

Вопросы

гинекологии, акушерства и перинатологии

2024 • том 23 • №2

Н а у ч н о - п р а к т и ч е с к и й ж у р н а л

РЕПРИНТ

Лютеин в рамках антиоксидантной
и нутрициальной поддержки беременности

О.А.Громова, И.Ю.Торшин

Он-лайн версия журнала
<http://www.phdynasty.ru>

Лютеин в рамках антиоксидантной и нутрициальной поддержки беременности

О.А.Громова, И.Ю.Торшин

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление», Москва, Российская Федерация

Лютеин – каротиноид-антиоксидант, который интенсивно накапливается в тканях органов с высоким уровнем энергетического метаболизма (глаза, головной мозг, плацента). Роли лютеина как макулярного пигмента глаза хорошо изучены. Однако антиоксидантный эффект и воздействие на зрение – далеко не единственные свойства лютеина, важные для поддержания физиологической беременности. Лютеин проявляет противовоспалительный эффект, положительно влияет на углеводный и жировой обмен, снижая риск ишемической болезни сердца, ишемического инсульта и метаболического синдрома. Накапливаясь в плаценте и способствуя нормализации артериального давления беременной, лютеин может быть использован для профилактики преэклампсии. Достаточная обеспеченность беременной лютеином положительно воздействует на неврологическое развитие плода, улучшая цитоархитектонику коры головного мозга. Лютеин способствует профилактике врожденных пороков развития плода (дефектов конечностей и дефектов нервной трубки). Более того, обеспеченность лютеином во время беременности влияет на нервно-психическое развитие и когнитивное развитие детей в возрасте 2 лет, на вербальный интеллект и регуляцию поведения детей в возрасте 4–6 лет. Лютеин способствует поддержанию нормофизиологического состояния микробиома, стимулируя большее разнообразие кишечной микробиоты беременных.

Ключевые слова: каротиноиды, лютеин, антиоксиданты, беременность, преэклампсия, головной мозг плода

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю. Лютеин в рамках антиоксидантной и нутрициальной поддержки беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2024; 23(2): 74–84. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-2-74-84

Lutein as part of antioxidant and nutritional support during pregnancy

O.A.Gromova, I.Yu.Torshin

Federal Research Center “Computer Science and Control”, Moscow, Russian Federation

Lutein is a carotenoid with antioxidant properties, which is intensively accumulated in tissues of organs with high-energy metabolism (eyes, brain, placenta). The role of lutein as a macular pigment of the eye is well studied. However, lutein's antioxidant activity and effect on vision are not its only properties that are important for maintaining a healthy pregnancy. Lutein exhibits an anti-inflammatory effect and positively influences the carbohydrate and fat metabolism, reducing the risk of coronary artery disease (CAD), ischemic stroke (IS) and metabolic syndrome. Accumulating in the placenta and contributing to the normalization of blood pressure (BP) in a pregnant woman, lutein can be used to prevent pre-eclampsia. Sufficient lutein supplementation during pregnancy has a positive effect on fetal neurological development, improving the cytoarchitectonics of the cerebral cortex. Lutein contributes to the prevention of congenital malformations (limb defects and neural tube defects). Moreover, lutein supplementation during pregnancy affects the neuropsychiatric and cognitive development in children at the age of 2 years, verbal intelligence and behavior regulation in children aged 4–6 years. Lutein helps to maintain a normal physiological state of the microbiome by stimulating a greater diversity of the intestinal microbiota in pregnant women.

Key words: carotenoids, lutein, antioxidants, pregnancy, pre-eclampsia, fetal brain

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu. Lutein as part of antioxidant and nutritional support during pregnancy. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2024; 23(2): 74–84. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2024-2-74-84

Окислительный стресс (ОС) – дисбаланс между про- и антиоксидантными факторами, стимулирующий повреждение клеток и тканей [1]. Возрастание ОС ассоциировано с усилением хронического воспаления, гиперглике-

мии, инсулинорезистентности, эндотелиопатии, перегрузки железом. Хотя плацента снабжена ферментативными системами антиоксидантной защиты, при гестационном диабете ОС усиливается и может вызвать сосудистую дисфункцию

Для корреспонденции:

Громова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук

Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42

Телефон: (499) 135-2489

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7663-710X

SPIN-код: 6317-9833, Author ID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812

Статья поступила 19.03.2024, принята к печати 27.04.2024

For correspondence:

Olga A. Gromova, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Federal Research Centre “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences

Address: 42 Vavilov str., Moscow, 119333, Russian Federation

Phone: (499) 135-2489

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7663-710X

SPIN-код: 6317-9833, Author ID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812

The article was received 19.03.2024, accepted for publication 27.04.2024

плаценты [2]. Поэтому мониторинг состояния и поддержка систем антиоксидантной защиты организма беременной является полезным направлением для первичной профилактики патологий беременности и плода [3].

Важной группой молекул, стимулирующих антиоксидантную защиту клеток и тканей, являются каротиноиды – метаболитические предшественники ретиноидов (витамин А). Экспериментальные и клинико-эпидемиологические исследования показывают, что потребление каротиноидов оказывает положительное воздействие на здоровье в любом возрасте. В период вынашивания плода каротиноиды могут играть важную роль в предотвращении преждевременных родов и задержки внутриутробного развития. Уровни каротиноидов в материнской и пуповинной крови, грудном молоке связаны с потреблением пищи матерью [4].

К настоящему времени известно более 600 разновидностей каротиноидов. Лютеин составляет ~50% от общего количества каротиноидов в переходном молоке, зрелом молоке и пуповинной крови [5]. Накопление лютеина в тканях с высоким уровнем энергопотребления (и, соответственно, с повышенным уровнем окислительного стресса – глаза, мозг, плацента и др.) предполагает уникальную роль этого микронутриента во время эмбриогенеза. Лютеин и зеаксантин играют значительную роль в развитии сетчатки плода, а также для энергетического обмена и электрической активности мозга плода [4].

