

Особливості мікронутрієнтного обміну у вагітних з ожирінням (огляд літератури)

І. А. Жабченко^{ID}*^{A,F}, О. Р. Сюдмак^{ID}^{C,D}, І. С. Ліщенко^B, О. М. Бондаренко^E

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

вагітність, ожиріння, дефіцит, недостатність, мікронутрієнти, вітамін D, феритин, залізо, фолієва кислота, магній, мікроелементи, ускладнення вагітності.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 446-453

*E-mail: izhab@ukr.net

Key words:

pregnancy, obesity, deficiency, insufficiency, micronutrients, vitamin D, ferritin, iron, folic acid, magnesium, trace elements, pregnancy complications.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (3), 446-453

Ключевые слова:

беременность, ожирение, дефицит, недостаточность, микронутриенты, витамин D, ферритин, железо, фолиевая кислота, магний, микроэлементы, осложнения беременности.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 446-453

Наведено відомості сучасної фахової літератури щодо впливу найбільш значущих мікро-, макроелементів і вітамінів (вітамін D, фолієва кислота, магній і залізо) на перебіг вагітності та пологів у жінок з ожирінням. Подано вітчизняні та закордонні рекомендації щодо корекції нутритивних дефіцитів для запобігання розвитку ускладнень, починаючи з прегравідарного етапу та до завершення лактації.

Нині дефіцитні стани щодо мікро-, макроелементів і вітамінів – надзвичайно актуальна проблема, особливою групою ризику є жінки з надлишковою масою тіла та ожирінням, кількість яких невпинно зростає, збільшується також середній вік вагітних (35 років і старші). Важливо враховувати індекс маси тіла жінки для призначення мінімальної ефективної дози необхідних препаратів для забезпечення персоналізованого підходу. Своєчасна превентивна корекція мікронутрієнтного стану може знизити ризики розвитку складних акушерських синдромів, як-от преєклампсія, передчасні пологи, затримка росту плода, невиношування вагітності та плацентарна дисфункція.

Peculiarities of micronutrient metabolism in obese pregnant women (literature review)

I. A. Zhabchenko, O. R. Sudmak, I. S. Lishchenko, O. M. Bondarenko

Here we summarize up-to-date data on the influence of the most significant micro, macroelements, and vitamins, such as magnesium, vitamin D, iron, and folic acid, on the course of pregnancy and childbirth in obese women. The paper considers both domestic and foreign recommendations for correcting nutritional deficiencies to prevent the development of complications from the pregravid stage to the end of lactation.

Nowadays, the deficiency of micro-, macroelements and vitamins is an extremely urgent problem, especially in a group of special risk, i.e. overweight and obese women, whose number is steadily growing simultaneously with an increase of the number of pregnant women of 35+ years of age. It is important to consider a woman's body mass index to prescribe the minimum effective dose of the necessary drugs. Timely preventive personalized correction of the micronutrient state can reduce the risks of such major obstetric syndromes as preeclampsia, premature birth, fetal growth retardation, miscarriage, and placental dysfunction.

Особенности микронутриентного обмена у беременных с ожирением (обзор литературы)

И. А. Жабченко, О. Р. Сюдмак, И. С. Лищенко, Е. Н. Бондаренко

Представлены современные данные научной литературы о влиянии наиболее значимых микро-, макроэлементов и витаминов (витамин D, фолиевая кислота, магний и железо) на течение беременности и родов у женщин с ожирением. Приведены отечественные и зарубежные рекомендации по коррекции нутритивных дефицитов для предупреждения развития осложнений, начиная с прегравидарного этапа и до завершения лактации.

Дефицитные состояния микро-, макроэлементов и витаминов представляют чрезвычайно актуальную проблему, особая группа риска – женщины с избыточной массой тела и ожирением, количество которых неуклонно растет одновременно с увеличением среднего возраста беременных (35 лет и старше). Важно учитывать индекс массы тела женщины для назначения минимальной эффективной дозы необходимых препаратов для обеспечения персонализированного подхода. Своевременная превентивная коррекция микронутриентного состояния может снизить риски развития крупных акушерских синдромов, таких как преэклампсия, преждевременные роды, задержка роста плода, невынашивание беременности и плацентарная дисфункция.

Вагітність – стан, коли збільшується навантаження на всі органи та системи організму жінки, можуть проявлятися всі латентні процеси, що були компенсованими до настання вагітності. За сучасними даними, в 70–80 % вагітних є полііповітаміноз, який не залежить від пори року та місця проживання. Найчастіше реєструють дефіцитні стани щодо заліза, фолієвої кислоти, на

це ВООЗ звернула особливу увагу в рекомендаціях 2017 р. [1]. Визначили необхідність застосування цих речовин упродовж усієї вагітності, навіть при її фізіологічному перебігові. Серед інших дефіцитних станів у вагітних визначають нестачу кальцію та вітаміну D, йоду (в ендемічних регіонах), магнію, але їхня дотація має бути обґрунтована клініко-лабораторними даними.

Також надзвичайно актуальною є проблема ожиріння, частота якого сягає 15,5–26,9 % серед жінок репродуктивного віку [2], а також одночасне зростання кількості жінок старшого репродуктивного віку. Ці дві проблеми поєднують наявність супутніх соматичних захворювань, що може поглиблювати стани полігіповітамінозу та дефіциту мінеральних речовин.

За даними ВООЗ, майже 1 млрд 800 млн людей мають залізодефіцитну анемію. У понад 50 % жінок фертильного віку виявляють недостатні запаси заліза в організмі [4].

Залізодефіцитна анемія – провідна причина анемії, найпоширеніший у світі стан, що пов'язаний із харчовим дефіцитом [3].

За даними різних досліджень, у разі дефіциту заліза вагітні уразливіші до інфекційних захворювань, оскільки залізо бере участь у синтезі колагену, метаболізм порфірину, термінальному окисненні й окисному фосфорилуванні у клітинах, функції імунної системи тощо [4].

Крім того, при тривалій анемії порушується функція плаценти, розвивається плацентарна дисфункція з можливою реалізацією як гіпоксії, гіпотрофії плода та затримки його внутрішньоутробного росту. У 40–50 % випадків перебіг вагітності на тлі анемії ускладнюється виникненням преєклампсії, передчасні пологи реєструють у 11–42 % випадків, слабкість пологової діяльності спостерігають у 10–15 %, гіпотонічні кровотечі під час пологів виникають у 10 % породіль, гнійно-септичні захворювання в післяпологовий період – у 12 % випадків [4].

Під час вагітності фізіологічним є збільшення об'єму плазми, що циркулює, особливо у III триместрі вагітності, поступово розвивається гемодилуція, яка спричиняє зниження рівня гемоглобіну. Посилювати цей стан можуть супутні захворювання, преєклампсія, дефіцит заліза, фолатів, запальні процеси тощо [5].

За сучасними рекомендаціями, анемію визначають, коли концентрація гемоглобіну становить <110 г/л у I триместрі вагітності, <105 г/л у II та III триместрах та <100 г/л після пологів [5].

Найбільш ранній маркер дефіциту заліза – зниження рівня феритину в сироватці крові: 1 мкг феритину відповідає приблизно 8 мг депонованого заліза. Концентрація сироваткового феритину – індикатор для визначення дефіциту заліза під час вагітності, що використовують найчастіше, але нормальний рівень феритину не виключає наявності дефіциту заліза. Рівень феритину може зростати при запальних процесах, тому його оцінювання вважають коректним тільки при нормальному рівні С-реактивного білка та ШОЕ [6].

