лечении послеродовой депрессии [2].

Несмотря на важность омега-3-ПНЖК как эссенциального компонента нутрициальной поддержки физиологического течения беременности, недостаточное потребление омега-3-ПНЖК вообще и ДГК/ЭПК в частности широко распространено во всем мире. Например, в популяционной выборке из США (n=24 621) более 90% участников потребляли менее 500 мг/сут (в среднем 110 мг/сут). При этом всего 6,2% опрошенных принимали витаминно-минеральный комплекс (ВМК) с омега-3-ПНЖК, причем большинство использованных ВМК содержало столь малые

Таблица 1. Ключевые слова, достоверно ассоциированные с дозозависимыми эффектами ДГК/ЭПК во время беременности					
Table 1. Key words reliably associated with dose-dependent effects of DHA/EPA during pregnancy					
Ключевое слово (англ.)	Ключевое слово (рус.)	v_1	v_2	$D_{инф}$	a
Development of infant	Развитие младенца	0,285	0,005	422,8	33
Administration dosage	Дозировка приема	0,343	0,083	414,2	35
Development of newborn	Развитие новорожденного	0,277	0,005	411,8	37
Arachidonic acid cascade	Каскад арахидоновой кислоты	0,224	0,005	331,8	53
Brain development	Развитие мозга	0,230	0,031	315,3	58
Lactation	Лактация	0,099	0,000	148	158
Preterm birth	Преждевременные роды	0,086	0,006	123,8	195
Erythrocytes	Эритроциты	0,071	0,000	107	238
Placenta	Плацента	0,062	0,001	91,97	291
Birth weight	Масса тела при рождении	0,059	0,003	85,23	320
Pregnancy complications	Осложнения беременности	0,057	0,001	83,96	327
Child development	Развитие ребенка	0,053	0,003	77,2	362
Adolescent	Подростковый	0,066	0,019	74,4	375
Neurodevelopment	Неврологическое развитие	0,049	0,001	72,49	385
Visual acuity	Острота зрения	0,070	0,025	67,16	414
Retina	Сетчатка глаза	0,042	0,001	61,95	457
Phosphatidylcholine	Фосфатидилхолин	0,035	0,001	51,49	574
Progesterone	Прогестерон	0,033	0,007	41,55	733
Triglycerides	ТГ	0,026	0,004	34,96	913
Autism	Аутизм	0,007	0,001	8,1	1123

Примечание: v_1 , v_2 – частоты встречаемости ключевого слова в выборке абстрактов K_1 (абстракты по исследуемой теме, т.е. ДГК/ЭПК при беременности) и в выборке абстрактов K_2 (контрольная выборка абстрактов), $D_{инф}$ – оценка значения информативности ключевого слова для различения выборок K_1 и K_2 , a – ранг информативности (порядковый номер ключевого слова при упорядочении всех ключевых слов по значениям $D_{инф}$). Порядок ключевых слов – по убыванию значений оценки информативности $D_{инф}$.

количества ДГК/ЭПК, что поправка на прием ВМК не приводила к существенному увеличению ежедневного потребления [3]. Например, в Китае, даже на морском побережье, среднее потребление ДГК составляло всего 24,3 мг/сут, а внутри страны – 8,84 мг/сут [4]. Среднее ежедневное потребление ДГК в 76 развивающихся странах составило всего 48,9 мг/сут [5], а потребление ЭПК беременными, как правило, еще ниже [6].

В российском исследовании женщин репродуктивного возраста (20–45 лет, $n=895$, в том числе 107 беременных) показано, что среднее суточное потребление омега-3-ПНЖК было довольно низким и составило: ЭПК $0,021 \pm 0,102$ г/сут, ДГК $0,052 \pm 0,140$ г/сут. Более низкая обеспеченность женщин ЭПК и ДГК ассоциирована со снижением адаптационного резерва сердечно-сосудистой системы ($p=0,04$), хроническим бронхитом ($p=0,04$), депрессией ($p=0,035$), отсутствием верхних «зубов мудрости» ($p=0,014$), предрасположенностью к аутоиммунным процессам ($p=0,031$), а также избыточным накоплением ушной серы ($p=0,0037$). Число женщин репродуктивного возраста, регулярно употребляющих препараты на основе стандартизированных форм омега-3-ПНЖК, не превышало 7%, причем большинство из них принимали препараты омега-3-ПНЖК именно в рамках нутрициальной поддержки беременности [7].

Имеющийся объем публикаций по данному вопросу достаточно большой. Например, при запросе «(docosahexaenoic OR eicosapentaenoic OR DHA)» в базе данных биомедицинских публикаций PubMed найдено 25 436 ссылок; при запросах по нутрициальной поддержке беременности, в том числе по дозозависимым эффектам «(docosahexaenoic OR eicosapentaenoic OR DHA) AND (pregnancy OR Pregnant OR gestation)», – 1973 ссылки. Поэтому в рамках проведения исследования мы осуществили компьютеризованный анализ данного массива публикаций с использованием современных методов искусственного интеллекта, развиваемых в рамках топологического [8, 9] и метрического подходов [10] к задачам распознавания/классификации [11, 12].

Результаты и обсуждение

В качестве контрольной выборки публикаций использовались 1970 случайно выбранных публикаций из найденных по запросу «(pregnancy OR Pregnant) NOT docosahexaenoic NOT DHA NOT eicosapentaenoic» в базе данных PubMed. В результате проведенного анализа текстов отобраны наиболее информативные ключевые слова, описывающие дозозависимые эффекты ДГК/ЭПК во время беременности (табл. 1).

Анализ полученного списка наиболее информативных ключевых слов (см. табл. 1) показал, что дозозависимые эффекты ДГК/ЭПК связаны, в частности, с модуляцией активности каскада арахидоновой кислоты, происходящей в результате накопления ДГК/ЭПК в виде фосфатидилхолинов в мембране эритроцитов и других типов клеток. Дотация омега-3-ПНЖК способствуют снижению уровней триглицеридов (ТГ). Накопление ДГК/ЭПК в материнском молоке во время лактации оказывает широчайшее воздействие на неврологическое развитие новорожденного, младенца и ребенка вплоть до подросткового возраста, положительно влияя на функцию сетчатки глаза, остроту зрения и снижая риск аутизма. Дефицит ДГК/ЭПК во время беременности ассоциирован с осложнениями беременности и родов: нарушениями функции плаценты, преждевременными родами, низкой массой тела при рождении и др. Дальнейший анализ информативных ключевых слов с последующей рубрикацией исследований по диагнозам Международной классификации болезней 10-го пересмотра позволил выделить особенности патологий, ассоциированных с недостаточной обеспеченностью ДГК/ЭПК во время беременности (табл. 2).