Лютеин, зеаксантин и мезозеаксантин – каротиноидные пигменты-ксантофиллы, избирательно концентрирующиеся в центре сетчатки глаза. Лютеин и другие ксантофиллы – основные компоненты макулярных пигментов, защищающих сетчатку от прооксидантного воздействия ультрафиолетового облучения. Оптическая плотность макулярного пигмента прямо пропорциональна степени накопления этих трех ксантофиллов в макуле [6] (рис. 1).

В организме человека лютеин, зеаксантин и другие каротиноиды не синтезируются, так что их необходимо получать с пищей или с витаминно-минеральными комплексами (ВМК). Во время беременности лютеин естественным образом поступает в организм плода через пуповинную кровь,

а при кормлении – через грудное молоко. Поэтому обеспеченность плода и ребенка лютеином зависит от потребления матерью фруктов и овощей [7].

Самыми богатыми пищевыми источниками лютеина являются шпинат и черника (12 мг/100 г) [7], брокколи, брюссельская капуста, помидоры, морковь, тыква, кабачки цуккини, желтая кукуруза и яичные желтки. Ярко-красные ягоды годжи содержат самый высокий известный уровень зеаксантина среди всех продуктов питания, так что регулярное употребление этих ягод может помочь защитить от развития возрастной дегенерации желтого пятна [6].

В работе представлены результаты систематического анализа научной литературы по фундаментальным и клиническим исследованиям фармакологических эффектов лютеина во время беременности. По запросу «lutein AND (pregnancy OR pregnant OR embryo OR embryonic OR infant OR infancy)» в базе данных PUBMED найдено 779 ссылок. Для выявления основных направлений исследований эффектов лютеина для нутрициальной поддержки беременности был проведен систематический компьютерный анализ данной выборки публикаций с использованием современных методов топологического и метрического анализа больших данных [8, 9].

Результаты систематического анализа литературы

В результате проведения систематического анализа литературы было выделено 53 информативных биомедицинских термина, отличающих публикации по фармакологии лютеина от публикаций в контрольной выборке. В качестве контрольной выборки публикаций использовались 780 статей, случайно выбранных из 431 816 публикаций, найденных по запросу «Female [MeSH Terms] AND humans [MeSH Terms] AND Infant, Newborn [MeSH Terms]». Выбор этих ключевых слов для формирования контрольной группы был сделан на основе наиболее часто встречающихся терминов. Аннотация полученных терминов посредством референсных таблиц SNAP позволила рубрицировать тексты исследований по соответствующим молекулярно-биологическим процессам в соответствии с международной номенклатурой GO (Gene Ontology). В результате была построена терминологическая карта взаимосвязи различных эффектов лютеина при беременности (рис. 2).

В соответствии с рис. 1 наиболее информативные термины сгруппированы в две основные группы: кластер 1 «Регенераторное действие» и кластер 2 «Противовоспалительное и антиоксидантное действие». Значительно количество наиболее информативных терминов расположено вне этих двух кластеров.

Кластер 1 «Регенераторное действие» образован терминами, описывающими молекулярные механизмы осуществления регенеративных процессов с участием лютеина (GO:0035860 рецептор нейротрофического фактора GDNF, GO:0044330 Wnt, заживление ран, GO:0044336 Wnt, ингибирование апоптоза, GO:0044337 Wnt, активация апоптоза, GO:0031464 убиквитинлигаза Cul4A-RING E3, GO:0030202 метаболизм гепарина, GO:0055003 сборка миофибрилл ми-

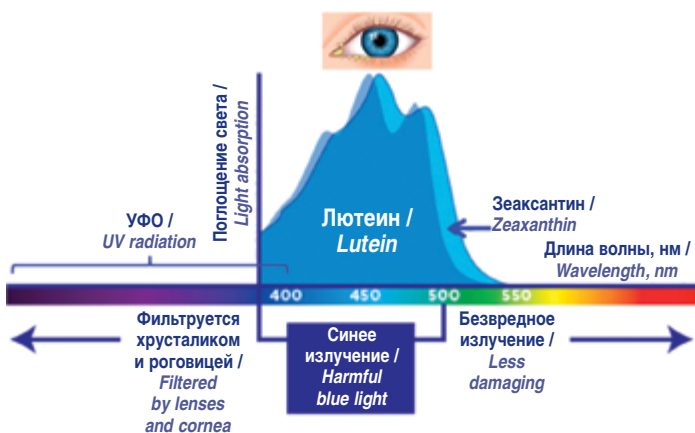


Рис. 1. Спектр поглощения лютеина (синий) и зеаксантина (голубой).

Fig. 1. Absorption spectrum of lutein (blue) and zeaxanthin (light blue).

окарда, GO:0098641 связывание кадгерина в межклеточной адгезии), включая воздействия на воспаление (GO:0004915 рецептор интерлейкина-6 (ИЛ-6), GO:0042094 биосинтез ИЛ-2) и иммунитет (GO:0035710 активация CD4⁺ Т-лимфоцитов). Лютеин может влиять на образование гамет (GO:0000237 лептотена – стадия мейоза, процесса специализированного деления клеток, целью которого является образование гаметоцитов). Очевиден синергизм лютеина с витамином D₃ (GO:0008434 рецептор кальцитриола, GO:0070561 рецептор витамина D₃).