Є істотні відмінності порогових значень феритину, що рекомендовані різними групами експертів для діагностики залізодефіцитної анемії. Так, за результатами досліджень [7], межовим визначили рівень феритину <15 мкг/л, а група авторів [5] вважає діагностично значущим рівень феритину в сироватці крові <30 мкг/л. Тобто триває дискусія щодо того, який рівень феритину використовувати як поріг для діагностики дефіциту заліза.

ВООЗ (2017) рекомендує вагітним і жінкам, які годують, приймати або 30–60 мг заліза щодня, або 120 мг 1 раз на тиждень, коли виникають складнощі щоденного

приймання через можливі побічні ефекти препаратів [1].

Метаболізм кальцію та фосфору в кістковій тканині регулюється багатьма чинниками, серед них найважливішу роль відіграє вітамін D [8].

Дефіцит вітаміну D виявляють у представників усіх рас незалежно від географічних широт проживання. Це найпоширеніша нутриційна недостатність у світі. Так, 81,8 % українців мають його дефіцит, у 13,6 % зафіксована його недостатність, лише 4,6 % мають нормальний рівень вітаміну D у сироватці крові [9].

Інститут медицини та Комітет ендокринологів з укладання настанов із клінічної практики постановили, що дефіцит вітаміну D у дітей і дорослих – клінічний синдром, зумовлений низьким рівнем 25(OH)D у сироватці крові (нижчий за 20 нг/мл, тобто 50 нмоль/л). Рівень 25(OH)D 21–29 нг/мл (50,1–74,9 нмоль/л) треба оцінювати як недостатність вітаміну D. Достатнім рівнем вітаміну D треба вважати показник 25(OH)D понад 30 нг/мл (75 нмоль/л). Інтоксикація вітаміном D настає при рівні 25(OH)D понад 150 нг/мл (375 нмоль/л) [10].

Визначили зворотний зв'язок між рівнем 25(OH)D та індексом маси тіла понад 30 кг/м², а отже ожиріння асоціюється з дефіцитом вітаміну D [10].

Рецептори вітаміну D є в яєчниках, матці, трофобласті, плаценті та інших органах репродуктивної системи, тому логічно, що дефіцит вітаміну D впливає на функціональний стан репродуктивної системи та розвиток ускладнень вагітності [11]. Припускають, що призначення вітаміну D вагітним може зменшити ризик преєклампсії, низької ваги при народженні та передчасних пологів [12].

Окремим фактором ризику розвитку дефіциту вітаміну D вважають наявність ожиріння, адже відомо, що вітамін D депонується в жировій тканині, знижуючись у центральному кровотоку; біодоступність вітаміну D під час ожиріння зменшується [13].

Як відомо, є два прекурсори активного вітаміну D – вітамін D3 (холекальциферол) і D2 (ергокальциферол). D3 синтезується у шкірі під час опромінювання ультрафіолетом. Сонячні промені ультрафіолетової частини спектра потрапляють на шкіру та ізомеризують 7-дегідрохолестерол у превітамін D3, який потім конвертується в D3. Обидва попередники, потрапляючи у кров'яне русло, з'єднуються з вітамін-D-зв'язувальним протеїном (VDBP), який транспортує вітамін D в печінку. Саме там відбувається конвертація вітаміну D у кальцидіол, який є основною формою вітаміну D, що циркулює, і біомаркером D-статусу [9].

Метаболізм вітаміну D посилюється в період вагітності та під час лактації, він передається через плаценту, і його концентрація в пуповинній крові плода корелює з концентрацією у крові матері, хоча його рівень у плода, як правило, нижчий, ніж у сироватці крові матері [14].

За даними деяких досліджень, дефіцит вітаміну D пов'язаний із розвитком лейоміоми матки. Дослідження показують низький рівень 25(OH)D у пацієнок з об'ємними утвореннями матки і безпліддям [15].

Преєклампсію частіше виявляють у вагітних із дефіцитом вітаміну D. Роль вітаміну D як універсального модулятора імунної системи обґрунтовує зниження його рівня в контексті імунної відповіді вагітних. Зни-

ження рівня вітаміну D може призвести до порушення сприйнятливості ендометрію та формування первинної дисфункції плаценти з патологічною імплантацією та порушенням перфузії плаценти [16].

Дефіцит вітаміну D може спричинити підвищення запальної реакції, що характеризує прееклампсію, а також ендотеліальну дисфункцію через пряму дію на ген транскрипції ангіогенезу, зокрема фактора ендотелію судин [15].

Американські дослідники довели, що вихідний рівень 25(OH)D у крові ≥ 40 нг/мл пов'язаний зі зменшенням ризику розвитку передчасних пологів на 60 % [17].

Група європейських учених показала, що зниження концентрації 25(OH)D < 50 нмоль/л у 2,5 рази збільшує ризик викидня в першому триместрі вагітності, що визначає необхідність призначення вітаміну D на початку вагітності або до зачаття [18].

Також доведено зв'язок між дефіцитом вітаміну D і розвитком гестаційного діабету. Рівень 25(OH)D < 20 нг/мл у 16 тижнів вагітності пов'язаний із підвищенням ризику розвитку гестаційного діабету у 2,7 рази на пізніх термінах вагітності. У середині вагітності встановлена позитивна кореляція між концентрацією 25(OH)D і чутливістю до інсуліну [19].

Деякі автори після досліджень вважають дефіцит вітаміну D незалежним фактором ризику розвитку гестаційного діабету [20].

Спостерігали зворотний зв'язок кількості випадків кесаревого розтину та рівня вітаміну D, встановивши, що жінки з рівнем 25(OH)D < 15 нг/мл розроджувалися шляхом кесаревого розтину в 4 рази частіше [15].

Вітамін D також впливає на імунну систему та відіграє роль у розвитку бактеріального вагінозу (БВ), який підвищує ризик невиношування вагітності у 7 разів [15].

Воднар et al. у результаті проспективного когортного дослідження виявили зв'язок між статусом вітаміну D і бактеріальним вагінозом у I триместрі вагітності. Аналізуючи результати роботи, відзначимо: зниження рівня вітаміну D < 30 нг/мл може бути незалежним фактором ризику виникнення БВ у вагітних [21].

В умовах дефіциту вітаміну D спостерігають порушення імунологічного балансу. Так, продукція антимікробних пептидів (дефенсину та кателіцидину) безпосередньо у плаценті гальмується, що може спричинити активацію хронічних запальних захворювань або утворення первинних вогнищ інфекції, як-от розвиток бактеріального вагінозу [9].

Необхідно звернути увагу, що дефіцит вітаміну D призводить до порушення балансу жирозапасних (пролактин, інсулін, кортизол) і жироспалювальних (гормон росту, катехоламіни, статеві гормони, тиреоїдні гормони) факторів. Ожиріння зменшує рівень 25(OH)D у крові через підвищене захоплення жиром тканиною та знижує швидкість гідроксилування в печінці внаслідок жирового гепатозу. Це створює своєрідне «хибне коло» патогенезу, призводячи до формування інсулінорезистентності та метаболічного синдрому [22].