Перечисленные в табл. 2 патологии могут быть подразделены на 4 основные группы (рис. 1):

- **Нарушения функции плаценты** (O45. Преждевременная отслойка плаценты – abruption placentae, O14.0. Преэклампсия (нефропатия) средней тяжести, O14.1. Тяжелая преэклампсия).
- **Осложнения беременности и родов** (O94. Последствия осложнения беременности, деторождения и послеродо-

Таблица 2. Особенности патологий, достоверно ассоциированных с недостаточной обеспеченностью ДГК/ЭПК во время беременности (по результатам анализа выборки 1973 публикаций)

Table 2. Features of disorders reliably associated with a deprivation of DHA/EPA during pregnancy (based on the analysis of a sample of 1973 publications)

Код	Диагноз Международной классификации болезней 10-го пересмотра	N1	N2	ОШ
O44	Предлежание плаценты	437	19	14,9
P02.0	Поражения плода и новорожденного, обусловленные предлежанием плаценты	437	19	14,9
Q80.4	Ихтиоз плода («плод Арлекин»)	361	33	7,08
O43	Плацентарные нарушения	545	60	5,95
O36.5	Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери	4986	894	4,61
O36.6	Избыточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери	4441	834	4,24
O66.2	Затрудненные роды вследствие необычно крупного плода	516	83	4,06
E63.0	Недостаточность незаменимых жирных кислот	5551	1199	3,89
P00.9	Поражения плода и новорожденного, обусловленные неуточненными состояниями матери	3018	618	3,58
O75.0	Дистресс матери во время родов и родоразрешения	3077	803	2,77
P02.2	Поражения плода и новорожденного, обусловленные неуточненными и другими морфологическими и функциональными аномалиями плаценты	1029	256	2,67
P01	Поражения плода и новорожденного, обусловленные осложнениями беременности у матери	6184	1944	2,61
O31	Осложнения, характерные для многоплодной беременности	583	148	2,57
K42	Пупочная грыжа	257	66	2,51
O14.2	HELLP-синдром	392	118	2,15
O60	Преждевременные роды	596	181	2,15
P90	Судороги новорожденного	588	184	2,08
P80	Гипотермия новорожденного	586	184	2,08
O68	Роды и родоразрешение, осложнившиеся стрессом плода	1903	626	2,06
O22.2	Поверхностный тромбоз веноз в время беременности	4124	1598	1,86
O45	Преждевременная отслойка плаценты (abruptio placentae)	622	222	1,82
P05	Замедленный рост и недостаточность питания плода	1299	478	1,8
O69	Роды и родоразрешение, осложнившиеся патологическим состоянием пуповины	1186	438	1,79
O22.0	Варикозное расширение вен нижних конечностей во время беременности	4149	1671	1,78
O25	Недостаточность питания при беременности	3788	1573	1,69
O14.0	Презеклампсия (нефропатия) средней тяжести	451	179	1,63
O14.1	Тяжелая презеклампсия	451	179	1,63
O14.9	Презеклампсия (нефропатия) неуточненная	451	179	1,63
O94	Последствия осложнения беременности, деторождения и послеродового периода	3769	1686	1,55
O99.0	Анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовой период	4156	1943	1,49
O21	Чрезмерная рвота беременных	3752	1774	1,45
O75	Другие осложнения родов и родоразрешения, не классифицированные в других рубриках	624	285	1,42

Примечание. N1 – общее число информативных ключевых слов в описаниях исследований по ДГК, N2 – общее число информативных ключевых слов в описаниях исследований в контроле, ОШ по сравнению с контролем. Диагнозы упорядочены по убыванию ОШ, т.е. от диагнозов, более типичных для нарушений регуляции обмена ДГК, к менее типичным диагнозам. Все описанные отличия были статистически достоверными ($p < 10^{-6}$ по критерию χ^2).

вого периода, O75.0. Дистресс матери во время родов и родоразрешения, P90. Судороги новорожденного).

- Поражения плода и новорожденного (P01. Поражения плода и новорожденного, обусловленные осложнениями беременности у матери, O36.5. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери, O36.6. Избыточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери).
- Соматические коморбидные патологии (O22.0. Варикозное расширение вен нижних конечностей во время беременности, O99.0. Анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовой период, O25. Недостаточность питания при беременности).

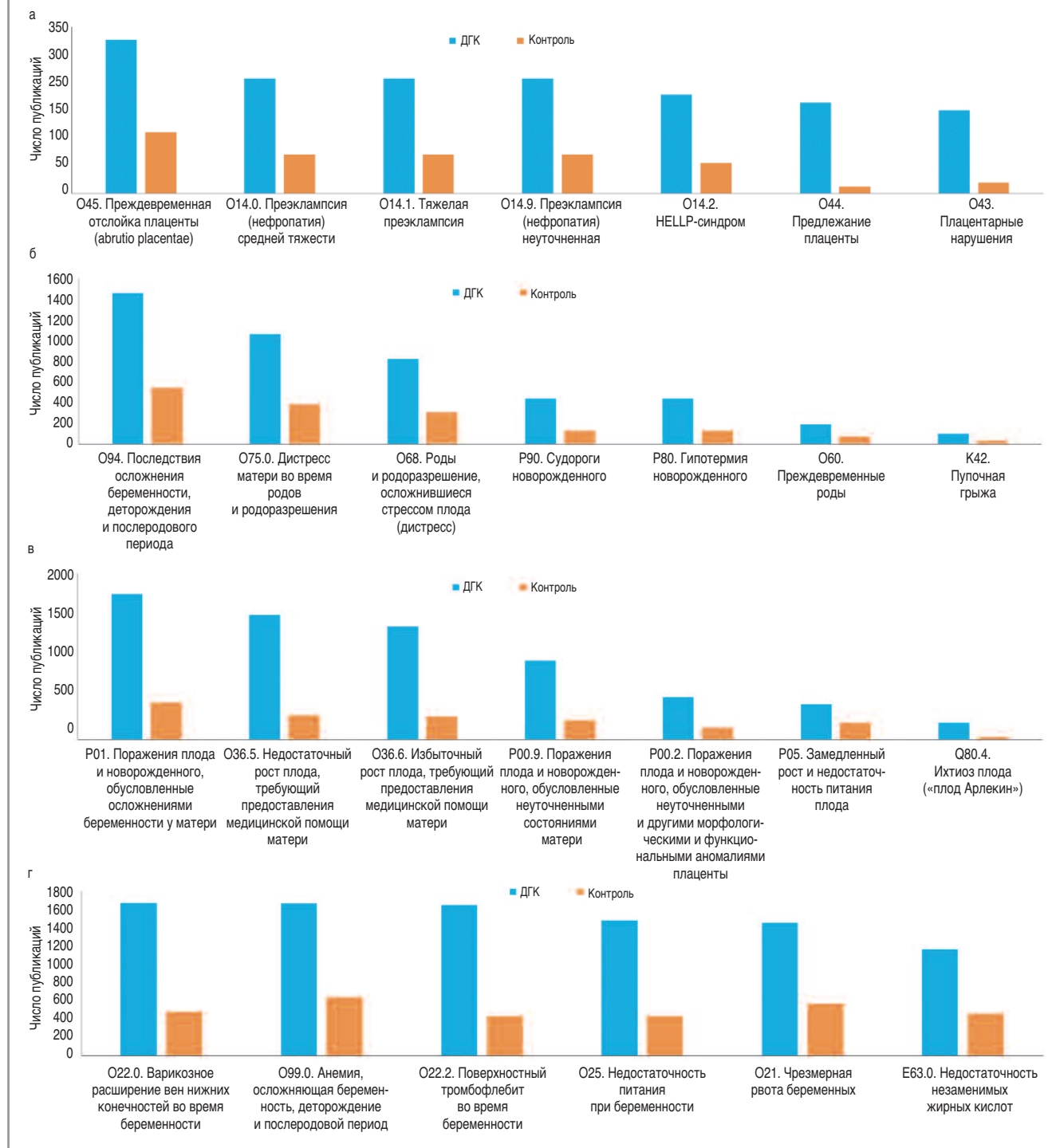
Далее мы последовательно рассмотрим взаимосвязи между дотациями различных доз ДГК/ЭПК и соматическим здоровьем женщин и мужчин репродуктивного возраста, эффекты ДГК/ЭПК в нутрициальной поддержке беременности и в развитии ребенка в последующие годы жизни.