Кластер 2 «Противовоспалительное и антиоксидантное действие» сформирован терминами, описывающими последствия антиоксидантных эффектов лютеина (GO:1900407 антиоксидантный клеточный ответ), включая снижение хронического воспаления (GO:0032431 активация фосфолипазы A2, GO:0033256 путь I-каппаВ/NF-каппаВ), поддержку биосинтеза белка, синтез белка (GO:0002161 редактирование аминокислот-тРНК, GO:0017101 аминокислот-тРНК-синтетаза, GO:0004822 изолейцин-тРНК-лигаза, GO:0005592 тример коллагена, GO:0034620 клеточный ответ на нарушение

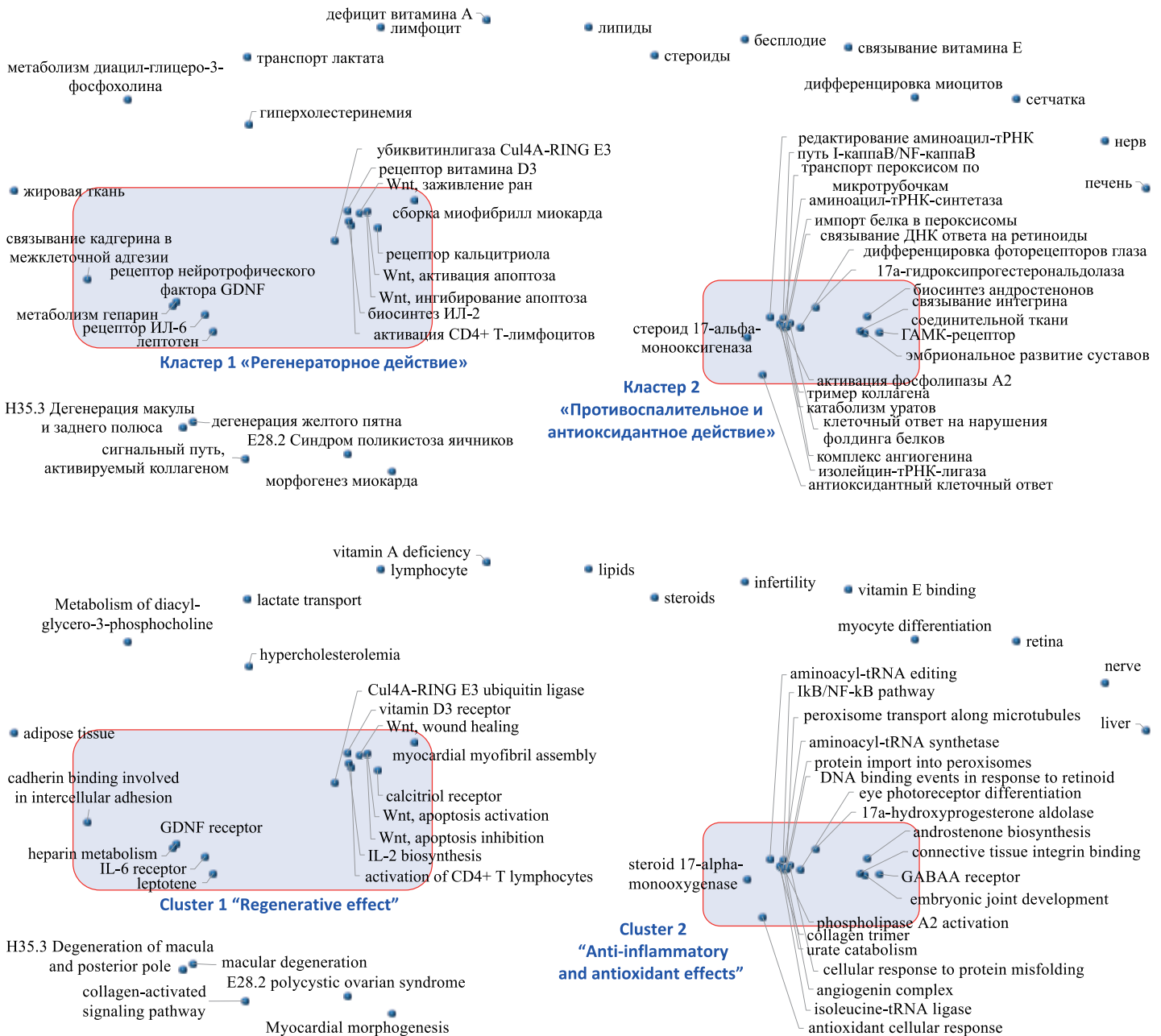


Рис. 2. Метрическая карта наиболее информативных терминов, описывающих фармакологические эффекты лютеина во время беременности. Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместной встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление двух соответствующих терминов).

Fig. 2. Metric chart of the most informative terms describing the pharmacological effects of lutein during pregnancy. The distance between the points corresponding to the terms is inversely proportional to the co-occurrence of terms in the studied sample of publications (the closer two arbitrary points are, the more often two corresponding terms are co-occurring).

ния фолдинга белков, GO:0016558 импорт белка в пероксисомы, GO:0036250 транспорт пероксисом по микротрубочкам), важные для процессов роста и дифференцировки клеток и тканей (GO:0060220 дифференцировка фоторецепторов глаза, GO:0072498 эмбриональное развитие суставов, GO:0098640 связывание интегрина соединительной ткани, GO:0044323 связывание ДНК-ответа на ретиноиды), метаболизма стероидов (GO:0004508 стероид 17 α -монооксигеназа, GO:0047442 17 α -гидроксипрогестерон-альдолаза, GO:1903449 биосинтез андростенонов) и производных мочевины (GO:0019628 катаболизм уратов), ангиогенеза (GO:0032311 комплекс ангиогенина) и ГАМКергической нейротрансмиссии (GO:1902710 ГАМК-рецептор).

«Внекластерные» термины, связанные с проявлениями антиоксидантных и прочих эффектов лютеина, характеризуют воздействия на системы органов и включают соответствующие патологии репродуктивной системы (бесплодие, стероиды, E28.2 Синдром поликистоза яичников), глаза (сетчатка, нерв, дегенерация желтого пятна, H35.3 Дегенерация макулы), морфогенеза (GO:0038065 сигнальный путь, активируемый коллагеном, GO:0060913 дифференцировка миоцитов, GO:0003245 морфогенез миокарда), обмена жиров (жировая ткань, гиперхолестеринемия, печень, липиды). Лютеин проявляет эти эффекты на системы организма в синергизме с витаминами А и Е (дефицит витамина А, GO:0008431 связывание витамина Е).