В інших дослідженнях підтверджено участь дефіциту вітаміну D у патогенезі інсулінорезистентності, метаболічного синдрому при ожирінні та синдромі полікістозних яєчників. Це підтверджується тим, що його рецептор (VDR) регулює понад 3 % генома людини,

зокрема гени, що беруть участь у метаболізмі глюкози. Показана ефективність використання вітаміну D у комплексній терапії синдрому полікістозних яєчників [23]. Встановили зворотний кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D і метаболічними факторами ризику, ІМТ, концентрацією тригліцеридів, загального тестостерону, дегідроепіандростерону, а також позитивну кореляцію з чутливістю до інсуліну [24].

За рекомендаціями Європейського товариства ендокринології (2020 р.), пацієнтам з ожирінням не рекомендовано виконувати рутинний тест на дефіцит вітаміну D, адже в них його дефіцит є частою (55–97 %) супутньою проблемою. Нині бракує переконливих доказів, які підтвердили б: оптимізація рівнів вітаміну D здатна запобігти розвитку названих ускладнень. Тому не рекомендоване призначення вітаміну D тільки для зниження маси тіла та ризику виникнення супутніх захворювань [25].

Згідно з рекомендаціями Ендокринологічного товариства, вагітним і жінкам, які годують груддю, потрібно не менше ніж 600 МО/добу вітаміну D, але для підтримки рівня 25(OH)D у крові понад 30 нг/мл може знадобитися 1500–2000 МО/добу [26].

За даними Л. І. Мальцевої та співавт., жінкам, які мають ризик прееклампсії, гестаційного цукрового діабету, метаболічного синдрому, передчасних пологів, невиношування вагітності, плацентарної дисфункції та внутрішньоутробної інфекції, на етапі передгравідарної підготовки та від ранніх термінів вагітності рекомендовано приймати вітамін D у добовій дозі не менше ніж 4000 МО [24].

Встановили також, що рівень вітаміну D у пуповинній крові дітей, які народились у жінок з ожирінням, нижчий, ніж у дітей, народжених жінками з нормальною масою тіла [24].

Дефіцит вітаміну D призводить до виникнення порушень обміну кальцію та фосфору, дистрофічних змін кісткової тканини, рахіту, остеопорозу, а також до інтелектуальної та фізичної затримки розвитку дітей. Ризик фатальних серцево-судинних подій зростає на 62 %, ризик розвитку серцево-судинних захворювань – на 27 %, погіршується перебіг цукрового діабету. Низький рівень вітаміну D може бути причиною зниження кількості рухливих і нормальних за морфологічною будовою сперматозоїдів, зниження фертильності [27].

Головні регулятори обміну Ca і фосфору – паратиреоїдний гормон (ПТГ), кальцитріол і кальцитонін. У підтримці мінерального гомеостазу також беруть активну участь інтерлейкіни I, II, VI типів, фактори некрозу пухлин, тромбоцитарний фактор росту, інсуліноподібні фактори росту I, II типів, статеві гормони, інсулін, пролактин тощо [28].

Потреби плода в кальції та фосфорі компенсуються через фетоплацентарний комплекс, який активно поглинає Ca з материнської крові. У I триместрі вагітності відбувається різке зниження рівня альбуміну і збільшення об'єму позаклітинної рідини, внаслідок чого знижується та залишається стабільно низьким уміст загального Ca в сироватці крові матері. Водночас концентрація іонізованого кальцію та фосфору залишається майже незмінною. Концентрація ПТГ у I триместрі вагітності знижується, а потім зростає у III триместрі. Продукція

ПТГ-подібного пептиду поступово зростає з терміном гестації, оскільки він вивільняється плацентою, децидуальною оболонкою, амніоном, пуповиною, а також парацитовидними залозами плода [29].

Встановлено, що застосування препаратів кальцію знижує несприятливі ефекти і для матері, і для плода: гестаційні ускладнення (зменшення ризику розвитку гіпертензивних порушень), передчасні пологи, затримка росту плода, парестезії та м'язові судоми [30].

Одним із життєво необхідних вітамінів також є фолієва кислота (ФК), яка відіграє важливу роль в антиканцерогенезі. Це відбувається внаслідок участі в метилюванні гомоцистеїну та ДНК, синтезі нуклеотидів. ФК зумовлює включення урацилу до складу ДНК, що є першою лінією захисту від мутагенного канцерогенного впливу. При дефіциті фолатів різко зростає рівень гомоцистеїну, що є доведеним фактом запуску канцерогенезу, адже його надлишок діагностують у пацієнток із раком молочної залози, шийки матки та яєчників, меланомами, колоректальним раком, пухлинами голови та шиї [31,32].

Фолієва кислота відіграє важливу роль у функціонуванні репродуктивної системи жінки та сприяє настанню вагітності. Незважаючи на всі позитивні ефекти фолатів, однією з найважливіших функцій є участь у регуляції нормальної овуляції. Зниження рівня естрадіолу під час менструального циклу, підвищення концентрації фолікулоstimулювального гормону в період очікуваної овуляції, зменшення кількості прогестерону в лютеїнову фазу асоціюється з нестачею ФК у крові [33]. Гіпергомоцистеїнемія, що виникає в разі дефіциту ФК при очікуваній овуляції, пов'язана з підвищеним ризиком спорадичної ановуляції на 33 % [34].

Підвищений рівень гомоцистеїну може викликати оксидативний стрес у тканинах фетоплацентарного комплексу, що призводить до безпліддя, порушення імплантації ембріона, самовільного викидня або звичного невиношування [31].

ФК бере участь у розвитку і проліферації тканин, процесас кровотворення, ембріогенезу, регулює гемопоез та еритропоез, використовується для забезпечення зростання плаценти, що визначається її безпосередньою участю в пуриновому обміні. Усе це підтверджує позитивні ефекти ФК саме під час вагітності [35].

Маркером фолатної недостатності вважають підвищення у крові гомоцистеїну, який бере участь в обміні фолатної кислоти, однак гомоцистеїн має також певну небезпеку, адже це агресивне сполучення, що легко вступає в хімічні реакції з білками тканин, насамперед ендотелію, пошкоджує його, що проявляється ризиком розвитку кардіоваскулярних хвороб і тромбозів. Відомо, що дефіцит фолатів і поєднана з цим гіпергомоцистеїнемія – причини найбільш несприятливих ланок патогенезу артеріальної гіпертензії у вагітних, як-от мікротромбозів і системної ангіопатії. Наслідком цього, крім артеріальної гіпертензії та прееклампсії, можуть бути інфаркти плаценти, плацентарна дисфункція, антенатальна загибель плода, самовільний викидень і невиношування вагітності. Крім цього, в разі недостатності фолатів можливе формування інсулінорезистентності. До планування вагітності жінці бажано дізнатися концентрацію гомоцистеїну у крові (норма – до 10 мкмоль/л).

Підвищення цього показника свідчить про порушення фолатного обміну, високий ризик формування вад плода та ускладнень вагітності (передчасні пологи, плацентарна дисфункція) [36].

Встановили зв'язок між недостатнім споживанням фолатів вагітними і ризиком виникнення вроджених вад, пов'язаних не тільки з дефектами нервової трубки (аненцефалія, енцефалоцеле, Spina bifida), але й вадами серцево-судинної та сечостатевої систем, саме тому прегравідарна підготовка з призначенням достатньої кількості ФК знижує ризик розвитку цих вад на 50–70 % [31,37].

