

© ЧУЛКОВ В. С., ГАВРИЛОВА Е. С., ЧУЛКОВ В. С., МИНИНА Е. Е.

УДК: 618.1+616.12-008.9

DOI: 10.20333/2500136-2018-4-13-21

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ И КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ РИСК

В. С. Чулков, Е. С. Гаврилова, В. С. Чулков, Е. Е. Минина

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск 454092, Российская Федерация

Резюме. В статье приводится обзор исследований, изучавших влияние макро- и микронутриентов на состояние репродуктивного здоровья и их потенциальное влияние на последующий кардиометаболический риск, начиная с внутриутробного развития. Уникальность действия, биологические эффекты и синергизм или антагонизм макро- и микронутриентов определяют их взаимосвязь с другими регуляторами репродуктивной функции всего организма. Представляется значимой компенсация дефицита макро- и микронутриентов, являющейся важной профилактической и лечебной опцией в рамках современных стратегий, направленных на улучшение репродуктивного здоровья. Одним из перспективных направлений, позволяющих решать эту проблему общественного здоровья, является обогащение продуктов питания витаминами и микроэлементами.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, кардиометаболический риск, фолиевая кислота, дефицит магния, мио-инозитол, витамин D, пороки развития.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Чулков ВС, Гаврилова ЕС, Чулков ВС, Минина ЕЕ. Репродуктивное здоровье и кардиометаболический риск. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018;(4):13-21. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-13-21

REPRODUCTIVE HEALTH AND CARDIOMETABOLIC RISK

V. S. Chulkov, E. S. Gavrilova, V. S. Chulkov, E. E. Minina

South Ural State Medical University, Chelyabinsk 454092, Russian Federation

Abstract. The article contains a review of the research works, studying the influence of macro- and micronutrients on the state of reproductive health and their potential impact on subsequent cardiometabolic risk, starting from prenatal development. Unique actions, biological effects and synergism or antagonism of macro- and micronutrients determine their correlation with other regulators of reproductive function of the whole organism. It is significant to compensate the deficit of macro- and micronutrients, which are important preventive and curative options in the framework of modern strategies, aimed at improving the reproductive health. One of the promising areas, that allow to solve the problem of public health, is the enrichment of food with vitamins and microelements.

Key words: reproductive health, cardiometabolic risk, folic acid, magnesium deficiency, myo-inositol, vitamin D, abnormalities.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Chulkov VS, Gavrilova ES, Chulkov VS, Minina EE. Reproductive health and cardiometabolic risk. *Siberian Medical Review.* 2018;(4):13-21. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-13-21

Актуальность темы. Во всем мире инициативы в области репродуктивного здоровья нацелены на решение комплекса экономических и социально-демографических мероприятий, направленных на улучшение состояния здоровья, медицинское обслуживание населения и устранение факторов, связанных с повышенным риском заболеваемости и смертности вследствие репродуктивных событий в течение всей жизни. Ежегодно во всем мире умирают почти 300 000 женщин и четыре миллиона детей в течение первого месяца жизни из-за причин, связанных с беременностью [1-3]. В дополнение к этому 10-20 миллионов женщин страдают от физических и/или умственных расстройств, связанных с осложнениями беременности [4]. Большинство этих случаев смерти, заболеваемости и инвалидности можно было бы предотвратить с помощью своевременных медицинских мероприятий, включая предупреждение ранней и нежелательной беременности. Более 50 % женщин в развивающихся странах могли бы избежать беременно-

сти, используя современные методы контрацепции. К сожалению, до сих пор более двадцати миллионов женщин ежегодно делают аборт [5]. Экономическое бремя данной проблемы определяется ежегодными вложениями около сотни миллионов долларов [6].

Понятие «репродуктивное здоровье» получило распространение в мире в 1980-х годах и своим содержанием тесно связано с правом женщин и мужчин на охрану здоровья, в том числе в сфере репродуктивной системы, и здоровый образ жизни [7].

По определению ВОЗ, «репродуктивное здоровье - это состояние физического, духовного и социального благополучия, а не просто отсутствие заболевания или немоци во всем, что касается репродуктивной системы организма и ее нормального функционирования». Репродуктивное здоровье можно понимать, как совокупность результатов, которое определяется с помощью системы взаимодействующих индивидов: девочек-подростков, женщин, их мужчин и семей, медицинских работников, а также других общественных

представителей. Лица в пределах этой кооперации должны постоянно делать выбор и принимать решения, которые влияют на репродуктивные исходы [8].

В настоящее время не вызывает сомнения важная роль макро- и микроэлементов в регуляции многообразных функций всего организма. Они участвуют в регуляции синтеза ферментов, гормонов, витаминов и многих белков [9].

Беременность – особое состояние, при котором женщина ответственна не только за свое собственное здоровье, но и за здоровье и благополучие будущего ребенка. Во время внутриутробного развития закладывается фундамент здоровья человека на всю жизнь. Нормальное потребление витаминов обуславливает снижение окислительных процессов в организме, поддерживает маточно-плацентарную систему, предотвращает формирование врожденных пороков развития [10, 11]. Дефицит потребления витаминов и минеральных веществ матерью может сказаться на развитии и заболеваемости ребенка в будущем. Согласно данным Института Медицины США, во время беременности потребность в витаминах и микроэлементах возрастает до 185 % по сравнению с небеременными женщинами. Например, потребность в фолиевой кислоте увеличивается на 150 %, в витамине В2 – на 127 %, в железе – на 146 % [12].