Таким образом, лютеин отличается достаточно сложным набором механизмов молекулярного действия, в т.ч. антиоксидантным, регенераторным (кластер 1) и противовоспалительным (кластер 2) эффектами. Дефицит лютеина во время беременности обуславливает ряд формирования патологий репродукции, глаза, морфогенеза и обмена жиров у беременной и у плода.

Далее последовательно рассматриваются различные аспекты всасывания лютеина, противовоспалительный эффект лютеина, влияние лютеина на углеводный и жировой обмен, зрение, профилактику патологий беременности и врожденных пороков развития (ВПР), влияние уровней лютеина во время беременности на неврологическое развитие плода и на нервно-психическое развитие детей в возрасте до 6 лет.

Об усвоении лютеина во время беременности

Лютеин и зеаксантин – важные модуляторы зрительного и когнитивного развития детей, обеспеченность которыми может снижать риск патологий беременности и поддерживать правильный рост плода и ребенка. Передача каротиноидов от беременной к плоду начинается с поступления лютеина и других каротиноидов из желудочно-кишечного тракта в кровоток. Из материнского кровотока каротиноиды поглощаются синцитиотрофобластными клетками плаценты при участии липопротеиновых рецепторов LRP1 и VLDLR. Плацентарная β -каротин-9', 10'-оксигеназа (BCO2) асимметрично расщепляет каротиноиды с образованием β -апо-10'каротина (apo10AL). Данный метаболит увеличивает транскрипцию и активность плацентарного микросомального белка-переносчика триглицеридов MTP, который, в свою очередь, стимулирует биосинтез липопротеинов в плаценте [10] (рис. 3).

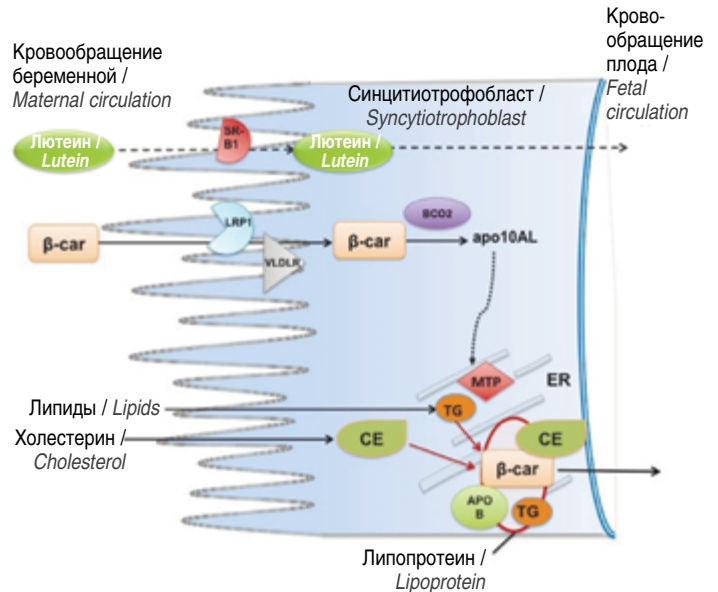


Рис. 3. Передача каротиноидов от матери к плоду. β -car – бета-каротин; apoB – аполипопротеин B100; CE – эфиры холестерина; TG – триглицериды, ER – эндоплазматический ретикулум. Остальные сокращения – в тексте статьи

Fig. 3. Maternal-to-fetal transfer of carotenoids. β -car – beta-carotene; apoB – apolipoprotein B100; CE – cholesterol esters; TG – triglycerides, ER – endoplasmic reticulum. Other abbreviations are given in the text of the article.

Известно, что содержание каротиноидов в диете влияет на окраску кожных и волосных покровов. Например, каротиноид кантаксантин тормозит всасывание лютеина и зеаксантина и, соответственно, ослабляет яркость характерной красной окраски взрослых красноногих куропаток [11].

В эксперименте было показано, что содержание α -токоферола в пище влияло на концентрацию лютеина в куриных яйцах. После соблюдения рациона с низким содержанием лютеина (пшеница и соевые бобы) в течение 21 суток группа кур-несушек ($n = 42$) была разделена на три подгруппы. В течение следующих 21 суток в 1-й подгруппе птицы получали только базовый рацион (контроль), во второй – лютеин (40 мг/кг корма), в третьей – лютеин и α -токоферол (40 мг/кг лютеина + 100 мг/кг α -токоферола). Яйца от птиц, получавших лютеин и α -токоферол, содержали большее количество лютеина (13,7 мг/кг), зеаксантина (0,7 мг/кг), α -токоферола (297 мг/кг) и общего числа каротиноидов (22 мг/кг) по сравнению с яйцами от кур, получавших только лютеин ($p < 0,05$). В плазме крови кур, получавших лютеин и токоферол, также были отмечены более высокие уровни лютеина (1,3 мг/л, только лютеин: 1,02 мг/л), зеаксантина (0,1 мг/л, только лютеин: 0,04 мг/л) и α -токоферола (20 мг/л, только лютеин: 14,9 мг/л, все $p < 0,05$) [12]. Таким образом, добавление α -токоферола увеличивает усвоение и лютеина, и зеаксантина.

Дотации лютеина необходимы для поддержания обеспеченности организма матери адекватными количествами лютеина. Прием каротиноидов (10 мг/сутки лютеина, 2 мг/сутки зеаксантина) начиная с I триместра беременности ($n = 47$) привел к статистически достоверному увеличению содержания лютеина и зеаксантина в крови и в коже по сравнению с контролем ($p < 0,001$). У младенцев, матери которых находились в

группе каротиноидов, отмечено 5-кратное увеличение концентрации каротиноидов в пуповинной крови и увеличение содержания каротиноидов в коже на 38% ($p < 0,0001$) [13].