Дотации ДГК/ЭПК и соматическое здоровье

Одним из наиболее исследованных эффектов ДГК/ЭПК является *антиатеросклеротическое действие, обусловленное воздействием ДГК на уровни ТГ*. Дотации ДГК и ЭПК (2,4 г/сут, ДГК:ЭПК 2,7:1) взрослым с гипертриглицеридемией (150–499 мг/дл, n=93) снижали уровни ТГ в среднем на -18,9% ($p < 0,001$) и повышали уровни липопротеина высокой плотности (+4,3%, $p < 0,05$) [13]. При этом дотации ДГК (от 1 до 2,5 г/сут) приводят к снижению уровней ТГ вне зависимости от нуклеотидных вариантов генов APOE, FADS1, FADS2, ELOVL2, ELOVL5, CETP, SCD1, PPARA и LIPF [14].

Дотации ДГК+ЭПК (4:1) в дозе 1 г/сут эффективно снижали уровни ТГ и увеличивали размер частиц липопротеина высокой плотности у женщин репродуктивного возраста (n=53). Участницы с умеренно повышенными уровнями ТГ плазмы принимали 0, 0,35, 0,7 или 1,0 г/сут ДГК+ЭПК или плацебо в течение 8 нед. Доза омега-3-ПНЖК в 1 г/сут уменьшали уровни ТГ на 23% (рис. 2) и дозозави-

Рис. 1. Патологии, достоверно ассоциированные с недостаточной обеспеченностью ДГК/ЭПК во время беременности: а – нарушения функции плаценты; б – осложнения беременности и родов; в – поражения плода и новорожденного; г – соматические патологии, коморбидные недостаточности ДГК/ЭПК.
 Fig. 1. Disorders reliably associated with a deprivation of DHA / EPA during pregnancy: a – dysfunction of the placenta; b – complications of pregnancy and childbirth; c – damage to the fetus and newborn; d – somatic pathologies, comorbid DHA/EPA deficiencies.



симо снижали уровни липопротеинов очень низкой плотности ($r=0,45, p=0,003$) [15].

Метаанализ 8 рандомизированных исследований ($n=2062$) подтвердил, что прием омега-3-ПНЖК в дозах более 2 г/сут значительно снижает уровни ключевого регулятора метаболизма ТГ аполипопротеина С-3 в крови (-22,18 мг/л, 95% доверительный интервал – ДИ -31,61--12,75, $p<0,001$) [16]. Систематический анализ 17 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил, что дотации ЭПК+ДГК в дозах более 1 г/сут в течение 3 мес и более стимулируют значительное снижение уровня ТГ (-12%, 95% ДИ -25–7%). Более высокие

дозы ЭПК+ДГК (≥ 3 г/сут) вызывают еще более выраженное снижение ТГ (рис. 3) [17].

Помимо атеросклеротического действия, ДГК положительно влияют и на другие аспекты гемодинамики. Например, дотации ДГК (400 мг/сут, 2 нед) улучшали функцию тромбоцитов и снижали окислительный стресс у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В результате приема ДГК отметили уменьшение агрегации тромбоцитов, вызванной коллагеном (-46,5%, $p<0,001$), снижение уровней тромбосана В2 в тромбоцитах (-35%, $p<0,001$) и уровней 11-дегидро-тромбосана В2 в моче (-13,2%, $p<0,001$) [18].

Рис. 2. Дозозависимое снижение уровней ТГ в плазме крови после приема 0, 0,35, 0,7 или 1 г/сут омега-3-ПНЖК (ДГК:ЭПК 4:1, по данным работы [15]).

Fig. 2. Dose-dependent decrease in plasma TG levels after taking 0, 0.35, 0.7 or 1 g/day of omega-3-PUFA (DHA:EPA 4:1, according to [15]).

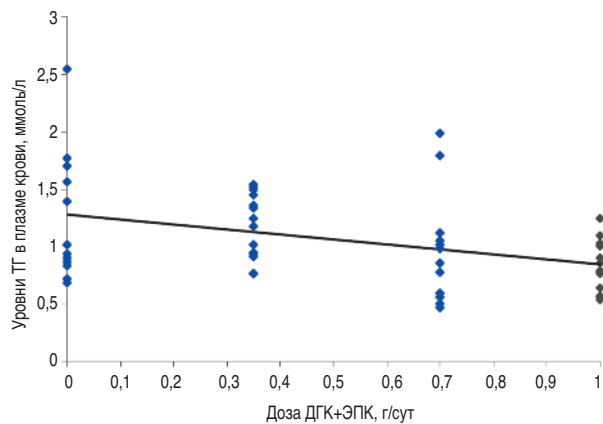
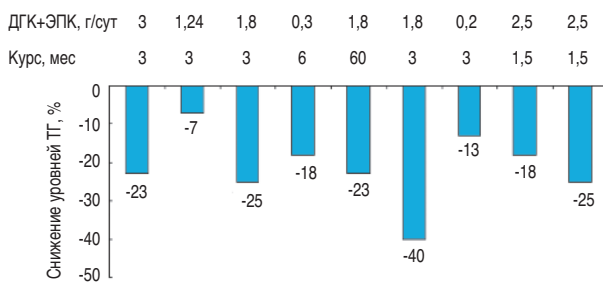


Рис. 3. Снижение уровней ТГ в рандомизированных исследованиях приема ЭПК+ДГК пациентами с метаболическим синдромом [17]. Все приведенные изменения были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Fig. 3. A decrease in TG levels in randomized trials of EPA+DHA intake in patients with metabolic syndrome [17]. All these changes were statistically significant ($p < 0.05$).