Первое десятилетие XXI века благодаря данным доказательной медицины ответило на ключевой вопрос нутрициологии о значимости фолатов для здоровья организма человека вне зависимости от гендерной принадлежности [13]. Дефицит фолатов стимулируют пластические процессы во всех органах, особенно эритро-, лейко- и тромбопоэз. Следовательно, нарушения метилирования ДНК вследствие дефицита фолатов будут приводить к замедлению роста одних типов клеток или, наоборот, к гиперпролиферации других типов клеток. Эти нарушения будут негативно влиять на внутриутробное развитие плода и могут привести к самым различным порокам развития [11].

Главная опасность фолиевого дефицита при беременности – дефекты нервной трубки (ДНТ) у потомства. Дефекты нервной трубки, присутствующие в виде широкого спектра фенотипов и этиологии, являются многофакторными с большим количеством неясных генетических компонентов, внешних факторов окружающей среды и их взаимодействия. Самые распространенные формы – анэнцефалию и расщелину позвоночника (*spina bifida*) ежегодно фиксируют у 300 000 новорожденных во всем мире. Ряд систематических обзоров и метаанализов рандомизированных клинических исследований четко продемонстрировали снижение ДНТ, как минимум, на 70 % при использовании фолатных добавок в критический период до и после зачатия [14, 15]. Коварство этих нарушений

связано с тем, что нейруляция завершается в течение первых 28 дней внутриутробного развития. Женщина в этот период может даже не подозревать о грядущем материнстве. Исходя из этого очевидно, что профилактический прием фолатов необходимо начать заблаговременно (оптимально 3 месяца до зачатия) для достижения их достаточной концентрации в крови к периоду нейруляции [16]. Клинические исследования также показали, что важным маркером осложнений беременности и ее неблагоприятного исхода служит гомоцистеин. Гипергомоцистеинемия сопряжена со значительным риском ДНТ и низкой массой тела новорожденного. Кроме того, более низкое содержание фолатов в крови матери коррелирует с преждевременными родами, а более высокие концентрации гомоцистеина – с преэклампсией [17]. Очевидно, что данная проблема потенциально может быть связана и с дефицитом других микроэлементов, важных для благоприятного исхода беременности.

Преконцепционное и гестационное применение фолатов достоверно уменьшает риск не только врожденных пороков развития плода (ДНТ, пороков сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы, расщелины верхнего неба, дефектов конечностей, больших артерий, пупочной грыжи и даже синдрома Дауна), но и вероятность привычного невынашивания беременности, неразвивающейся беременности, преждевременных родов, преэклампсии, хронической плацентарной недостаточности и рождения маловесных детей. Нехватка фолатов в организме беременной ассоциирована с нарушениями развития речи у ребенка в последующем. Кроме того, достоверно доказана связь фолиевого дефицита у матери и риска аутизма, а также онкологических заболеваний у ее потомства [14].

У мужчин фолиевая кислота дополнительно влияет на количество и генетическое качество сперматозоидов, для продукции которых также необходимы нуклеиновые кислоты и белок. Регулярное употребление высоких доз фолиевой кислоты препятствует анеуплоидии и образованию дефектных сперматозоидов с добавочными хромосомами, либо их нехваткой. По статистике, в сперме здоровых мужчин в среднем присутствует около 4% сперматозоидов с аномальным числом хромосом. Анеуплоидия может быть причиной бесплодия, выкидышей и рождения детей с такими заболеваниями, как синдромы Дауна и Кляйнфельтера. Ученые из Калифорнийского университета собрали информацию о пищевом рационе и употреблении витаминных добавок у 89 здоровых некурящих мужчин. Исследователи пришли к выводу, что потребление высоких доз фолиевой кислоты препятствует анеуплоидии. У мужчин, принимавших наибольшее количество витамина В9 (от 722 до 1150

мкг в день), анеуплоидию регистрировали на 20-30 % реже, чем в группе с низким уровнем потребления фолатов. В связи с этим, мужчинам детородного возраста в период планирования зачатия ребенка рекомендовано не менее 3 месяцев принимать фолиевую кислоту [14].

Патогенетически дефицит фолиевой кислоты связан с гипергомоцистеинемией. В основе развития инсульта и инфаркта миокарда чаще всего лежат атеросклеротические процессы сосудистых стенок, с которыми, как показали работы последних 15 лет, связан повышенный уровень гомоцистеина в крови. D. Djuric et al. в 2008 году установили, что регулярный прием фолиевой кислоты (в дозе около 200 мкг/сут) значительно снижает его содержание в крови и сокращает ежегодную смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Согласно метаанализу 2012 года, объединившему результаты рандомизированных клинических исследований с участием 58 804 пациентов, прием фолиевой кислоты снижает риск инсульта [19]. По данным других исследователей, прием уменьшает вероятность парезов, параличей и заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и сочетанием хронических заболеваний почек с утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий [20-22]. Так, результаты исследования, проведенного среди 93 803 молодых женщин 27-44 лет в США, показали, что потребление 800 мкг/сут фолатов по сравнению с 200 мкг/сут и менее достоверно снижало риск АГ на 45 % (отношение шансов – 0,55; 0,32-0,94; $p=0,03$) [23].