Достаточное потребление лютеина с пищей гарантирует достаточные количества лютеина в грудном молоке. В перекрестном исследовании беременных ($n = 21$) концентрации лютеина в грудном молоке и в плазме крови достоверно коррелировали с потреблением лютеина с пищей (грудное молоко: $r = 0,86$, $p = 0,0001$, плазма крови: $r = 0,94$, $p = 0,0001$). Отмечена достоверная корреляция между концентрациями лютеина в грудном молоке и в плазме крови ($r = 0,87$, $p = 0,0001$) [14].

Лютеин, антиоксидантный и противовоспалительный эффекты

Прием лютеина новорожденными ($n = 20$) повышал антиоксидантный потенциал крови ($p = 0,02$), снижая общее

количество гидроперекисей [15]. Прием лютеина беременными с гестационным сахарным диабетом способствует снижению оксидантного стресса у новорожденных [16].

Параллельно с антиоксидантным эффектом лютеин положительно влияет на устранение избыточного системного воспаления. Например, у детей школьного возраста накопление макулярного пигмента обратно пропорционально концентрации С-реактивного белка в крови [17]. Дотации каротиноидов лютеина, ликопина, β -каротина снижали системное воспаление и улучшали зрительное развитие недоношенных детей ($n = 203$, гестационный возраст < 33 нед.). При этом младенцы, получавшие лютеин и другие каротиноиды, характеризовались более низкими уровнями С-реактивного белка в плазме крови ($p < 0,001$). Уровни лютеина в плазме коррелировали с амплитудой ответа электроретинограммы в палочковидных фоторецепторах глаза ($r = 0,361$, $p = 0,05$), что соответствует увеличению чувствительности клеток-фоторецепторов [18].

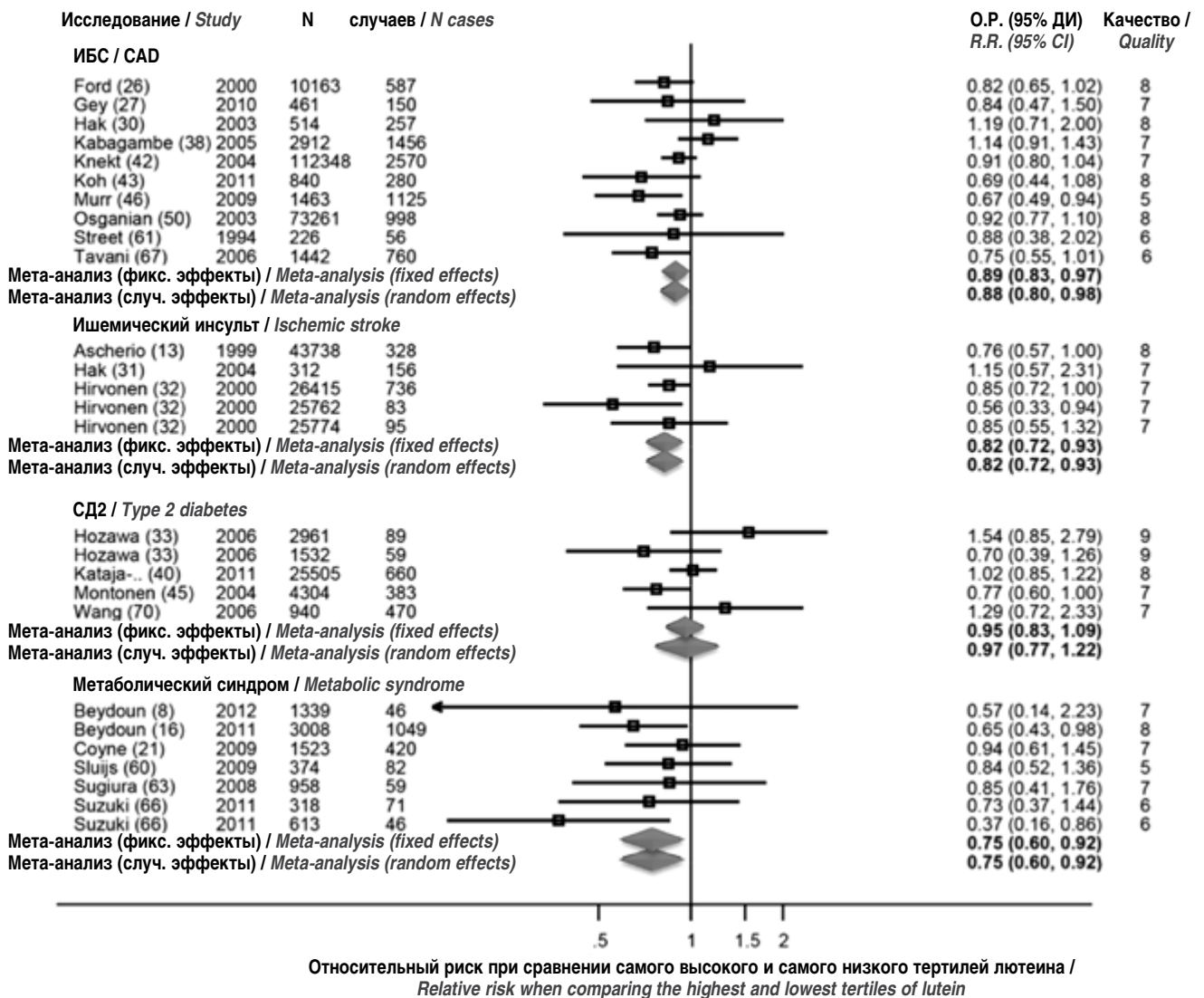


Рис. 4. Метаанализ связи между потреблением или концентрацией лютеина и риском ишемической болезни сердца, инсульта, сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома. Мета-анализ проводился с использованием модели фиксированных эффектов и модели случайных эффектов. О.Р. – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Fig. 4. Meta-analysis of the association between lutein intake or concentration and the risk of coronary artery disease, stroke, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. Meta-analysis was performed using a fixed-effect model and a random-effect model. R.R. – Relative risk; CI – confidence interval.