Эффекты ДГК/ЭПК на нормализацию липидного профиля и функцию тромбоцитов позволяют использовать стандартизированные препараты ДГК/ЭПК для профилактики сердечно-сосудистой патологии [19, 20]. Например, метаанализ 6 когортных исследований ($n=16\ 126$) подтвердил, что риск ишемической болезни сердца снижался на 15% (отношение шансов – ОШ 0,85, 95% ДИ 0,76–0,95) при увеличении концентрации ДГК в крови на каждые 0,06 ммоль/л [21]. Метаанализ бесстатинных подходов к лечению гипертриглицеридемии, суммарно включивший данные 24 исследований ($n=197\ 270$), подтвердил, что увеличение потребления ЭПК на каждые 1 г/сут ассоциировано с 7% снижением риска сердечно-сосудистой патологии (относительный риск – ОР 0,93, 95% ДИ 0,91–0,95, $p < 0,0001$) [22].

Положительное воздействие ДГК на уровни ТГ ассоциировано с улучшением состояния печени. Например, дотации ДГК (4 г/сут ЭПК+ДГК) при неалкогольной жировой болезни печени улучшают чувствительность к инсулину, снижают концентрации ТГ в крови, снижают отложения жира в печени и обеспечивают более быструю переработку жира, поступающего с пищей (эксперименты с жирами, меченными изотопом ^{13}C) [23].

Дотации омега-3-ПНЖК (2,4 г омега-3-ПНЖК, 6 мес) снижали уровни ТГ и повышали уровни липопротеина высокой плотности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и абдоминальным ожирением ($n=64$) [24]. Дотации омега-3-ПНЖК (520 мг ДГК+ЭПК, 24 нед) пациентам с сахарным диабетом 2-го типа ($n=54$) благотворно влияли на уровень глюкозы в крови ($p=0,001$), ТГ ($p=0,002$) и атерогенный индекс ($p=0,031$) [25]. Добавление моноацилглицеридовых форм

омега-3-ПНЖК увеличивало всасывание ДГК (300 мг/сут) и ЭПК (500 мг/сут) у пациентов с ожирением и вызванной орлистатом мальабсорбцией липидов ($n=45$) [26].

Метаанализ 14 исследований ($n=685$) подтвердил, что дотации ДГК/ЭПК (1500 мг/сут ЭПК, 1200 мг/сут ДГК) в течение 12 нед способствовали повышению уровней адипонектина (0,48 мкг/мл; 95% ДИ 0,27–0,68; $p < 0,00001$) и снижению уровней фактора некроза опухолей α ($p=0,03$) [27].

Важным направлением использования ДГК является терапия так называемого сухого глаза – синдрома, который встречается в 3 раза чаще с наступлением беременности. Дотации ДГК+ЭПК (900–1000 мг/сут ЭПК, 500 мг/сут ДГК, 90 дней) приводили к снижению воспаления, уменьшению осмолярности слезы и повышенной стабильности слезной жидкости у пациенток с сухостью глаз ($n=54$). Снижение осмолярности слезной жидкости ($-18,6 \pm 4,5$ мОсмоль/л, плацебо: $-1,5 \pm 4,4$ мОсмоль/л, $p < 0,001$) сопровождалось снижением уровней провоспалительного цитокина интерлейкина-17А ($-27,1 \pm 10,9$, контроль: $+46,5 \pm 30,4$ пг/мл, $p=0,02$) [27817918]. Дотации омега-3-ПНЖК (1000 мг/сут ЭПК+500 мг/сут ДГК, 90 дней) также оказывали нейропротекторное действие на нервную сеть глаза у пациенток с синдромом сухого глаза [28].

Важным направлением использования ДГК и ЭПК является адъювантная терапия депрессивных состояний и других психиатрических патологий. Имеющийся клинический опыт показывает, что психиатрические расстройства (в том числе депрессия, гиперактивность с дефицитом внимания, пограничное расстройство личности, расстройство питания) могут требовать использования доз омега-3-ПНЖК до 5–6 г/сут [29]. Например, дотации ЭПК+ДГК (6,6 г/сут, 8 нед) улучшают результаты терапии депрессивного расстройства ($n=28$), способствуя снижению балла по шкале Гамильтона ($p < 0,001$) [30].

Метаанализ 8 клинических исследований ($n=638$) подтвердил, что соотношение ЭПК к ДГК более 1,5 (ЭПК – 1700 мг/сут, ДГК – 1100 мг/сут) весьма эффективно в лечении послеродовой депрессии. Терапия депрессии посредством ЭПК+ДГК не сопровождалась достоверным увеличением побочных эффектов [31].

Дотации ДГК/ЭПК для нутрициальной поддержки беременности

Противовоспалительные, антикоагулянтные, нормолипидемические эффекты обуславливают важность использования ДГК/ЭПК для поддержки беременности. Например, дотации ДГК (600 мг/сут) с 16–20-й недели беременности ($n=505$) способствуют увеличению длительности гестации на 4–4,5 сут. Увеличение содержания ДГК в эритроцитах на каждый 1% ассоциировано с удлинением гестации в среднем на 1,6 сут [32]. В исследовании беременных ($n=869$) содержание ДГК в грудном молоке ассоциировано с беглостью речи и с памятью на цифры в послеродовой период ($p < 0,05$) [33].

Проспективное крупномасштабное когортное исследование ($n=65\ 220$, 1302 случая преэклампсии, 301 случай тяжелой преэклампсии) показало, что более высокое потребление ДГК во время беременности снижает риск преэклампсии. Женщины в верхнем квинтиле потребления ДГК (более 170 мг/сут) имели более низкий риск преэклампсии (ОР 0,67, 95% ДИ 0,51–0,89) и тяжелой преэклампсии [ОР 0,46 (0,25–0,83)], чем женщины в нижнем квинтиле потребления ДГК (менее 40 мг/сут ДГК); рис. 4 [34].

Метаанализ 14 клинических исследований показал, что дотации ДГК/ЭПК (в среднем 640 мг/сут ДГК и 900 мг/сут ЭПК) во время беременности способствуют снижению риска преэклампсии на 18% (ОР 0,82, 95% ДИ 0,70–0,97, $p=0,024$) [35].

Одними из наиболее важных маркеров, позволяющих оценить долговременные дозозависимые эффекты дотаций ДГК и ЭПК на накопление этих омега-3-ПНЖК в организме, являются:

- 1) содержание ДГК/ЭПК в мембранах эритроцитов;
- 2) содержание ДГК/ЭПК в молоке (в период лактации).

Эпидемиологические исследования показали, что у беременных с пожизненно высоким потреблением рыбы уровни ДГК+ЭПК в эритроцитах составляют $\approx 8\%$, а содержание ДГК+ЭПК в молоке при лактации составляет $\approx 1\%$ [36].