В регуляции репродуктивных процессов, как у женщин, так и у мужчин очень важную роль играет витамин D [24]. Данный факт обусловлен тем, что рецепторы витамина D представлены в овариальной ткани, эндометрии, фаллопиевых трубах, также как и в децидуальной оболочке и плаценте. Витамин D участвует в стероидогенезе и, по данным ряда исследований, включен в патофизиологию некоторых заболеваний у женщин репродуктивного возраста, которые подвергаются процедурам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [25]. Обеспеченность населения РФ витамином D признается очень низкой, особенно в Северных регионах, в зонах мегаполисов и экологически неблагоприятных районах. Недостаточность витамина D у взрослых чаще всего обусловлена недостаточностью инсоляции и потреблением высокоуглеводистой пищи, не сбалансированной по соотношению в ней кальция, фосфора и магния [26].

Систематический обзор, куда вошло 290 проспективных когортных рандомизированных исследований, отразил влияние уровня витамина D на 172 основных физиологических показателя здоровья человека, связанные с риском различных возраст-ас-

социированных заболеваний. Дефицит витамина D является маркером плохого состояния здоровья, независимо от того, является ли этот дефицит фактической причиной ухудшения данного показателя здоровья или ассоциирован с другими факторами [27].

Последние эпидемиологические и экспериментальные данные [28-32] показали, что низкий уровень витамина D тесно связан с высоким риском общей смертности, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний (в основном рак молочной железы, рак предстательной железы и толстой кишки), саркопении (дефицит мышечной массы), ожирения, метаболического синдрома, а также инсулинорезистентности и сахарного диабета 1-го и 2-го типа у взрослых людей. Несмотря на свою важную роль витамина D в гомеостазе костей, развитии головного мозга и модуляции иммунной системы, его влияние в период антенатального развития до сих пор плохо изучено, что вероятнее всего связано с отсутствием стандартизации пороговых значений традиционных биомаркеров. В одном систематическом обзоре было показано, что женщины с концентрацией 25-гидроксивитамина D ($25(\text{OH})\text{D}$) < 50 нмоль/л при беременности имеют повышенный риск развития преэклампсии, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов и рождения маловесных детей [33].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенным эндокринным заболеванием среди женщин репродуктивного возраста. СПКЯ характеризуется повышенной секрецией андрогенов яичниками и надпочечниками, симптомами гиперандрогенизма, резистентностью к инсулину, повышенному риску развития диабета 2-го типа, нарушением менструации и репродуктивной функции женщин [34]. Исследования, касающиеся обеспеченности витамином D у пациенток с СПКЯ, показали прямую связь между уровнем витамина и метаболическими нарушениями, резистентностью к инсулину, повышением индекса массы тела, количеством триглицеридов, общего тестостерона и дегидроэпиандростерона в крови [35-37].

СПКЯ существенно повышает риск гиперплазии эндометрия, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа, ожирения, дислипидемии, рака молочной железы, гипертонии, тромбоэмболии вследствие повышения свертываемости крови (и, следовательно, риска таких заболеваний, как инфаркт миокарда и инсульт), в том числе в молодом возрасте [38-40].

Перспективным направлением в профилактике и терапии СПКЯ является использование мио-инозитола – микронутриента, которому часто не уделяется достаточного внимания в нутритивной поддержке репродуктивного здоровья [41]. Важность мио-инозитола для регуляции физиологического протекания

широкого круга процессов в организме человека была установлена в результате систематического анализа более чем 37 000 публикаций по мио-инозитолу [42]. Основной функцией мио-инозитола и его производных является участие во внутриклеточной передаче сигнала и обеспечении функционирования таких важнейших рецепторов, как рецепторы инсулина, репродуктивных гормонов, факторов роста, катехоламинов и др. Более половины инозитолзависимых белков необходимы для поддержки функционирования сердечно-сосудистой системы, иммунитета и центральной нервной системы. Мио-инозитол является важным синергистом фолатов и других витаминов (В₅, РР) и минералов (кальций, магний).

Гиперинсулинемия причинно связана с СПКЯ, так что при преодолении гиперинсулинемии становится возможной коррекция эндокринных и репродуктивных нарушений [43-46]. Являясь так называемыми вторичными сигналами, производные мио-инозитола совместно с ионами кальция и магния осуществляют передачу сигнала по внутриклеточному каскаду от инсулинового рецептора. Каскад инсулинового рецептора представляет собой совокупность специфических белков и других молекул (в том числе производных мио-инозитола), последовательно активирующих друг друга после связывания инсулина с его рецептором. В результате эти внутриклеточные процессы приводят к повышению экспрессии транспортера глюкозы, инициируют процессы адсорбции рецептора инсулина, стимулируют переработку углеводов и жиров для поддержания энергетического метаболизма клетки [47]. Эти реакции клетки на связывание инсулина со своим рецептором принципиально необходимы для снижения риска инсулинорезистентности, диабета, избыточного веса и ожирения.