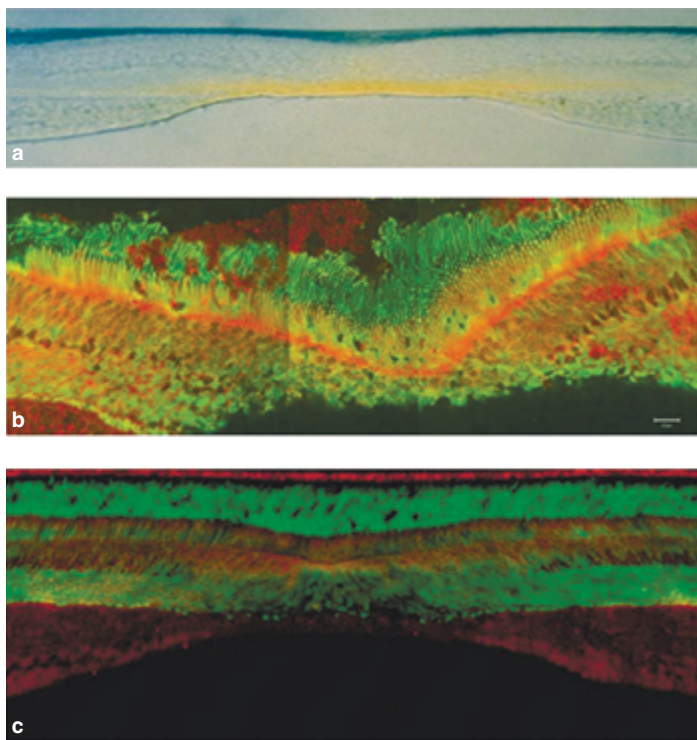


Рис. 5. Распределение каротиноидов макулярного пигмента и их связывающих белков в сетчатке. а) Вертикальный срез (стекловидной стороной вниз) фовеальной «ямки» сетчатки обезьяны, показывающий распределение желтых макулярных каротиноидов. б) Мечение GSP1 фовеальных конусов в макуле 3-летней обезьяны. Показано самое сильное мечение антителом против GSP1 (красный цвет) над миоидными и эллипсоидными областями колбочек, идентифицированными моноклональным антителом (зеленый цвет). в) Вид при малом увеличении сетчатки вблизи ямки, на котором красным цветом окрашены палочки, зеленым – колбочки.

Fig. 5. The retinal distribution of macular pigment carotenoids and their binding proteins. a) Vertical section (vitreous side down) through a monkey fovea showing the distribution of the yellow macular carotenoids. b) GSP1 labeling of foveal cones in the macula of a 3-year-old monkey. This montage shows strongest labeling by antibody against GSP1 (red) over the myoid and ellipsoid regions of cones identified by monoclonal antibody (green). c) A low-magnification view of a near-foveal retina section in which red identifies rod cells and green identifies cones.

У беременных с умеренно тяжелой астмой по сравнению со здоровыми женщинами наблюдаются достоверно повышенные концентрации в плазме всех видов каротиноидов ($p < 0,05$), в т.ч. лютеина ($p < 0,05$). Данное наблюдение может быть результатом компенсаторной реакции систем антиоксидантной защиты организма в ответ на оксидативный стресс, индуцированный астмой беременных [19].

Лютеин, углеводный и жировой обмены

В эксперименте потребление диеты с высоким содержанием жиров беременными крысами нарушало компартиментализацию лютеина в тканях крысят: установлено более низкое содержание лютеина в глазах, мозге и в бурой жировой ткани и более высокое – в висцеральной белой жировой ткани [20].

Клинические исследования подтверждают упоминаемый ранее синергизм между каротиноидами и токоферолами (витамины Е). Уровни каротиноидов и токоферолов в плазме крови коррелируют с гликемией и резистентностью к инсули-

ну во время и после беременности ($n = 678$). Более высокий уровень α/β -каротина и лютеина был ассоциирован с более низким уровнем глюкозы натощак ($-0,06$ ммоль/л, 95% ДИ $-0,10...-0,02$), более низким индексом HOMA-IR во время беременности ($-0,17$ ммоль/л, 95% ДИ $-0,82...-0,01$) и после беременности ($-0,11$ ммоль/л, 95% ДИ $-0,15...-0,08$) [21].

Лютеин влияет на кардиометаболическое здоровье на протяжении всей жизни. Мета-анализ 31 продольного и 33 кросс-секционных исследований взрослых участников ($n = 387\ 569$) подтвердил меньший риск на 12% ишемической болезни сердца (ОР 0,88; 95% ДИ 0,80–0,98) и снижение риска инсульта на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,72–0,93) для самого высокого tertия концентрации или потребления лютеина в крови по сравнению с самым низким. Самый высокий tertиль лютеина был связан с более низким риском метаболического синдрома (ОР 0,75; 95% ДИ: 0,60–0,92) по сравнению с самым низким tertилем [22] (рис. 4).

Лютеин и зрение

Стекловидное тело, сетчатка и пигментный эпителий сетчатки содержат лютеин и его производные [23]. Макула концентрирует три каротиноида: лютеин, зеаксантин и мезо-зеаксантин (рис. 5). Эпидемиологические исследования и крупномасштабные клинические испытания (AREDS2 и др.) продемонстрировали взаимосвязь здоровья глаз и содержанием этих трех ксантофилл-каротиноидов, потребляемых с пищей и ВМК [24].