В исследовании беременных с дефицитом омега-3-ПНЖК (ДГК+ЭПК в эритроцитах 5,5%) участницы случайным образом распределены на прием различных доз ДГК+ЭПК: 225+90 мг/сут (n=9), 450+180 мг/сут (n=9), 675+270 мг/сут (n=11) и 900+360 мг/сут (n=7) начиная с 20–36 нед гестации и до 4 нед после родов. Регрессионный анализ данных исследования показал, что женщинам со сниженными уровнями ЭПК+ДГК в эритроцитах необходимо принимать 750–1000 мг/сут ДГК+ЭПК в течение всей беременности, чтобы к концу беременности достичь содержания ДГК+ЭПК в эритроцитах не менее 8%, а содержания ДГК+ЭПК в грудном молоке – не менее 1% (рис. 5) [36].

Доза ДГК в 180–200 мг/сут является, по всей видимости, самой низкой из эффективных доз ДГК при физиологической беременности. В исследовании лактирующих матерей с нормальной массой тела (n=409) суточное потребление ДГК разделено на 3 уровня (<57 мг/сут, 57–185 мг/сут и >185 мг/сут). Концентрация ДГК в грудном молоке в группе получавших ДГК >185 мг/сут значительно выше по сравнению с контролем ($p=0,003$). Прием ДГК в количествах 185 мг/сут и более приводил к достоверному увеличению концентрации ДГК в грудном молоке [37].

Дотации ДГК/ЭПК во время беременности улучшают развитие ребенка

Адекватное накопление ДГК и ЭПК в организме беременной оказывает многочисленные положительные эффекты на развитие плода и в последующем – ребенка. Для достижения этих эффектов необходимы дозы в диапазоне 400–800 мг/сут, позволяющие эффективно компенсировать недостаточность ДГК.

Дотации ДГК беременным (600 мг/сут) начиная с 14-й недели гестации *повышают адаптационный ресурс плода, нормализуют показатели вариабельности сердечного ритма*, рассчитанные по магнитокардиограммам. Более высокая вариабельность сердечного ритма ассоциирована с большей адаптивностью вегетативной нервной системой [38].

У младенцев, рожденных от матерей, получавших дотации ДГК (400 мг/сут) с 12-й недели беременности и до 4 мес после родов (n=60), отмечены достоверно более высокий процент Т-лимфоцитов CD4+ и *снижение продукции γ -интерферона, что важно для снижения хронического воспаления у плода и новорожденного* [39].

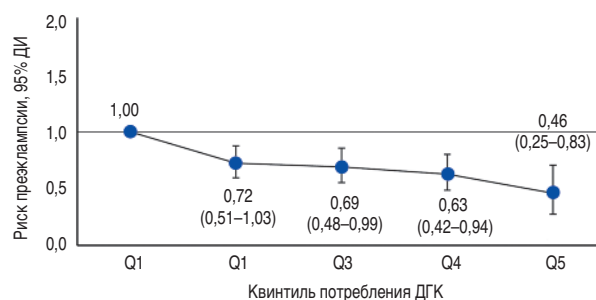
Дотации ДГК (400 мг/сут) беременным с низким диетарным потреблением (55 мг/сут, n=1094) начиная с 18-й недели беременности вплоть до родов способствовали *нормализации антропометрических показателей новорожденных*. В подгруппе первородящих женщин (n=370) отметили двукратное снижение риска задержки внутриутробного развития новорожденных ($p=0,03$) [40].

Дотации ДГК (400 мг/сут) беременным (n=270) начиная с 16-й недели беременности и до родов способствовали улучшению *неврологического развития новорожденных*. Напротив, младенцы, рожденные от беременных, получавших плацебо (т.е. беременные с дефицитом ДГК/ЭПК), подвержены повышенному риску замедления языкового развития, измеряемого как число понимаемых слов (ОШ 3,22, 95% ДИ 1,49–6,94, $p=0,002$), снижению словарного запаса к 14 мес жизни (ОШ 2,61, 95% ДИ 1,22–5,58, $p=0,01$) и снижению способности к конструированию предложений к возрасту 18 мес (ОШ 2,60, 95% ДИ 1,15–5,89, $p=0,02$). Дотации ДГК также способствовали улучшению языкового развития по шкале Бейли III к возрасту 18 мес. Острота зрения младенцев, матери которых принимали 400 мг/сут ДГК во время беременности, достоверно повышалась уже к возрасту 2 мес (ОШ 2,69, 95% ДИ 1,10–6,54, $p=0,03$) [41].

Заметим, что уже в первом квартале 2021 г. в России появится ВМК 9 месяцев Омегамама. Комплекс – единственный на российском рынке состав для беременных, содержа-

Рис. 4. Дозозависимое снижение риска преэклампсии при повышении суточного потребления ДГК (по данным исследования [34]).

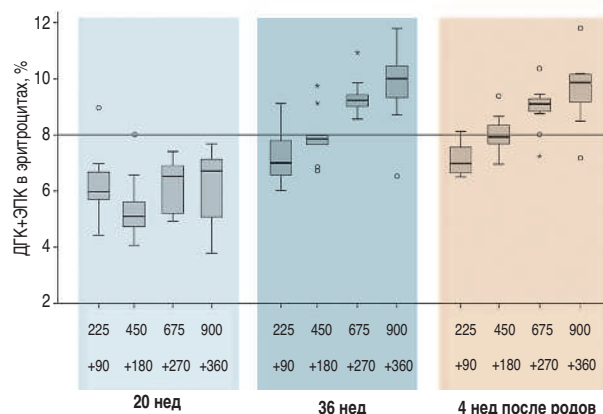
Fig. 4. Dose-dependent reduction in the risk of preeclampsia with an increase in daily intake of DHA (according to the study [34]).



Примечание. Квинтили потребления ДГК определялись как процент от общего числа калорий (Q1: 0,04–0,25%, Q2: 0,26–0,29%, Q3: 0,30–0,33%, Q4: 0,34–0,37%, Q5: 0,38–1,40%), что приблизительно соответствует следующему потреблению ДГК: Q1: 50–300 мг/сут, Q2: 301–419 мг/сут, Q3: 420–449 мг/сут, Q4: 450–500 мг/сут, Q5: 501–1000 мг/сут.

Рис. 5. Дозозависимые эффекты приема ДГК+ЭПК на содержание ДГК+ЭПК в эритроцитах у беременных [36].

Fig. 5. Dose-dependent effects of DHA + EPA intake on the DHA+EPA levels in erythrocytes in pregnant women [36].



Примечание. В начале исследования подгруппы не отличались по содержанию ДГК+ЭПК. В исследовании получено регрессионное уравнение ЭПК+ДГК (%) = $5,8 + 2,9 \times 10^{-3} \times \text{доза (мг)}$. Доза ДГК+ЭПК, необходимая для достижения целевого содержания ДГК+ЭПК в эритроцитах (8%), к 36-й неделе беременности составила 759 мг/сут.