Визначили ще одну причину недостатності вітамінів – поліморфізм генів ферментів, від активності яких залежить перетворення неактивних провітамінів у біологічно активні форми. Найбільше вивчена мутація (гетерозиготний тип виявили у 31–39 % жінок, гомозиготний – у 9–17 %) – поліморфізм генів фолатного циклу, що спричиняє дефіцит фолатів навіть під час адекватного приймання синтетичної ФК. У таких жінок перевагу мають лікарські засоби, що містять біологічно активні форми вітаміну B₉, адже саме таку форму поглинає плід протягом гестації [31,38].

Незалежно від причин мікронутрієнтного дефіциту ВООЗ (2017) рекомендує вагітним і жінкам, які годують, приймати або 400 мкг фолатів щодня, або 2800 мкг 1 раз на тиждень [38]. Згідно з наказом МОЗ України № 417 (2011 р.), обов'язковим є призначення ФК у дозі 400 мкг на добу всім вагітним до 12 тижнів, за наявності репродуктивних утрат в анамнезі – 800 мкг [39].

Жінкам з ІМТ 30 кг/м² і більше, які планують вагітність, слід рекомендувати щоденно приймати 5 мг фолієвої кислоти, починаючи не раніше ніж за 1 місяць до зачаття та продовжувати протягом I триместру вагітності [40].

Із прегравідарною метою треба призначати ФК і статевому партнеру, оскільки регулярне приймання 100 мкг препарату може знизити відсоток аномальних форм сперматозоїдів на 3,6 % [41].

Вивчили зниження ризику розвитку аутизму внаслідок споживання ФК. Оптимальний захисний ефект фолієвої кислоти для запобігання аутизму досягається, коли фолієву кислоту приймають перед зачаттям і на ранніх термінах вагітності, оскільки це критичний період для розвитку мозку дитини [42].

Роль магнію для вагітної жінки неможливо переоцінити, адже він регулює секрецію паратиреоїдного гормону й нейром'язову провідність, сприяє утворенню аденозинтрифосфату (АТФ), креатинфосфату, відіграє важливу роль у процесах гліколізу, бере участь у синтезі холестерину. Надлишок магнію може викликати депресію центральної нервової системи, а нестача – підвищену збудливість. Основний орган регуляції вмісту магнію в організмі – нирки, у випадках його дефіциту вони забезпечують 100 % реабсорбцію магнію [43].

Спазм, гіпертонус міометрія та гіперкоагуляція здебільшого є наслідком порушення балансу симпатичної та парасимпатичної вегетативної нервової системи. Як і гормони, іони калію, магнію, кальцію та натрію є речовинами системної дії. Так, іони Na⁺ і Ca²⁺ викликають звуження судин, а іони K⁺ і Mg²⁺ мають розширювальний ефект [44].

Дефіцит магнію, як і дефіцит калію, відповідає гіперсимпатикотонії, що проявляється підвищенням тону мати, судомами, спазмами стравоходу та кишечника. Дефіцит магнію спричиняє істотне підвищення ризику розвитку тромбофілії та зниження активності магнійзалежних плацентарних білків. Тому ефективна й безпечна компенсація дефіциту магнію на ранніх термінах вагітності – перспективний напрям профілактики невиношування [45].

За світовими даними, до 55–62 % випадків звичного невиношування вагітності пов'язані з дефектами коагуляційних білків або тромбоцитів. Один із негативних наслідків недостатності магнію, що призводить до ускладнень вагітності (невиношування, прееклампсія, дискоординувана пологова діяльність, розвиток ІЦН), – підвищена схильність крові до тромбоутворення; препарати магнію знижують утворення тромбів, поліпшуючи загальний і матково-плацентарний кровотік [46].

Магній може бути нейропротектором і відіграє важливу роль у регуляції проникності гематоенцефалічного бар'єра, модулює низку біохімічних реакцій, що беруть участь у патогенезі різних захворювань і станів. Так, нормалізація процесів синтезу оксиду азоту сприяє запобіганню дисфункції ендотелію та її наслідкам (прееклампсії, плацентарної дисфункції, передчасних пологів). Нормалізація процесів гліколізу є заходом профілактики розвитку гестаційного діабету, а нормалізація білкового синтезу запобігає розвитку прееклампсії. Отже, можна стверджувати: біохімічна активність сполук магнію сприяє профілактиці основних акушерських ускладнень, як-от прееклампсія, плацентарна дисфункція, передчасні пологи [47].

Відзначимо, що магній – есенціальний кофактор понад 40 ферментів, принципово необхідних для фізіологічного обміну вуглеводів (гексокіназа, глюкокіназа, фосфофруктомутаза, енолаза тощо), більше ніж 30 ферментів ліпідного метаболізму (ацил-КоА синтетази середньоланцюгових жирних кислот, лецитин-холестерин ацилтрансферази, лігази довголанцюгових жирних кислот тощо). Тому на тлі дефіциту магнію активність цих ферментів різко знижується, що створює умови для швидкого накопичення надлишкової жирової тканини в дітей і підлітків. Корекція дефіциту магнію – фундаментальна умова для розвитку масо-ростових характеристик згідно з віком [48].

Дефіцит магнію призводить до зменшення його загальної кількості у плаценті в комплексах з АТФ і білками. Зниження активності Mg-залежних плацентарних білків викликає неповноцінне функціонування плаценти. Компенсація дефіциту магнію за допомогою препаратів на основі високозасвоєваних форм органічного магнію сприятиме підтримці фетоплацентарної системи. Нормальний уміст магнію та збалансований металолігандний гомеостаз – обов'язкова умова гармонійної роботи жіночої статеві сфери, включаючи регулярність менструального циклу, здатність до овуляції, зачаття, нормальної вагітності та лактації. Щоденна потреба в магнії для здорових жінок становить 300 мг, під час вагітності цей показник збільшується на 150 мг при нормальній та до 200–250 мг при надлишковій масі тіла [44].

Дефіцит магнію викликає інсулінорезистентність, а послаблена відповідь на інсулін заважає клітинному

захопленню глюкози та транспорту магнію у клітину. До того ж дефіцит магнію перешкоджає інсуліновій секреції та нормальній активності інсуліну, а отже він тісно пов'язаний з інсулінорезистентністю. Дефіцит магнію та інсулінорезистентність впливають на утилізацію жиру. Показано, що призначення магнію як дієтичної добавки особам будь-якого віку з артеріальною гіпертензією та/або інсулінорезистентною формою цукрового діабету 2 типу скоригувало їхню інсулінорезистентність, а також порушені рівні холестерину крові (дисліпідемія), водночас впливаючи на зниження артеріального тиску [49].

За результатами досліджень, застосування навіть низьких доз препаратів магнію протягом усієї вагітності в жінок з ожирінням та артеріальною гіпертензією зменшило частоту прееклампсії втричі та знизило вчетверо частоту використання антигіпертензивних препаратів під час гестації порівняно з жінками з ожирінням, які не отримували підтримку препаратами магнію [50].

Висновки

1. Нині дефіцитні стани щодо мікро-, макроелементів і вітамінів – надзвичайно актуальна проблема. Особливою групою ризику є жінки з надлишковою масою тіла та ожирінням, кількість яких невпинно зростає, збільшується також середній вік вагітних (35 років і старші).