Пренатальный прием лютеина и зеаксантина беременными мышами уменьшал остроту кислород-индуцированной ретинопатии у мышат с делецией гена β -каротиноксигеназы-2 ($Vco2^{-/-}$). Напомним, что β -каротиноксигеназа-2 окисляет каротиноиды в ходе биосинтеза ретиноидов и дефекты данного гена связаны с дегенерацией желтого пятна. Прием лютеина/зеаксантина значительно уменьшал площадь вазо-облитерации по сравнению с плацебо [25] (рис. 6).

Исследование пар мать–ребенок ($n = 471$) показало, что концентрации лютеина и зеаксантина у беременной связаны с остротой зрения у потомства в возрасте 3 года. Концентрации лютеина и зеаксантина в плазме крови определяли при родах, остроту зрения у детей измеряли с использованием таблицы символов LEA и рассчитывали логарифмы минимального угла разрешения (logMAR, значения $>0,3$ указывают на плохую остроту зрения, $n = 126$). Средняя концентрация лютеина составила $0,13 \pm 0,05$ мкмоль/л, зеаксантина – $0,09 \pm 0,03$ мкмоль/л. Самый высокий tertиль концентрации зеаксантина соответствовал снижению риска плохой остроты зрения на 38% (ОШ 0,62, 95% ДИ 0,42–0,93, $p = 0,02$), а средний tertиль лютеина – снижению риска на 40% (ОР 0,60, 95% ДИ 0,40–0,88, $p = 0,02$) [26]. Увеличение содержания лютеина в питании детей, начиная с периода грудного вскармливания, может обеспечить защитные преимущества в критический период глазного и когнитивного развития [27].

Лютеин и профилактика патологий беременности

Лютеин способствует нормализации артериального давления (АД) у беременных. В группе женщин с легкой степенью артериальной гипертензии и их новорожденных ($n = 23$)

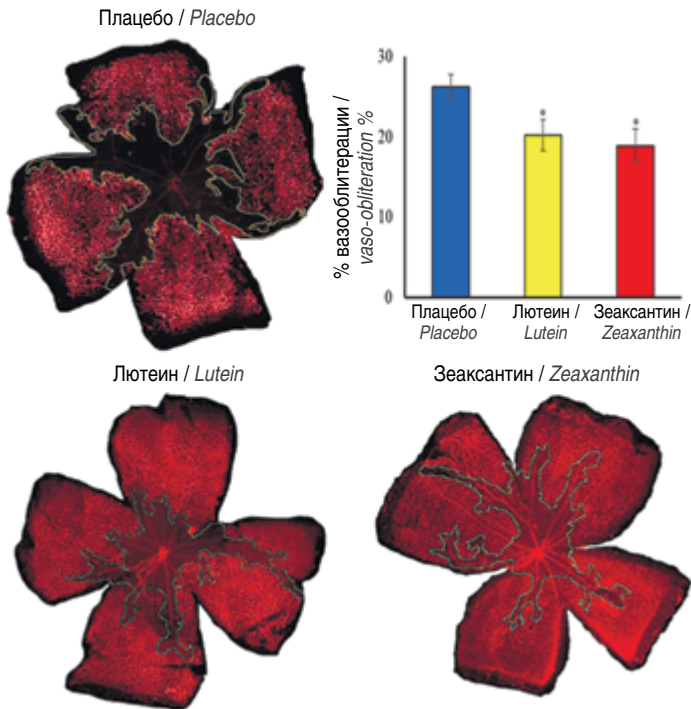


Рис. 6. Репрезентативные образцы сетчатки мышей *Bco2*^{-/-}, демонстрирующие вазооблитерацию после лечения кислород-индуцированной ретинопатии. Окрашивание с использованием лектина. Беременные мыши принимали лютеин/зеаксантин с первого дня беременности. Синяя отметка показывает центральную бессосудистую область. **p* < 0,05 по сравнению с группой плацебо.

Fig. 6. Representative retinal samples from *Bco2*^{-/-} mice showing vaso-obliteration after oxygen-induced retinopathy. Lectin staining. Pregnant mice received lutein/zeaxanthin from day 1 of gestation. Blue mark indicates the central vascular-free area. **p* < 0.05 compared with the placebo group.