щий максимальную дозу ДГК, 400 мг в 1 капсуле, а также 12 витаминов и 9 микроэлементов в 1 таблетке. Комплекс 9 месяцев Омегамама направлен на нутрициологическое управление рисками невынашивания и преэклампсии, послеродовой депрессии, задержки развития плода, нарушений формирования мозга и органа зрения, а также на снижение рисков аллергических заболеваний у новорожденных, родившихся от матерей, получавших нутрициологическую поддержку ДГК и ее синергистами (витамины D, A, E, B₁, B₂, B₆, B₉ – в активной форме L-метилфолата кальция, B₁₂, C – в форме аскорбата натрия, биотин, йод, марганец, селен, кальций, фосфор, цинк, медь).

Метаанализ 38 исследований (n=5541) подтвердил, что дотации ДГК/ЭПК во время беременности и лактации способствовали улучшению индекса умственного развития Бейли (MDI, +3,33 балла, 95% ДИ 0,72–5,93), индекса психомоторного развития Бейли (PDI, +1,06, 95% ДИ 0,10–2,03) и остроты зрения ($p<0,001$) [42].

О качестве препаратов ДГК/ЭПК, используемых у беременных

В настоящее время предлагается широкий выбор биологически активных добавок (БАД) для беременных. Ком-

плексы ДГК/ЭПК отличаются по составу исходного сырья, методам стандартизации состава и дозам ЭПК и ДГК. Например, комплексное исследование жирнокислотного состава различных БАД на основе омега-3-ПНЖК показало, что суммарное содержание ЭПК+ДГК в БАД, равно как и суммарное содержание омега-6+омега-11-ПНЖК, являются количественными маркерами, позволяющими отделять более стандартизированные БАД омега-3-ПНЖК (Солгар омега-3 700, Фемибион наталкер-2, Омега-3 концентрат, Омегамама) от менее стандартизированных (Fish oil-Teva, Омегатрин, Омеганол и др.) [43].

Следует отметить, что качество фармацевтической стандартизации образцов омега-3-ПНЖК оценивается не только по жирнокислотному, но и по микроэлементному составу. Если в качестве исходного сырья используется крупная морская рыба с длительным жизненным циклом (тунец, лосось и др.), то это повышает риск накопления ртути и других токсических элементов в производимом БАД. Поэтому в качестве сырья для изготовления БАД для беременных следует использовать мелкую морскую рыбу с коротким жизненным циклом (анчоусы, сардины, сельдь).

Поскольку концентрация ДГК в мозге плода превышает концентрацию ЭПК, то при изготовлении БАД для нутрициальной поддержки беременности и развития плода рекомендуют использовать такие пропорции ДГК:ЭПК, как 3:1, 5:1 и более (РЕПР-2019). Примером такого БАД является 9 месяцев Омегамама с соотношением ДГК:ЭПК, равным 5:1; в 1 капсуле БАД содержится 150 мг омега-3-ПНЖК. Фармацевтическая субстанция для БАД 9 месяцев Омегамама (RPUFA-30, пр-во DSM, Швейцария) изготавливается на основе экстракта жира из анчоусов и сардин (эти виды рыб имеют короткий жизненный цикл и практически не накапливают токсичных металлов), очищена от запаха рыбы, который может вызывать тошноту у беременных.

ДГК- и ЭПК-субстанции 9 месяцев Омегамама защищены от окисления посредством добавления α -, β - и γ -токоферолов и аскорбил пальмитата (производное витамина С). Следует подчеркнуть, что субстанции RPUFA-30 присвоен сертификат фармакологического качества «Ph/Eur», в том числе для применения при подготовке к беременности, у беременных, кормящих и детей с периода новорожденности.

Комплекс 9 месяцев Омегамама, производимый на основе стандартизированной фармацевтической субстанции ДГК, активной формы фолатов, активной формы витамина С, витаминов В₁, В₂, В₆, В₉, В₁₂, А, Е, D и 9 макро- и микроэлементов, наиболее эффективно использовать в контексте комплексной нутриентной поддержки, предполагающей сбалансированное питание женщины по белкам, жирам и углеводам, дотации пребиотиков и пробиотиков, экологическую чистоту продуктов, пониженную нагрузку поваренной солью, усилителями вкуса (глутамат и др.), химическими консервантами, красителями и сбалансированный питьевой режим.

Заключение

Применение стандартизированных ДГК и ЭПК у беременных в адекватных дозах обеспечивает профилактику невынашивания, преэклампсии, преждевременных родов, послеродовой депрессии, задержки развития плода, нарушений формирования мозга и органа зрения. В долгосрочной перспективе прием ДГК и ЭПК в адекватных дозах во время беременности улучшает когнитивное развитие ребенка в дошкольном и подростковом возрасте, предупреждает развитие аллергических заболеваний. Результаты систематического анализа 1973 исследований дозозависимых эффектов ДГК/ЭПК позволяют утверждать, что дотации ДГК+ЭПК беременным эффективны только в дозах не менее 400 мг/сут (оптимальный диапазон – 400–800 мг/сут). Для достижения специфических терапевтических эффектов (например, снижение уровня ТГ, терапия послеродовой депрессии и др.) могут потребоваться более высокие дозы (3,5 г/сут).

ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ МАМЫ И РЕБЕНКА
9
МЕСЯЦЕВ
ОМЕГАМАМА
— КОМПЛЕКС —

ПОЛНОЦЕННАЯ
ЗАБОТА
2 В 1



**Единственный¹
витамино-
минеральный
комплекс
для беременных,
содержащий
докозагексаеновую
кислоту в дозировке
400 мг**

- **400 мг ДГК² для развития мозга и зрения будущего ребенка**
- **12 витаминов и 9 минералов**
- **Лучшее усвоение фолиевой кислоты благодаря активной форме витамина**
- **Улучшенное усвоение железа, меди, цинка и марганца благодаря органической форме минералов**

1. Среди витаминно-минеральных комплексов для беременных и кормящих женщин, зарегистрированных на территории Российской Федерации (по данным IQVIA, август 2020)

2. Докозагексаеновая кислота (ДГК) — незаменимая полиненасыщенная жирная кислота класса Омега-3

VALENTA
фармацевтика

АО "Валента Фарм" 121471, г. Москва,
ул. Рябиновая, д. 26, стр. 10, БЦ "West Plaza"
д. 18/2. Тел. +7 (495) 933 60 80,
факс +7 (495) 933 60 81

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект №20-07-00537.

This work was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research, project No. 20-07-00537.