Мио-инозитол также необходим для профилактики пороков развития плода у пациенток, резистентных к фолиевой кислоте, в том числе для профилактики ДНТ [48, 49]. Пилотное двойное слепое рандомизированное клиническое исследование инозитола было проведено в Соединенном Королевстве в период с 2009 по 2013 год для того, чтобы оценить преимущества его добавления к фолиевой кислоте. В исследовании PONTI (Prevention Of Neural Tube defects by Inositol) включались женщины, имевшие один и более дефектов нервной трубки в анамнезе. Дизайн исследования включал рандомизацию равного числа беременных женщин с инозитолом (1 г в день) и фолиевой кислотой (5 мг в день) и группы плацебо с монотерапией фолиевой кислотой. Среди 99 женщин, включенных в исследование, 47 согласились быть рандомизированными. Большинство рандомизированных женщин (46 из 47) имели неблагоприятный исход предыдущей беременности (31 – *spina bifida* и

15 – анэнцефалию; одна женщина имела две предыдущие беременности с анэнцефалией). Среди 14 установленных беременностей в группе с инозитолом и фолиевой кислотой все дети родились без ДНТ. В то же время, среди 19 беременностей в группе плацебо с фолиевой кислотой, 18 закончились успешно, а у одного плода была диагностирована анэнцефалия при ультразвуковом исследовании [49].

В контексте профилактики ДНТ результаты недавних исследований представляются обнадеживающими, но в настоящее время эти исследования недостаточны, чтобы постулировать значимый протективный эффект инозитола. В то же время исследования для первичной профилактики ДНТ не проводились, что, в свою очередь, может определять потенциальные преимущества его применения для первичной профилактики фолат-зависимых пороков развития.

По данным многочисленных исследований, дефицит магния оказывает негативное влияние на состояние здоровья человека, способствуя формированию многочисленных хронических заболеваний, таких как избыточная масса тела, сахарный диабет, артериальная гипертензия, пролапс митрального клапана, стенокардия, уролитиаз, желчнокаменная болезнь, синдром дефицита внимания с гиперактивностью и ряд прочих [50].

Проведенный в 2013 году систематический обзор и метаанализ исследований, включавший в себя 313 041 пациентов, показал достоверную связь между риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и содержанием магния в плазме крови, поступлением его с пищей. Так, повышение уровня магния в плазме крови на 0,2 ммоль/л снижало относительный риск сердечно-сосудистых заболеваний на 30 % (ОР- 0,70; 95 % ДИ 0,56–0,88). В то же время, увеличение поступления магния с пищей на 200 мг/день снижало риск развития ишемической болезни сердца на 22 % (ОР - 0,78; 95 % ДИ 0,67–0,92) [51]. При увеличении суточного потребления магния снижается риск развития метаболического синдрома [52]. Согласно данным другого исследования, включавшего в себя 32 826 женщин, низкие уровни магния в плазме крови (<0,82 ммоль/л) повышали риск ишемического инсульта в 1,57 раз (1,09–2,27; p=0,01), а тромботического инсульта – в 1,66 раз (1,03–2,65; p=0,03) у женщин в любом возрасте [53].

Дефицит микроэлементов может быть связан с различными краткосрочными неблагоприятными исходами беременности. В то же время, их влияние на здоровье и долгосрочный прогноз, включая хронические заболевания у этих детей, в значительной степени неизвестны. В настоящее время принято считать, что в начале жизни пищевые риски в сочетании с изменениями в образе жизни во взрослой жизни, могут

привести к повышенному риску хронических заболеваний [54]. В большом обзоре, в котором рассматривались различные доказательства, включая исследования на животных, авторы пришли к выводу, что существуют сильные взаимосвязи между внутриутробным микронутриентным статусом и потенциальным риском хронических заболеваний, хотя основные механизмы остаются во многом неясными. Тем не менее, известно, что микронутриентный статус у плода и новорожденного может изменять метаболизм, сосудистую сеть и развитие органов и систем, что может иметь последствия в виде повышения риска кардио-метаболических нарушений, ожирения, измененной функции почек, а в конечном итоге - сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [55].

Многочисленные исследования обнаружили более высокие показатели заболеваемости и смертности среди лиц, имевших недостаток питательных веществ в течение гестационного периода развития [56]. Воздействие на ранних сроках беременности в последующем было связано с нарушением толерантности к глюкозе, увеличением распространенности ишемической болезни сердца, повышением атерогенности липидного профиля, увеличением риска ожирения, повышенным риском шизофрении и нарушений свертывания крови [57]. Некоторые из этих заболеваний были найдены во втором поколении, характеризуясь более высокими показателями ожирения и ассоциированных с ним сопутствующих заболеваний [33]. Известно также, что дефицит питательных веществ во время беременности может привести к эпигенетической модификации генома человека, что приводит к изменениям в экспрессии генов, без изменений в нуклеотидной последовательности. В проспективных исследованиях повышение уровня гомоцистеина у матери во время беременности ассоциировалось с негативными гестационными исходами, а в последующем увеличивало частоту ожирения и сахарного диабета 2 типа у этих матерей и их детей [58].