2. За даними світової наукової літератури, найбільш значущими є дефіцити заліза, вітаміну D, фолієвої кислоти, що потребує дотації цих речовин, починаючи з етапу прегравідарної підготовки до завершення лактації. Так можна знизити кількість ускладнень у цих жінок.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 21.05.2020

Після доопрацювання / Revised: 15.09.2020

Прийнято до друку / Accepted: 07.10.2020

Відомості про авторів:

Жабченко І. А., д-р мед. наук, професор, керівник відділення патології вагітності та пологів, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-5622-5813](https://orcid.org/0000-0001-5622-5813)

Сюдмак О. Р., молодший науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-7310-6429](https://orcid.org/0000-0001-7310-6429)

Ліщенко І. С., науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

Бондаренко О. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

Information about authors:

Zhabchenko I. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathology of Pregnancy and Childbirth, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukianova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Sudmak O. R., Junior Researcher of the Department of Pathology of Pregnancy and Childbirth, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukianova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
Lishchenko I. S., Researcher of the Department of Pathology of Pregnancy and Childbirth, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukianova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
Bondarenko O. M., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Pathology of Pregnancy and Childbirth, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukianova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Сведения об авторах:

Жабченко И. А., д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения патологии беременности и родов, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.
Сюдмак О. Р., младший научный сотрудник отделения патологии беременности и родов, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.
Лищенко И. С., научный сотрудник отделения патологии беременности и родов, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев
Бондаренко Е. Н., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения патологии беременности и родов, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Список літератури

- [1] WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. *World Health Organization*. 2016. URL : <https://www.who.int/publications/item/9789241549912>
- [2] Медведь В. И., Грицай И. Н. Ожирение и беременность. *Мистецтво лікування*. 2013. № 4. С. 28-32.
- [3] Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data / G. A. Stevens et al. *The Lancet. Global Health*. 2013. Vol. 1. Issue 1. P. 16-25. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70001-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70001-9)
- [4] Жук С. І., Пехню Т. В., Бикова О. Г. Залізодефіцитна анемія вагітних. *Здоров'я жінки*. 2014. № 8. С. 40-42.
- [5] Грицуля М. А. Тактика ведення вагітних із залізодефіцитною анемією. Основні положення рекомендацій Британського товариства гематології. *Здоров'я України*. 2020. № 1 (Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія). С. 92-106.
- [6] Ших Е. В., Бриль Ю. А. Железодефицит: катастрофа для нейрогенеза. *Status Praesens*. 2018. № 5. С. 82-89.
- [7] Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? / J. Daru et al. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017. Vol. 106. Suppl. 6. P. 1634S-1639S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155960>
- [8] Бойчук А. В., Буднік Т. О., Боярчук О. Р. Оцінка забезпечення вагітних жінок вітаміном D і кальцієм за результатами опитування. *Проблеми остеології*. 2016. Т. 19. № 3-4. С. 17-20.
- [9] Вітамін D-дефіцитні стани в генезі порушень репродуктивного здоров'я жінки / Т. Ф. Татарчук та ін. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018. № 3. С. 84-94.
- [10] Поворознюк В. В., Балацька Н. І. Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку. *Біль. Суєлобі. Хребет*. 2012. № 4. С. 7-13. URL : <http://www.mif-ua.com/archive/article/34626>
- [11] Role of the hormonal system "Vitamin D/Vitamin D receptors" in the formation of some pregnancy complications / G. S. Manasova et al. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020. № 1. С. 65-68. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.51.65-68>
- [12] Vitamin D supplementation for women during pregnancy / L. M. De-Regil, C. Palacios, L. K. Lombardo, J. P. Peña-Rosas. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. Issue 1. P. CD008873. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub3>
- [13] Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е. А. Пигарова и др. *Проблеми ендокринології*. 2016. Т. 62. № 4. С. 60-84. <https://doi.org/10.14341/probl20162460-84>
- [14] Бойчук А. В., Буднік Т. О. Надходження вітаміну D та кальцію у вагітних жінок. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018. № 1. С. 26-30. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(41\).2018.171307](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(41).2018.171307)
- [15] Сучасні стратегії клінічного менеджменту дефіциту вітаміну D у практиці акушера-гінеколога / О. В. Булаченко, Т. Ф. Татарчук, Д. Г. Коньков, О. В. Фурман. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018. № 1. С. 38-44. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.39.38-44>
- [16] Недостатність вітаміну D в генезі порушень репродуктивного здоров'я / Т. Ф. Татарчук, О. В. Булаченко, І. М. Капшук, В. О. Тарнопольська. *Український медичний часопис*. 2015. № 5. С. 56-61.
- [17] Maternal 25(OH)D concentrations ≥ 40 ng/mL associated with 60% lower preterm birth risk among general obstetrical patients at an urban medical center / S. L. McDonnell et al. *PLOS ONE*. 2017. Vol. 12. Issue 7. P. e0180483. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180483>
- [18] Vitamin D insufficiency is associated with increased risk of first-trimester miscarriage in the Odense Child Cohort / L. B. Andersen et al. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015. Vol. 102. Issue 3. P. 633-638. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.103655>
- [19] Корчинська О. О., Лоя Н. О. Роль дефіциту вітаміну D у виникненні акушерських та перинатальних ускладнень (Огляд літератури). *Здоров'я жінки*. 2018. № 5. С. 93-96.
- [20] Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies / M. X. Zhang et al. *Nutrients*. 2015. Vol. 7. Issue 10. P. 8366-8375. <https://doi.org/10.3390/nu7105398>
- [21] Bodnar L. M., Krohn M. A., Simhan H. N. Maternal Vitamin D Deficiency Is Associated with Bacterial Vaginosis in the First Trimester of Pregnancy. *The Journal of Nutrition*. 2009. Vol. 139. Issue 6. P. 1157-1161. <https://doi.org/10.3945/jn.108.103168>
- [22] Фармакологія вітаміну D / І. С. Чекман та ін. *Современная педиатрия*. 2017. № 2. С. 28-36. <https://doi.org/10.15574/SP.2017.82.28>
- [23] Абсатарова Ю. С., Андреева Е. Н. Роль вітаміна D і мелатоніна в патогенезі синдрому полікістозних яєчників. *Ожирение и метаболизм*. 2014. № 1. 20-23.
- [24] Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита при беременности / Л. И. Мальцева, Э. Н. Васильева, Т. Г. Денисова, Л. И. Герасимова. *Практическая медицина*. 2017. № 5. С. 18-21.
- [25] Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M. F. Holick et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011. Vol. 96. Issue 7. P. 1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- [26] Вітамін D: потенціал клінічних рішень у практиці лікаря / Ю. І. Комісаренко, М. І. Бобрік, І. В. Сідорова, О. А. Бурка. *Репродуктивна ендокринологія*. 2014. № 6. С. 105-108.
- [27] Хиць А. Р. Менеджмент пацієнтів з ожирінням: рекомендації Європейського товариства ендокринології (European Society of Endocrinology – ESE). *Український медичний часопис*. 2020. № 1. С. 48-50.
- [28] Шилин Д. Е., Спиричев В. Б. Минеральный гомеостаз и костный метаболизм в организме беременной, плода, ребенка. *Остеопороз и остеопатия*. 2006. № 2. С. 26-32.
- [29] Мазур І. П., Татарчук Т. Ф., Габаль В. А. Минеральный обмен при беременности и его адекватная коррекция. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. № 1. С. 36-39. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.27.36-40>
- [30] Шурляк С. А., Жемела Н. И. Роль балансу мікроелементів і вітамінів в забезпеченні гестаційного процесу. *Здоров'я жінки*. 2014. № 5. С. 37-40.
- [31] Жабченко І. А. Сучасний погляд на роль фолатів у профілактиці перинатальних проблем (огляд літератури). *Репродуктивна ендокринологія*. 2019. № 2. С. 57-61.
- [32] Dietary folate intake and breast cancer risk: European prospective investigation into cancer and nutrition / J. de Battle et al. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014. Vol. 107. Issue 1. P. 367. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju367>
- [33] Зайченко Г. В., Педаченко Н. Ю., Жабченко І. А. Дебати про фолати: погляд фармаколога та акушера – гінеколога. *Здоров'я України*. № 2 (Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія). 2019. С. 3-4.
- [34] Folate, homocysteine and the ovarian cycle among healthy regularly menstruating women / K. A. Michels et al. *Human reproduction*. 2017. Vol. 32. Issue 8. P. 1743-1750. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex233>
- [35] Радзинский В. Е., Рябинкина Т. С., Раевская О. А. Техногенный отбор. *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2017. № 5. С. 103-111.
- [36] Радзинский В. Е., Бриль Ю. А., Маклецова С. А. Только самое необходимое! *Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2017. № 6. С. 111-119.
- [37] Зайченко А. В. Фолаты и омега-3-ПНЖК в акушерстве: больше чем профилактика дефектов нервной трубки. *Здоров'я України*. № 1 (Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія). 2018. С. 1-4.
- [38] Ордианц І. М., Бриль Ю. А. Потенціал мікронутрієнтної підтримки вагітних у профілактиці акушерських та перинатальних ризиків. *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2020. № 2/3. С. 42-51.