Литература/References

- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Zakharova I.N. et al. *Omega-3- полиненасыщенные жирные кислоты: природные источники и значение в педиатрической практике.* РМЖ. 2017; 25 (11): 836–42. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Zakharova I.N. et al. *Omega-3 polinenasyshchennyye zhirnyye kisloty: prirodnyye istochniki i znachenie v pediatricheskoi praktike.* RMZh. 2017; 25 (11): 836–42 (in Russian).]
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A., Serov V.N. *О профилактической, лечебной и избыточной дозе омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в прегравидарный период, во время беременности и кормления грудью. Эффективная фармакотерапия.* 2014; 45: 28–37. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A., Serov V.N. *O profilakticheskoi, lechebnoi i izbytochnoi doze omega-3 polinenasyshchennykh zhirnykh kislot v pregravidarnyi period, vo vremya beremennosti i kormleniia grud'iu.* Effektivnaia farmakoterapiia. 2014; 45: 28–37 (in Russian).]
- Richter CK, Bowen KJ, Mozaffarian D et al. *Total Long-Chain n-3 Fatty Acid Intake and Food Sources in the United States Compared to Recommended Intakes: NHANES 2003–2008.* Lipids 2017; 52 (11): 917–27. DOI: 10.1007/s11745-017-4297-3
- Liu MJ, Li HT, Yu LX et al. *A Correlation Study of DHA Dietary Intake and Plasma, Erythrocyte and Breast Milk DHA Concentrations in Lactating Women from Coastland, Lakeland, and Inland Areas of China.* Nutrients 2016; 8 (5): 312. DOI: 10.3390/nu8050312
- Forsyth S, Gautier S, Salem N Jr. *Estimated Dietary Intakes of Arachidonic Acid and Docosahexaenoic Acid in Infants and Young Children Living in Developing Countries.* Ann Nutr Metab 2016; 69 (1): 64–74. DOI: 10.1159/000448526
- Muthayya S, Dwarkanath P, Thomas T et al. *The effect of fish and omega-3 LCPUFA intake on low birth weight in Indian pregnant women.* Eur J Clin Nutr 2009; 63 (3): 340–6. DOI: 10.1038/sj.ejcn.160293317957193
- Limanova O.A., Gromova O.A., Volkov A.Yu. et al. *Низкое потребление омега-3-ПНЖК полиненасыщенных жирных кислот и риск различных заболеваний у женщин репродуктивного возраста.* РМЖ. 2017; 10. <https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/nizkoe-potreblenie-omega-3-polinenasyschennykh-zhirnykh-kislot-i-risk-razlichnykh-zabolevaniy-u-zhel/>. [Limanova O.A., Gromova O.A., Volkov A.Yu. et al. *Nizkoe potreblenie omega-3 PNZhK polinenasyshchennykh zhirnykh kislot i risk razlichnykh zabolevaniy u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta.* RMZh. 2017; 10. <https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/nizkoe-potreblenie-omega-3-polinenasyschennykh-zhirnykh-kislot-i-risk-razlichnykh-zabolevaniy-u-zhel/> et al (in Russian).]
- Torshin IY, Rudakov KV. *Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach.* Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2017; 27 (1): 16–28. DOI: 10.1134/S1054661817010151
- Torshin IYu, Rudakov KV. *Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values.* Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2017; 27 (2): 184–99. DOI: 10.1134/S1054661817020110
- Torshin IY. *Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics.* Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2013; 23 (2): 319–27. DOI: 10.1134/S1054661813020156
- Torshin IYu, Rudakov KV. *On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties.* Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2016; 26 (3): 483–96. DOI: 10.1134/S1054661816030202
- Torshin IYu, Rudakov KV. *On the Procedures of Generation of Numerical Features Over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables.* Pattern Recognition and Image Analysis. 2019; 29 (4): 654–67. DOI: 10.1134/S1054661819040175
- Maki KC, Yurko-Mauro K, Dicklin MR et al. *A new, microalgal DHA-and EPA-containing oil lowers triacylglycerols in adults with mild-to-moderate hypertriglyceridemia. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2014; 91 (4): 141–8. DOI: 10.1016/j.plefa.2014.07.012*
- AbuMweis SS, Panchal SK, Jones PJH. *Triacylglycerol-Lowering Effect of Docosahexaenoic Acid Is Not Influenced by Single-Nucleotide Polymorphisms Involved in Lipid Metabolism in Humans.* Lipids 2018. DOI: 10.1002/lipd.12096
- Sparkes C, Gibson R, Sinclair A et al. *Effect of Low Dose Docosahexaenoic Acid-Rich Fish Oil on Plasma Lipids and Lipoproteins in Pre-Menopausal Women: A Dose-Response Randomized Placebo-Controlled Trial.* Nutrients 2018; 10 (10). DOI: 10.3390/nu10101460
- Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Mikhailidis DP et al. *Effect of omega-3 supplements on plasma apolipoprotein C-III concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Ann Med 2018; 1–11. DOI: 10.1080/07853890.2018.1511919
- Lopez-Huertas E. *The effect of EPA and DHA on metabolic syndrome patients: a systematic review of randomised controlled trials.* Br J Nutr 2012; 107 (Suppl. 2): S185–94. DOI: 10.1017/S0007114512001572
- Vericel E, Colas R, Calzada C et al. *Moderate oral supplementation with docosahexaenoic acid improves platelet function and oxidative stress in type 2 diabetic patients.* Thromb Haemost 2015; 114 (2): 289–96. DOI: 10.1160/TH14-12-1003
- Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Микронутриенты и репродуктивное здоровье.* Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Micronutrients and reproductive health.* Guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
- Torshin I.Yu., Gromova O.A., Kobalava Zh.D. *О репрессиях w-3 полиненасыщенных жирных кислот адептами доказательной медицины.* ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019; 12 (2): 91–114. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114 [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Kobalava Zh.D. *Concerning the “repression” of w-3 polyunsaturated fatty acids by adepts of evidencebased medicine.* FARMAKOEKONOMIKA. Modern pharmacoeconomic and pharmacoepidemiology. 2019; 12 (2): 91–114. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114 (in Russian).]
- Borges MC, Schmidt AF, Jefferis B et al. *Circulating Fatty Acids and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: Individual Participant Data Meta-Analysis in Up to 16 126 Participants.* J Am Heart Assoc 2020; 9 (5): e013131. DOI: 10.1161/JAHA.119.013131. PubMed PMID: 32114887.
- Marston NA, Giugliano RP, Im K et al. *Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials.* Circulation 2019; 140 (16): 1308–17. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998. PubMed PMID: 31530008; PMCID: PMC6791781.
- Hodson L, Bhatia L, Scorletti E et al. *Docosahexaenoic acid enrichment in NAFLD is associated with improvements in hepatic metabolism and hepatic insulin sensitivity: a pilot study.* Eur J Clin Nutr 2017; 71 (8): 973–9. DOI: 10.1038/ejcn.2017.9
- Wang F, Wang Y, Zhu Y et al. *Treatment for 6 months with fish oil-derived n-3 polyunsaturated fatty acids has neutral effects on glycemic control but improves dyslipidemia in type 2 diabetic patients with abdominal obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Eur J Nutr 2017; 56 (7): 2415–22. DOI: 10.1007/s00394-016-1352-4. PubMed PMID 27913872.
- Jacobo-Cejudo MG, Valdés-Ramos R, Guadarrama-López AL et al. *Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Metabolic and Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes Mellitus Patients.* Nutrients 2017; 9 (6): 573. DOI: 10.3390/nu9060573. PubMed PMID 28587203.
- Cruz-Hernandez C, Destaillets F, Thakkar SK et al. *Monoacylglycerol-enriched oil increases EPA/DHA delivery to circulatory system in humans with induced lipid malabsorption conditions.* J Lipid Res 2016; 57 (12): 2208–16. DOI: 10.1194/jlr.P070144