Возрастающим трендом неинфекционных заболеваний является увеличение числа матерей с избыточным весом и ожирением и рождения детей с недостаточным весом, что называется «двойным бременем» недостаточного питания. Так, например, в когортном исследовании, проведенном в Дании, было показано, что женщины с ожирением имеют более высокий риск дефицита микронутриентов [59], и поэтому недостаток этих компонентов во время беременности у женщин с избыточной массой тела/ожирением становится все более серьезной проблемой в ситуациях с низким и средним уровнем дохода.

В то же время применение некоторых микронутриентов не продемонстрировало преимуществ при назначении во время беременности. Так, применение

высоких доз витамина С и витамина Е не только не предотвращало развитие преэклампсии, но и увеличивало частоту рождения детей с низким весом. Другой систематический обзор также подтвердил отсутствие положительного влияния этих витаминов на развитие преэклампсии и выявил повышенный риск развития гестационной артериальной гипертензии и преждевременного разрыва околоплодных оболочек. В связи с чем, в настоящее время отсутствуют доказательства, позволяющие безопасно применять добавки с содержанием высоких доз витаминов С и Е [33].

Одним из перспективных направлений современной нутрициологии является обогащение пищевых продуктов – фортификация, реализующая себя в рамках комплексной стратегии по улучшению питания, в том числе для беременных женщин. Примером являются программы применения йодированной соли, которые в настоящее время внедряются во многих странах мира, и последние два десятилетия продемонстрировали значительный прогресс. Так, во всем мире 76% семей теперь в достаточной мере потребляют йодированную соль. С другой стороны, около 30% детей школьного возраста, по различным оценкам, имеют недостаток поступления йода, что замедляет глобальный прогресс этой проблемы. Было также показано, что обеспечение сбалансированного белкового рациона для беременных женщин с низким весом имеет достаточные доказательства уменьшения числа рождения маловесных детей и частоты мертворождений, тогда как обогащение витамином D и цинком в сочетании со сбалансированным питанием матери, хотя и являются перспективными, но в настоящее время остаются недостаточно изученными и доказанными [60].

Обогащение зерновых железом и другими микронутриентами, такими как витамины группы В, цинк и даже селен, проводится, например, в США уже более 60 лет, а в 80-ти странах мира законодательно закреплены меры по обогащению промышленно измельченного зерна (в 79 странах обогащается пшеничная мука, в 12 странах – продукты из кукурузы, а в пяти – рис). Коста-Рика – единственная страна, которая предусматривает укрепление всех трех зерен, а Папуа-Новая Гвинея – единственная страна, в которой законодательно обогащается только рис. В 79 странах, где фортифицируется пшеничная мука, требуется добавление, по крайней мере, железа и фолиевой кислоты, за исключением Австралии, которая не включает железо. В то же время в Конго, Филиппинах, Венесуэле и Соединенном Королевстве, не добавляют фолиевую кислоту. Кроме того, в семи странах обогащается, по крайней мере, половина промышленно измельченной пшеничной муки добровольными усилиями без вмешательства

законодательства. В настоящее время считается, что примерно треть (31%) измельченной в мире пшеничной муки обогащена, по крайней мере, железом или фолиевой кислотой путем таких обязательных и добровольных усилий [60]. Другим примером может послужить обогащение сахара витамином А в Центральной Америке. Систематическая проблема заключается в том, что наиболее подверженные риску категории людей либо не могут позволить себе обогащенные продукты питания, либо они вообще недоступны для них, особенно в странах с низким доходом. Тем не менее, фортификация, вероятно, будет перспективным направлением по сокращению дефицита витаминов и питательных микроэлементов, в том числе и для беременных женщин.

Необходимость в улучшении питания для репродуктивного здоровья рекомендуется последовательно, хотя мероприятия не всегда доступны для многих молодых людей во всем мире. Следовательно, программы нутриентной поддержки, фортификации и мероприятия по здоровому питанию должны быть расширены с необходимой поддержкой социального и культурного сектора. В связи с долгосрочными результатами по влиянию на репродуктивное здоровье, в том числе в межпоколенческом аспекте, необходимо обеспечить адекватное потребление микронутриентов среди декретированных групп, особенно в детском возрасте – в первые несколько лет жизни, в подростковом возрасте, в период беременности, а также во время лактации.

Таким образом, требуется дальнейшее внедрение и изучение эффективности программ по снижению дефицита питательных микроэлементов, которые должны улучшить общий нутритивный статус женщин и мужчин, тем самым позитивно влияя как на состояние репродуктивного здоровья в рамках краткосрочного воздействия, так и на уменьшение риска сердечно-сосудистых заболеваний в концепции долгосрочных перспектив.