- [39] Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні : Наказ МОЗ України від 15.07.2011 № 417. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11>
- [40] Шурпак С. А. Ведение женщин с ожирением при беременности. Green-top Guideline No. 72 (2018). *Здоровье женщины*. 2019. № 2. С. 104-121.
- [41] Прегавидарная подготовка : клинический протокол / авт.-разраб. В. Е. Радзинский и др. Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2016. 80 с. URL : <http://rpc03.ru/wp-content/uploads/2016/09/Pregravidarnaya-podgotovka.compressed.pdf>
- [42] Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks / H. N. Moussa et al. *Future science OA*. 2016. Vol. 2. Issue 2. P. FSO116. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2015-0015>
- [43] Бабак С. І., Кротюк Т. Ф., Галушко О. А. Порушення водно-електролітного балансу та їх корекція. *Гострі на невідкладні стани в практиці лікаря*. 2017. № 5-6. С. 21-24.
- [44] Тетрашвили Н. К., Громова О. А., Серов В. Н. Использование цитрата магния позволяет осуществлять профилактику преждевременных родов у беременных с высоким риском невынашивания. *Мать и дитя*. 2012. № 17. С. 846.
- [45] Молекулярные механизмы регуляции магнием плацентарных белков / И. Ю. Торшин, О. А. Громова, Г. Т. Сухих, К. В. Рудаков. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008. Т. 8. № 6. С. 9-16.
- [46] Магний и тромбофилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Н. К. Тетрашвили, К. В. Рудаков. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009. Т. 9. № 6. С. 75-80.
- [47] Клинические и биохимические аспекты применения препаратов магния в акушерстве, гинекологии и перинатологии. *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. 2014. Т. 8. № 2. С. 69-78.
- [48] Роль магния в формировании метаболического синдрома, коррекции избыточного веса и ожирения у детей и подростков / О. А. Громова и др. *Педиатрия*. 2014. Т. 93. № 2. С. 123-133.
- [49] Роль дефицита магния в патогенезе метаболического синдрома / А. М. Шилов и др. *Русский медицинский журнал*. 2008. Т. 16. № 21. С. 1439-1444.
- [50] Кошелева Н. Г., Никологорская Е. В. Профилактическое применение Магне-В6 у беременных женщин с артериальной гипертензией и ожирением, страдающих невынашиванием беременности. *Меди. ру. Подробно о лекарствах*. 2010. URL : <https://medi.ru/info/2179>
- References**
- [1] World Health Organization. (2016). *WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience*. <https://www.who.int/publications/item/9789241549912>
- [2] Medved', V. I., & Gritsai, I. N. (2013). Ozhirenie i beremennost' [Obesity and pregnancy]. *Mystetstvo likuvannia*, (4), 28-32. [in Russian].
- [3] Stevens, G. A., Finucane, M. M., De-Regil, L. M., Paciorek, C. J., Flaxman, S. R., Branca, F., Peña-Rosas, J. P., Bhutta, Z. A., Ez-zati, M., & Nutrition Impact Model Study Group (Anaemia). (2013). Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *The Lancet. Global Health*, 1(1), e16-e25. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70001-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70001-9)
- [4] Zhuk, S. I., Pehnio, T. V., & Bykova, O. G. (2014). Zalozodefitsytna anemiia vahytnykh [Iron deficiency anemia is pregnant]. *Zdorov'e zhenshchiny*, (8), 40-42. [in Ukrainian].
- [5] Hrytsulia, M. A. (2020). Taktika vedennia vahytnykh iz zalozodefitsytnoi anemiiu. Osnovni polozhennia rekomendatsii Brytanskoho tovarystva hematologii [Tactics of managing pregnant women with iron deficiency anemia. The main provisions of the British Society of Hematology recommendations]. *Zdorovia Ukrainy*, (1. Akusherstvo, Hinekologhiia, Reproduktohiia), 92-106. [in Ukrainian].
- [6] Shikh, E. V., & Bril', Yu. A. (2018). Zhelezodefitsit: katastrofa dlya neurogeneza [Iron deficiency: a disaster for neurogenesis]. *StatusPraesens*, (5), 82-89. [in Russian].
- [7] Daru, J., Colman, K., Stanworth, S. J., De La Salle, B., Wood, E. M., & Pasricha, S. R. (2017). Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(Suppl. 6), 1634S-1639S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155960>
- [8] Boychuk, A. V., Budnik, T. O., & Boyarchuk, O. R. (2016). Otsinka zabezpechennia vahytnykh zhynok vitaminom D i kaltsiiem za rezultatsy opytuvannia [Assesment of vitamin D and calcium dietary intakes by pregnant women: survey results]. *Problemy osteologii*, 19(3-4), 17-20. [in Ukrainian].
- [9] Tatarchuk, T. F., Deyniuk, K. D., Zanko, O. V., Yusko, T. I., & Tarnopolska, V. O. (2018). Vitamin D-defitsytni stany v genezi porushen reproduktivnoho zdorovia zhynky [Vitamin D-deficiency states in the genesis of woman reproductive health disorders]. *Reproduktyvna endokrynologhiia*, (3), 84-94. [in Ukrainian].
- [10] Povorozniuk, V. V., & Balatska, N. I. (2012). Defitsyt vitaminu D u naselennia Ukrainy ta faktory ryzyku yoho rozvytku [Vitamin D deficiency in the population of Ukraine and risk factors for its development]. *Bil. Suhloby. Khrebet*, (4), 7-13. <http://www.mif-ua.com/archive/article/34626> [in Ukrainian].