27. Becic T, Studenik C. Effects of Omega-3 Supplementation on Adipocytokines in Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Metab J* 2018; 42 (2): 101–16. DOI: 10.4093/dmj.2018.42.2.101. PubMed PMID: 29676540; PMCID: PMC5911513.
28. Chinnery HR, Naranjo Golborne C, Downie LE. Omega-3 supplementation is neuroprotective to corneal nerves in dry eye disease: a pilot study. *Ophthalmic Physiol Opt* 2017; 37 (4): 473–81. DOI: 10.1111/opo.12365. PubMed PMID 28295445.
29. Bozzatello P, Brignolo E, De Grandi E, Bellino S. Supplementation with Omega-3 Fatty Acids in Psychiatric Disorders: A Review of Literature Data. *J Clin Med* 2016; 5 (8). DOI: 10.3390/jcm5080067
30. Su KP, Huang SY, Chiu CC, Shen WW. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13 (4): 267–71
31. Zhang MM, Zou Y, Li SM et al. The efficacy and safety of omega-3 fatty acids on depressive symptoms in perinatal women: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Transl Psychiatry* 2020; 10 (1): 193. DOI: 10.1038/s41398-020-00886-3. PubMed PMID: 32555188; PMCID: PMC7299975.
32. Harris MA, Reece MS, McGregor JA et al. The Effect of Omega-3 Docosahexaenoic Acid Supplementation on Gestational Length: Randomized Trial of Supplementation Compared to Nutrition Education for Increasing n-3 Intake from Foods. *Biomed Res Int* 2015; 123078. DOI: 10.1155/2015/123078
33. Prado EL, Ashorn U, Phuka J et al. Associations of maternal nutrition during pregnancy and post-partum with maternal cognition and caregiving. *Matern Child Nutr* 2018; 14 (2): e12546. DOI: 10.1111/mcn.12546. PubMed PMID 29098783.
34. Arvizu M, Afeiche MC, Hansen S et al. Fat intake during pregnancy and risk of preeclampsia: a prospective cohort study in Denmark. *Eur J Clin Nutr* 2019; 73 (7). DOI: 10.1038/s41430-018-0290-z
35. Bakouei F, Delavar MA, Mashayekh-Amiri S et al. Efficacy of n-3 fatty acids supplementation on the prevention of pregnancy induced- hypertension or preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2020; 59 (1): 8–15. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.11.002. PubMed PMID: 32039806.
36. Stoutjesdijk E, Schaafsma A, Dijk-Brouwer DAJ, Muskiet FAJ. Fish oil supplemental dose needed to reach 1g% DHA+EPA in mature milk. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2018; 128: 53–61. DOI: 10.1016/j.plefa.2017.11.003
37. Deng J, Li X, Ding Z, Wu Y et al. Effect of DHA supplements during pregnancy on the concentration of PUFA in breast milk of Chinese lactating mothers. *J Perinat Med* 2017; 45 (4): 437–41. DOI: 10.1515/jpm-2015-0438
38. Gustafson KM, Carlson SE, Colombo J et al. Effects of docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy on fetal heart rate and variability: a randomized clinical trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013; 88 (5): 331–8. DOI: 10.1016/j.plefa.2013.01.009
39. Granot E, Jakobovich E, Rabinowitz R et al. DHA supplementation during pregnancy and lactation affects infants' cellular but not humoral immune response. *Mediators Inflamm* 2011; 493925. DOI: 10.1155/2011/493925
40. Ramakrishnan U, Stein AD, Parra-Cabrera S 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 Bull* 2010; 31 (Suppl. 2): S108–16. DOI: 10.1177/15648265100312S203
41. Mulder KA, King DJ, Innis SM. Omega-3 fatty acid deficiency in infants before birth identified using a randomized trial of maternal DHA supplementation in pregnancy. *PLoS One* 2014; 9 (1): e83764. DOI: 10.1371/journal.pone.0083764
42. Shulkin M, Pimpin L, Bellinger D et al. N-3 Fatty Acid Supplementation in Mothers, Preterm Infants, and Term Infants and Childhood Psychomotor and Visual Development: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr* 2018; 148 (3): 409–18. DOI: 10.1093/jn/nxx031. PubMed PMID: 29546296; PMCID: PMC6251555.
43. Торшин И.Ю., Громова О.А., Зайчик Б.Ц., Ружицкий А.О. Комплексное исследование состава экстрактов жира рыб и количественные критерии для различения стандартизированных экстрактов омега-3-полиненасыщенных жирных кислот. *Кардиология*. 2020; 60 (5): 1–10. DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1053 [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Zaychik B.Ts., Ruzhitsky A.O. Comprehensive study of the composition of fish fat extracts and quantitative criteria for distinguishing standardized omega-3 polyunsaturated fatty acids extracts. *Kardiologiya*. 2020; 60 (5): 1–10. DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1053 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., науч. рук. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ РАН. E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X; Author ID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; WOS ID: J-4946-2017; SPIN-код: 6317-9833

Торшин Иван Юрьевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотр. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ РАН. ORCID: 0000-0002-2659-7998; Scopus Author ID: 7003300274; Author ID: 54104; WOS ID: C-7683-2018; SPIN-код: 1375-1114

Гришина Татьяна Романовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии ФГОУ ВО ИвГМА. ORCID: 0000-0002-1665-1188; Author ID: 113019

Малиевская Светлана Ивановна – д-р мед. наук, проф., проректор по научной работе ФГБОУ ВО СГМУ. ORCID: 0000-0003-2521-0824; eLIBRARY SPIN: 6257-4400

Olga A. Gromova – D. Sci. (Med.), Prof., Federal Research Center “Informatics and Management”. E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X; Author ID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; WOS ID: J-4946-2017; SPIN-код: 6317-9833

Ivan Iu. Torshin – Cand. Sci. (Chem.), Federal Research Center “Informatics and Management”. ORCID: 0000-0002-2659-7998; Scopus Author ID: 7003300274; Author ID: 54104; WOS ID: C-7683-2018; SPIN-код: 1375-1114

Tatiana R. Grishina – D. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical Academy. ORCID: 0000-0002-1665-1188; Author ID: 113019

Svetlana I. Maliavskaja – D. Sci. (Med.), Prof., Northern State Medical University. ORCID: 0000-0003-2521-0824; eLIBRARY SPIN: 6257-4400

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.10.2020