Литература / References

1. Ashton L, Giridhar N, Holcombe SJ, Madon T, Turner E. A review of behavioral economics in reproductive health. Berkeley, CA: Behavioral Economics in Reproductive Health Initiative, 2015. 44 p.
2. World Health Organization. World Health Statistics 2014. WHO Press, Geneva, 2014. 177 p.
3. Campbell OMR, Graham WJ. Strategies for reducing maternal mortality: getting on with what works. *Lancet*. 2006;368(9543):1284–99. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69381-1
4. Gill K, Pande R, Malhotra A. Women deliver for development. *Lancet*. 2007;370(9595):1347-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61577-3

5. Singh S, Darroch J, Ashford L, Vlassoff M, Bernstein DS, Provided HF. Adding It Up: The Costs and Benefits of Investing in Family Planning and Maternal and Newborn Health. New York: Guttmacher Institute and United Nations Population Fund, 2009. 41 p.

6. Ashton L, Giridhar N, Holcombe SJ, Madon T, Turner E. A Review of Behavioral Economics in Reproductive Health. The Center for Effective Global Action: Behavioral Economics in Reproductive Health Initiative, 2015. 44 p.

7. Goldstone J. Population and security: how demographic change can lead to violent conflict. *Journal of International Affairs*. 2002;56(1):3-21.

8. Report of the International Conference on Population and Development, UNFPA, 1995. 296 p.

9. Bailey RL, West KP Jr, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015;66 (2):22-33. DOI: 10.1159/000371618.

10. Picciano MF. Pregnancy and lactation: physiologic adjustments, nutritional requirements and the role of dietary supplements. *The Journal of Nutrition*. 2003;(133):1997–2002.

11. Громова ОА. Актуальные вопросы витаминно-минеральной коррекциону беременных и кормящих. Данные доказательной медицины. Методические рекомендации для врачей. М., 2010. 114 с. [Gromova OA. Topical issues of vitamin and mineral correction in pregnant and lactating. Evidence-based medicine data. Guidelines. Moscow, 2010. 114 p. (In Russian)]

12. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. Washington: National Academies Press, 2001. 120 p.

13. Радзинский ВЕ. Фолаты в XXI веке вне беременности. Только доказанные факты. М.: Status Praesen; 2014. 16 с. [Radzinskiy VE. Folate in the XXI century without pregnancy. Only proven facts. Moscow: Status Praesens; 2014. 16 p. (In Russian)]

14. Czeizel AE, Dudas I, Vereczkey A, Banhidy F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients*. 2013;5(11):4760-75. DOI: 10.3390/nu5114760

15. Kar A, Kar T, Kanungo S, Guru L, Rath J, Dehuri P. Risk factors, organ weight deviation and associated anomalies in neural tube defects: A prospective fetal and perinatal autopsy series. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2015;58(3):285-91. DOI: 10.4103/0377-4929.162832

16. Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Carroll J, Cartier L, Gagnon A. Preconception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2015;37(6):534-52.

17. Чулков ВС, Вереина НК, Сеницын СП. Прогностическое значение гипергомоцистеинемии у беременных с хронической артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2011; 17(4):379-83. [Chulkov VS, Vereina, NK, Sinitin SP. Predictive value of hyperhomocysteinemia in pregnant women with chronic hypertension. *Arterial Hypertension*. 2011; 17(4):379-83. (In Russian)]
18. Djuric D, Jakovljevic V, Rasic-Markovic A, Djuric A, Stanojlovic O. Homocysteine, Folic acid and coronary artery disease: possible impact on prognosis and therapy. *The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences*. 2008;(50):39-48.
19. Yan HT, Lee MM, Hong KS, Ovbiagele B, Saver JL. Efficacy of folic acid supplementation in cardiovascular disease prevention: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Internal Medicine*. 2012;23(8):745-54. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.07.004
20. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;(369):1876-82. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60854-X
21. Huo Y, Qin X, Wang J, Sun N, Zeng Q, Xu X, Liu L, Xu X, Wang X. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice*. 2012;(66):544-51. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2012.02929.x
22. Qin X, Xu M, Zhang Y, Li J, Xu X, Wang X, Xu X, Huo Y. Effect of folic acid supplementation on the progression of carotid intima-media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012;(222):307-13. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.007
23. Forman JP, Rimm EB, Stampfer MJ, Curhan GC. Folate intake and the risk of incident hypertension among US women. *JAMA*. 2005;293(3):320-9. DOI: 10.1001/jama.293.3.320
24. Плещева АВ, Пигарова ЕА, Дзеранова ЛК. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. *Ожирение и метаболизм*. 2012;(2):33-42. [Plesheva AV, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin D and metabolism: facts, myths and misconceptions. *Obesity and Metabolism*. 2012;(2):33-42. (In Russian)]
25. Калинин СЮ, Жиленко МИ, Гусакова ДА, Тюзиков Р, Мсхалая ГЖ, Саблин КС, Дымова АВ. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин. *Проблемы репродукции*. 2016;22(4):28-36. [Kalinchenko SY, Zhilenko MI, Gusakova DA, Tjuzikov IA, Mshalaja GZ, Sablin KS, Dymova AV. Vitamin D and reproductive health of women. *Problemy Reproduktsii*. 2016;22(4):28-36. (In Russian)] DOI:10.17116/repro201622428-36
26. Громова ОА, Торшин ИЮ, Джиджихия ЛК, Гоголева ИВ. Роли витамина D в профилактике и лечении женского бесплодия. *Гинекология*. 2016;18(3):34-9. [Gromova OA, Torshin IYu, Dzhidzhikhia LK, Gogoleva IV. Roles of vitamin D in the prevention and treatment of female infertility. *Gynecology*. 2016;18(3):34-9. (In Russian)]
27. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;(2):76-89. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70165-7. Epub 2013 Dec 6
28. Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd MJ, Mullie P, Autier P. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *International Journal of Cancer*. 2011;128(6):1414-24. DOI: 10.1002/ijc.25439
29. Xu Y, He B, Pan Y, Deng Q, Sun H, Li R, Gao T, Song G, Wang S. Systematic review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Tumor Biology*. 2014;35(5):4153-69. DOI: 10.1007/s13277-013-1544-y
30. Xu Y, Shao X, Yao Y, Xu L, Chang L, Jiang Z, Lin Z. Positive association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prostate cancer risk: new findings from an updated meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2014;140(9):1465-77. DOI: 10.1007/s00432-014-1706-3
31. Zittermann A, Prokop S. The role of vitamin D for cardiovascular disease and overall mortality. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2014;(810):106-19.
32. Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, Bolland M, Grey A, Witham M, RECORD Trial Group. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2014;100(3):746-55.
33. Darnton-Hill I, Mkpuru UC. Micronutrients in pregnancy in low- and middle-income countries. *Nutrients*. 2015;7(3):1744-68. DOI: 10.3390/nu7031744
34. Ozkan S, Jindal S, Greenseed K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, Pal L. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2010;94(4):1314-19. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.019
35. Мальцева ЛИ, Полукеева АС, Гарифуллова ЮВ. Роль витамина D в сохранении здоровья и репродуктивного потенциала женщин. *Практическая медицина*. 2015;1(86):26-31. [Maltseva LI, Polukeeva AS, Garifullova YuV. The role of vitamin D for women's health and reproductive potential. *Practical Medicine*. 2015;1(86):26-31. (In Russian)]
36. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;(94):26-34. DOI: 10.1210/jc.2008-1454

37. Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *International Journal of Clinical Practice*. 2013;67(3):225-235. DOI: 10.1111/ijcp.12031
38. Гаврилова ЕС, Яшина ЛМ, Яшин ДА, Сумеркина ВА. Распространенность биологических факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и тревожно-депрессивной симптоматики во взаимосвязи с уровнем лептина сыворотки крови среди студенческой молодежи. *Фундаментальные исследования*. 2015;1(3):478-82. Ссылка активна на 01.10.2017. [Gavrilova ES, Yashina LM, Yashin DA. Prevalence of biological risk factors of chronic noncommunicable disease and alarm and depression in their interconnection with level of leptin among students. *Fundamental Research*. 2015;1(3):478-82. Accessed October 01, 2017. (In Russian)] <http://www.fundamental-research.ru/article/view?id=37042> (cited 2017 Oct 1)
39. Гаврилова ЕС, Яшина ЛМ, Яшин ДА. Распространенность основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и их взаимосвязь с показателями функции эндотелия и метаболическими нарушениями среди студенческой молодежи. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; (3). Ссылка активна на 01.10.2017. [Gavrilova ES, Yashina LM, Yashin DA. Prevalence of main risk factors of chronic noncommunicable diseases and their interconnection with endothelial function and metabolic malfunction among students. *Modern Problems of Science And Education*. 2014; (3). Accessed October 01, 2017. (In Russian)] <http://www.science-education.ru/117-13797>
40. Чулков ВлС, Сумеркина ВА, Чулков ВС. Маркеры дисфункции эндотелия и содержание адипокинов у молодых женщин с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением. *Уральский медицинский журнал*. 2015;6(129):118-21. [Chulkov VS, Sumerkina VA, Chulkov VS. Markers of endothelial dysfunction and adipokines in young women with hypertension and abdominal obesity. *Ural Medical Journal*. 2015;6(129):118-21. (In Russian)]
41. Saha L, Kaur S, Saha PK. Pharmacotherapy of polycystic ovary syndrome: an update. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2012; 26(1):54-62.
42. Лиманова ОА, Громова ОА, Торшин ИЮ, Громов АН, Гришина ТР. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;28(3):32-41. [Limanova OA, Gromova OA, Torshin IJ, Gromov AN, Grishina TR. Systematic analysis of the molecular and physiological effects of myo-inositol: data of molecular biology, experimental and clinical medicine. *Effective Pharmacotherapy*. 2013;28(3):32-41. (In Russian)]
43. Musacchio MC, Cappelli V, Di Sabatino A, Morgante G, De Leo V. Evaluation of the myo-inositol-monacolin K association on hyperandrogenism and on the lipidic metabolism parameters in PCOS women. *Minerva Ginecologica*. 2013;65(1):89-97.
44. Whiting L, Danaher RN, Ruggiero K, Lee CC, Chaussade C, Mulvey T, Phillips A, Loomes KM. D-chiro-inositol attenuates epinephrine-stimulated hepatic glucose output in the isolated perfused liver independently of insulin. *Hormone and Metabolic Research*. 2013;45(5):394-7. DOI: 10.1055/s-0032-1330016
45. Unfer V, Carlomagno G, Dante G, Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecological Endocrinology*. 2012; 28(7):509-15. DOI: 10.3109/09513590.2011.650660
46. Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP, Dillon P, Gunn RD, Allan G, Nestler JE. Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocrine Practice*. 2002;8(6):417-23. DOI: 10.4158/EP.8.6.417
47. Minozzi M, Nordio M, Pajalich R. The Combined therapy myo-inositol plus D-Chiro-inositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013;17(4):537-40.
48. Cavalli P, Copp AJ. Inositol and folate resistant neural tube defects. *Journal of Medical Genetics*. 2002;39(2):E5. DOI: 10.1136/jmg.39.2.e5
49. Greene ND, Leung KY, Gay V, Burren K, Mills K, Chitty LS, Copp AJ. Inositol for the prevention of neural tube defects: a pilot randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition*. 2016; (115):974-983. DOI: 10.1017/S0007114515005322.
50. Ткачева ОН, Громова ОА, Мишина ИЕ, Клеменов АВ. Макро- и микроэлементный статус при беременности. Дефицит магния и его коррекция при артериальной гипертензии у беременных. М.:Медпрактика-М; 2007. 132 с. [Tkacheva ON, Gromova OA, Mishina IE, Klemenov AV. Macro- and micronutrient status during pregnancy. Magnesium deficiency and its correction in pregnant women with arterial hypertension. Moscow: Medpraktika-M; 2007. 132 p. (In Russian)]
51. Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JH, de Oliveira Otto MC, Chiuve SE, Mozaffarian D. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;98(1):160-73. DOI: 10.3945/ajcn.112.053132. Epub 2013 May 29.
52. Ford ES, Li C, McGuire LC, Mokdad AH, Liu S. Intake of dietary magnesium and the prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(5):1139-46. DOI: 10.1038/oby.2007.628