- [11] Manasova, G. S., Andrievsky, A. G., Didenkul, N. V., Shpak, I. V., Turchyn, M. I., & Kuzmin, N. V. (2020). Role of the hormonal system "Vitamin D/Vitamin D receptors" in the formation of some pregnancy complications. *Reproduktyvna endokrynologhiia*, (1), 65-68. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.51.65-68>
- [12] De-Regil, L. M., Palacios, C., Lombardo, L. K., & Peña-Rosas, J. P. (2016). Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), Article CD008873. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub3>
- [13] Pigarova, E. A., Rozhinskaya L. Ya., Belaya, Zh. E., Dzeranova, L. K., Karonova, T. L., Ilyin, A. V., Melnichenko, G. A., & Dedov, I. I. (2016). Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov po diagnostike, lecheniyu i profilaktike defitsita vitamina D u vzroslykh [Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults]. *Problemy endokrinologii*, 62(4), 60-84. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84> [in Russian].
- [14] Boychuk, A. V., & Budnik, T. O. (2018). N Nadkhodzhenia vitaminu D ta kaltsiiu u vahytnykh zhynok [Suppressing vitamin d and calcium in pregnant women]. *Zbirnyk naukovykh prats asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy*, (1), 26-30. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(41\).2018.171307](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(41).2018.171307) [in Ukrainian].
- [15] Bulavenko, O. V., Tatarchuk, T. F., Konkov, D. G., & Furman, O. V. (2018). Suchasni stratehii klinichnoho menezhmentu defitsytu vitaminu D u praktytsi akushera-hinekologa [The modern strategies of clinical management of vitamin D deficiency in practices of the obstetrician gynecologist]. *Reproduktyvna endokrynologhiia*, (1), 38-44. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.39.38-44> [in Ukrainian].
- [16] Tatarchuk, T. F., Bulavenko, O. V., Kapshuk, I. M., & Tarnopolskaya, V. O. (2015). Nedostatnik vitaminu D v henezi porushen reproduktivnoho zdorovia [Vitamin D deficiency in the genesis of reproductive health disorders]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (5), 56-61. [in Ukrainian].
- [17] McDonnell, S. L., Baggerly, K. A., Baggerly, C. A., Aliano, J. L., French, C. B., Baggerly, L. L., Ebeling, M. D., Rittenberg, C. S., Goodier, C. G., Mateus Niño, J. F., Wineland, R. J., Newman, R. B., Hollis, B. W., & Wagner, C. L. (2017). Maternal 25(OH)D concentrations ≥ 40 ng/mL associated with 60% lower preterm birth risk among general obstetrical patients at an urban medical center. *PLOS ONE*, 12(7), Article e0180483. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180483>
- [18] Andersen, L. B., Jørgensen, J. S., Jensen, T. K., Dalgård, C., Barington, T., Nielsen, J., Beck-Nielsen, S. S., Husby, S., Abrahamson, B., Lamont, R. F., & Christesen, H. T. (2015). Vitamin D insufficiency is associated with increased risk of first-trimester miscarriage in the Odense Child Cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 102(3), 633-638. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.103655>
- [19] Korchinska, O. O., & Loya, N. O. (2018). Rol defitsytu vitaminu D u vynyknenni akusherskykh ta perynatalnykh uskladnen (Ohlyad literatury) [Role of vitamin D deficiency in the development obstetric and perinatal complications (Literature review)]. *Zdorov'e zhenshchiny*, (5), 93-96. [in Ukrainian].
- [20] Zhang, M. X., Pan, G. T., Guo, J. F., Li, B. Y., Qin, L. Q., & Zhang, Z. L. (2015). Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*, 7(10), 8366-8375. <https://doi.org/10.3390/nu7105398>
- [21] Bodnar, L. M., Krohn, M. A., & Simhan, H. N. (2009). Maternal Vitamin D Deficiency Is Associated with Bacterial Vaginosis in the First Trimester of Pregnancy. *The Journal of Nutrition*, 139(6), 1157-1161. <https://doi.org/10.3945/jn.108.103168>
- [22] Chekman, I. S., Gorchakova, N. A., Bereznyi, V. V., Davydiuk, A. V., & Roman'ko, M. R. (2017). Farmakologhiya vitaminu D [Pharmacology of vitamin D]. *Sovremennaya pediatriya*, (2), 28-36. <https://doi.org/10.15574/SP.2017.82.28> [in Ukrainian].
- [23] Absatarova, J. S., & Andreeva, E. N. (2014). Rol' vitamina D i melatonina v patogeneze sindroma polikistoznykh yaichnikov [The role of vitamin D and melatonin in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome]. *Ozhirenie i metabolizm*, (1), 20-23. [in Russian].
- [24] Maltseva, L. I., Vasilyeva, E. N., Denisova, T. G., & Gerasimova, L. I. (2017). Obespechennost' vitaminom D i korrektsiya ego defitsita pri beremennosti [Provision with vitamin D and correction of its deficit during pregnancy]. *Prakticheskaya meditsina*, (5), 18-21. [in Russian].
- [25] Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., Weaver, C. M., & Endocrine Society (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(7), 1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>