53. Akarolo-Anthony SN, Jiménez MC, Chiuvе SE, Spiegelman D, Willett WC, Rexrode KM. Plasma magnesium and risk of ischemic stroke among women. *Stroke*. 2014;45(10):2881-6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005917. Epub 2014 Aug 12

54. Barker DJ. Developmental origins of chronic disease. *Public Health Nutrition*. 2012;(126):185-9. DOI: 10.1016/j.puhe.2011.11.014

55. Christian P, Stewart CP. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and risk of chronic disease. *The Journal of Nutrition*. 2010;(140):437-45. DOI: 10.3945 / jn.109.116327

56. Lindeboom M, Portrait F, van den Berg GJ. Long-run effects on longevity of a nutritional shock early in life: The Dutch Potato famine of 1846-1847. *Journal of Health Economics*. 2010;(29):617-29. DOI: 10.1016/j.jhealeco.2010.06.001

57. Lumey LH, Stein AD, Kahn HS, Romijn JA. Lipid profiles in middle-aged men and women after famine exposure during gestation: The Dutch Hunger Winter Families Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009; (89):1737-43. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27038

58. Kim MW, Ahn KH, Ryu KJ, Hong SC, Lee JS, Nava-Ocampo AA, Oh MJ, Kim HJ. Preventive effects of folic acid supplementation on adverse maternal and fetal outcomes. *PLoS One*. 2014;(9): e97273. DOI: 10.1371/journal.pone.0097273

59. Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A, Gaffey MF, Walker N, Horton S, Webb P, Black RE. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: What

can be done and at what cost? *Lancet* 2013; (382):452-477. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60996-4

60. Food Fortification Initiative. Why fortify? Improved health. Accessed October 01, 2017. http://www.ffinetwork.org/why_fortify/health.html

Сведения об авторах

Чулков Василий Сергеевич, д.м.н., доцент, Южно-Уральский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64; тел.: +7(351)2536911; e-mail: vschulkov@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0952-6856>

Гаврилова Елена Сергеевна, ассистент, Южно-Уральский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64; тел.: +7(351)2684139; e-mail: helengavrilova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7137-6935>

Чулков Владислав Сергеевич, ассистент, Южно-Уральский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64; тел.: +7(351)2536912; e-mail: chulkichan@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1948-8523>

Минина Елена Евгеньевна, к.м.н., ассистент, Южно-Уральский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64; тел.: +7(351)7284911; e-mail: eminina79@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1405-251X>

Author information

Vasilii S. Chulkov, Dr.Med.Sci., Associate Professor, South Ural State Medical University; Address: 64, Vorovsky Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092; Phone: +7(351)2536911; e-mail: vschulkov@rambler.ru <http://orcid.org/0000-0002-0952-6856>

Elena S. Gavrilova, Assistant, South Ural State Medical University; Address: 64, Vorovsky Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092; Phone: +7(351)2684139; e-mail: helengavrilova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7137-6935>

Vladislav S. Chulkov, Assistant, South Ural State Medical University; Address: 64, Vorovsky Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092; Phone: +7(351)2536912; e-mail: chulkichan@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1948-8523>

Elena E. Minina, Cand.Med.Sci., Assistant, South Ural State Medical University; Address: 64, Vorovsky Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092; Phone: +7(351)7284911; e-mail: eminina79@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-1405-251X>

Поступила 04.03.2017 г.
Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 03 March 2018
Accepted for publication 05 April 2018