- [26] Komisarenko, Y. I., Bobrik, M. I., Sidorova, I. V., & Burka O. A. (2014). Vitamin D: potentsial klinichnykh rishen u praktytsi likaria [Vitamin D: potential clinical decisions in doctor practice]. *Reproductive endocrinology*, (6), 105-108. [in Ukrainian].
- [27] Khyts, A. R. (2020). Menedzhment patsientiv z ozhyrinniam: rekomendatsii Yevropeiskoho tovarystva endokrynolohii (European Society of Endocrinology – ESE) [Management of obese patients: recommendations of the European Society of Endocrinology (ESE)]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (1), 48-50. [in Ukrainian].
- [28] Shilin, D. E., & Spirichev, V. B. (2006). Mineral'nyi gomeostaz i kostnyi metabolizm v organizme beremnoyi, ploda, rebenka [Mineral homeostasis and bone metabolism in the body of a pregnant woman, fetus, child] *Osteoporoz i osteopatii*, (2), 26-32. [in Russian].
- [29] Mazur, I. P., Tatarchuk, T. F., & Gabal, V. A. (2016). Mineral'nyi obmen pri beremennosti i ego adekvatnaya korektsiya [Mineral metabolism at pregnancy and its adequate correction]. *Reproductive endocrinology*, (1), 36-39. [in Russian]. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.27.36-40>
- [30] Shurpyak, S. A., & Zhemela, N. I. (2014). Rol' balansu mikroelementov i vitaminov v obespechenii gestatsionnogo protsesa [The role of trace elements and vitamins balance in ensuring the gestational process]. *Zdorov'e zhenshchiny*, (5), 37-40. [in Russian].
- [31] Zhabchenko, I. A. (2019). Suchasnyi pohliad na rol folatuv u profilaktytsi perynatalnykh problem (ohliad literatury) [Modern view of the role of folate in prophylaxis of perinatal problems (Literature review)]. *Reproductive endocrinology*, (2), 57-61. [in Ukrainian].
- [32] de Batlle, J., Ferrari, P., Chajes, V., Park, J. Y., Slimani, N., McKenzie, F., Overvad, K., Roswall, N., Tjønneland, A., Boutron-Ruault, M. C., Clavel-Chapelon, F., Fagherazzi, G., Katzke, V., Kaaks, R., Bergmann, M. M., Trichopoulos, A., Lagiou, P., Trichopoulos, D., Palli, D., Sieri, S., ... Romieu, I. (2014). Dietary folate intake and breast cancer risk: European prospective investigation into cancer and nutrition. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(1), 367. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju367>
- [33] Zaichenko, H. V., Pedachenko, N. Yu., & Zhabchenko, I. A. (2019). Debaty pro folaty: pohliad farmakoloha ta akushera-hinekolooha [Debate on folate: the view of a pharmacologist and obstetrician-gynecologist]. *Zdorov'ia Ukrainy*, (2), 3-4. [in Ukrainian].
- [34] Michels, K. A., Wactawski-Wende, J., Mills, J. L., Schliep, K. C., Gaskins, A. J., Yeung, E. H., Kim, K., Plowden, T. C., Sjaarda, L. A., Chaljub, E. N., & Mumford, S. L. (2017). Folate, homocysteine and the ovarian cycle among healthy regularly menstruating women. *Human reproduction*, 32(8), 1743-1750. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex233>
- [35] Radzinskii, V. E., Ryabinkina, T. S., & Raevskaya, O. A. (2017). Tekhnogennyi otbor [Technogenic selection]. *Status Praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak*, (5), 103-111. [in Russian].
- [36] Radzinskii, V. E., Bril', Yu. A., & Makletsova, S. A. (2017). Tol'ko samoe neobkhodimoe! [Only the essentials!]. *Status Praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak*, (6), 111-119. [in Russian].
- [37] Zaichenko, A. V. (2018). Folaty i omega-3-PNZhK v akusherstve: bol'she chem profilaktika defektov nervnoi trubki [Folate and omega-3-polyunsaturated fatty acids in obstetrics: more than prevention of neural tube defects]. *Zdorovia Ukrainy. Hinekoloohia. Akusherstvo. Reproduktohoohia*, (1), 1-4. [in Russian].
- [38] Ordiyants, I. M., & Bril', Yu. A. (2020). Potentsial mikronutrientnoi podderzhki beremennykh v profilaktike akusherskikh i perinatal'nykh riskov [The potential of micronutrient support for pregnant women in the prevention of obstetric and perinatal risks]. *Status Praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak*, (2/3), 42-51. [in Russian].
- [39] Ministry of Health of Ukraine. (2011, July 15). *Pro orhanizatsiiu ambulatornoi akushersko-hinekoloohichnoi dopomohy v Ukraini*. Nakaz MOZ Ukrainy № 417 vid 16.07.2011 r. [About the organization of outpatient obstetric and gynecological care in Ukraine (No. 417)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11>
- [40] Shurpyak, S. A. (2019). Vedenie zhenshchin s ozhyreniem pri beremennosti. Green-top Guideline No. 72 (2018) [Management of obese women during pregnancy Green-top Guideline No. 72 (2018)]. *Zdorov'e zhenshchiny*, (2), 104-121.
- [41] Radzinskii, V. E., Pustotina, O. A., Verzhnikova, E. V., Dikke, G. B., Ilovaiskaya, I. A., Kurmacheva, N. A., Makletsova, S. A., Maksimova, Yu. V., & Simonovskaya, Kh. Yu. (2016). *Pregravidarnaya podgotovka : klinicheskii protokol* [Pre-pregnancy preparation: clinical protocol]. Moscow: Editorial Board of StatusPraesens. <http://rpc03.ru/wp-content/uploads/2016/09/Pregravidarnaya-podgotovka.compressed.pdf> [in Russian].
- [42] Moussa, H. N., Hosseini Nasab, S., Haidar, Z. A., Blackwell, S. C., & Sibai, B. M. (2016). Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks. *Future science OA*, 2(2), FSO116. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2015-0015>
- [43] Babak, S. I., Krotiuk, T. F., & Halushko, O. A. (2017). Porushennia vodno-elektrolitnoho balansu ta yikh korektsiia [Violation of water-electrolyte balance and their correction]. *Hostri na nevidkladni stany v praktytsi likaria*, (5-6), 21-24. [in Ukrainian].
- [44] Tetruashvili, N. K., Gromova, O. A., & Serov, V. N. (2012). Ispol'zovanie tsitrata magniya pozvolyaet osushchestvlyat' profilaktiku prezhdevremennykh rodov u beremennykh s vysokim riskom nevynashivaniya [The use of magnesium citrate allows the prevention of premature birth in pregnant women at high risk of miscarriage]. *Mat' i ditya*, (17), 846. [in Russian].
- [45] Torshin, I. Iu., Gromova, O. A., Sukhikh, G. T., & Rudakov K. V. (2008). Molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii magniem platsentarnykh belkov [Molecular mechanisms of magnesium regulation of placental proteins]. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*, 8(6), 9-16. [in Russian].
- [46] Gromova, O. A., Torshin, I. Iu., Tetruashvili, N. K., & Rudakov, K. V. (2009). Magnii i trombofiliiya beremennykh: molekulyarnye mekhanizmy i dokazatel'naya meditsina [Magnesium and thrombophilia in pregnant women: molecular mechanisms and evidence-based medicine]. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*, 9(6), 75-80. [in Russian].
- [47] Dadak, K., Makatsariya, A. D., Blinov, D. V., & Zimovina, U. V. (2014). Klinicheskie i biokhimicheskie aspekty primeneniya preparatov magniya v akusherstve, ginekologii i perinatologii [Clinical and biochemical aspects of the use of magnesium in obstetrics, gynecology and perinatology]. *Akusherstvo. Ginekologiya. Reproduktsiya*, 8(2), 69-78. [in Russian].
- [48] Gromova, O. A., Fedotova, L. E., Grishina, T. R., Torshin, I. Y., Kalacheva, A. G., & Limanova, O. A. (2014). Rol' magniya v formirovanii metabolicheskogo sindroma, korektsii izbytochnogo vesa i ozhyreniya u detei i podrostkov [The role of magnesium in the formation of metabolic syndrome, correction of overweight and obesity in children and adolescents]. *Pediatrics*, 93(2), 123-133. [in Russian].
- [49] Shilov, A. M., Mel'nik, M. V., Osiya, A. O., Sviridova, A. Yu., & Gryaznov, D. A. (2008). Rol' defitsita magniya v patogeneze metabolicheskogo sindroma [The role of magnesium deficiency in the pathogenesis of metabolic syndrome]. *Russkii meditsinskii zhurnal*, 16(21), 1439-1444. [in Russian].
- [50] Kosheleva, N. G., & Nikologorskaya, E. V. (2010, December 1). Profilakticheskoe primenenie Magne-V6 u beremennykh zhenshchin s arterial'noy gipertoniej i ozhyreniem, stradayushchih nevynashivaniem beremennosti [Prophylactic use of Magne-B6 in pregnant women with hypertension and obesity, suffering from miscarriage]. *Medi.ru. Podrobn-o lekarstvakh*. [in Russian]. Retrieved from <https://medi.ru/info/2179>