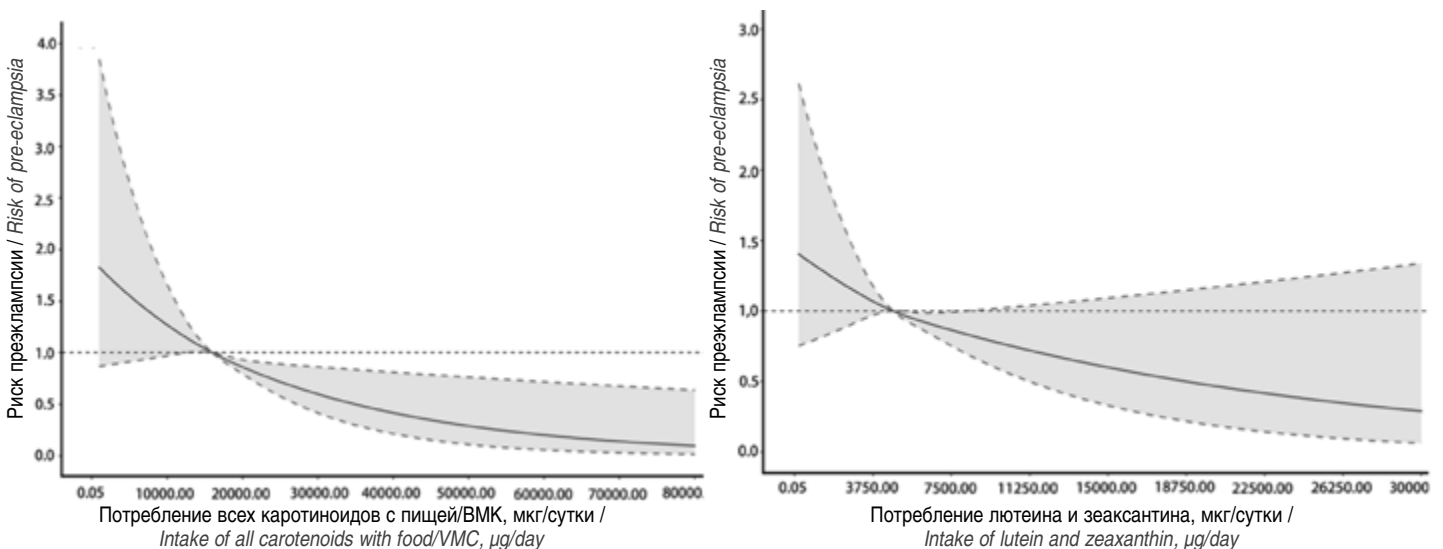


Рис. 7. Сплайн-аппроксимация взаимосвязей между потреблением каротиноидов с пищей и риском развития преэклампсии. Показаны отношения шансов (ОШ) с множественной поправкой (сплошные линии) и 95%-е доверительные интервалы (ДИ) (пунктирные линии) для всех каротиноидов и лютеина/зеаксантина. Горизонтальная пунктирная линия представляет ОШ, равное 1. ОШ были скорректированы с учетом возраста, срока беременности, ИМТ до беременности, общего потребления энергии, беременностей/родов в анамнезе, наличия гестационного сахарного диабета, семейного анамнеза гипертонии, физической активности, образования и уровня дохода.

Fig. 7. Spline curve of the association between dietary carotenoid intake and the risk of pre-eclampsia. Multivariable-adjusted odds ratios (ORs) (solid lines) and 95% confidence intervals (CIs) (dashed lines) based on the dietary intake of all carotenoids and lutein/zeaxanthin are shown. The horizontal dashed line represents an OR of 1. The ORs were adjusted for age, gestational age, pre-pregnancy BMI, total energy intake, gravidity, parity, gestational diabetes status, family history of hypertension, physical activity, education, and income level.

уровни большинства антиоксидантов в плазме снижались от III триместра к послеродовому периоду. В частности, установлено достоверное снижение уровней α -токоферола ($-2,51 \pm 1,58$ ммоль/л, т.е. 6%, *p* = 0,024) и лютеина ($-0,13 \pm 0,04$ ммоль/л, т.е. 15%, *p* = 0,013) [28].

Концентрации каротиноидов в плазме крови во время беременности связаны с АД матери во время и после беременности (*n* = 684). Более высокие уровни α/β -каротина и лютеина соответствовали более низкому систолическому АД (сАД, $-2,36$ мм рт. ст. 95% ДИ $-3,47...-1,26$) и диастолическому АД (дАД, $-1,37$ мм рт. ст., 95% ДИ $-2,21...-0,53$) не только на поздних сроках беременности, но даже и через 4 года после беременности (сАД: $-1,45$ мм рт. ст., 95% ДИ $-2,72...-0,18$; дАД: $-0,99$ мм рт. ст., 95% ДИ $-1,98...-0,01$) [29].

Лютеин активно накапливается в плаценте. Количественная оценка содержания каротиноидов в организме показала, что лютеин и зеаксантин были наиболее представлены в плаценте (49,1%) и пуповинной крови (37,0%). Лютеин и зеаксантин присутствовали в плаценте в среднем количестве 0,105 мкг/г и достоверно коррелировали с уровнями этих молекул в сыворотке крови (*r* = 0,57; *p* < 0,001) и в пуповинной крови (*r* = 0,49; *p* = 0,001) [30].

Накопление лютеина в плаценте и его роли в нормализации АД указывают на перспективы использования лютеина в профилактике преэклампсии (ПЭ). Показано, что более высокое потребление с пищей β -каротина, ликопина, лютеина и зеаксантина связано с более низким риском развития ПЭ. В исследовании случай-контроль группу случаев ПЭ (*n* = 440) сравнивали с группой здоровых беременных (*n* = 440). Риск ПЭ для самого высокого квартиля потребления каротиноидов по сравнению с квартилем самого низко-

го потребления снижался на 71% (ОШ 0,29, 95% ДИ 0,16–0,54, $p < 0,001$). При этом эффекты на снижение риска были сопоставимы для β -каротина (ОШ 0,31, 95% ДИ 0,16–0,58, $p < 0,001$), ликопина (ОШ 0,55, 95% ДИ 0,30–0,99, $p = 0,04$) и лютеина/зеаксантина (ОШ 0,32, 95% ДИ 0,17–0,61, $p = 0,001$) даже после поправок на другие факторы риска (рис. 7) [31].

Лютеин и неврологическое развитие плода

Лютеин и холин играют важные роли в развитии мозга и нервной системы, особенно в течение первых 1000 дней после зачатия. Лютеин влияет на когнитивные функции на протяжении всей жизни, достаточное его потребление взрослыми тормозит снижение когнитивных функций с возрастом. Оптическая плотность макулярного пигмента – надежный биомаркер содержания лютеина в мозге в различные периоды жизни [32]. Каротиноиды улучшают развитие сетей коры головного мозга у детенышей макак, находящих на искусственном вскармливании [33].

Метаболомный анализ выявил соединения, концентрации которых коррелируют с концентрацией лютеина в лобной коре, гиппокампе и в затылочной коре головного мозга человека. Метаболомный анализ образцов лобной коры, гиппокампа и затылочной коры *post mortem* показал 1276 корреляций между лютеином и метаболитами в этих областях мозга. Концентрации лютеина коррелировали с метаболитами липидного пути, энергетического метаболизма, аминокислотными нейротрансмиттерами, антиоксидантом карнозином и др. [34].

В частности, уровни скилло-инозитола (стереоизомер инозитола) положительно коррелируют с уровнями лютеина в лобной коре ($r = 0,51$, $p < 0,01$), гиппокампе ($r = 0,66$, $p < 0,001$) и затылочной коре ($r = 0,54$, $p < 0,01$). Интересно отметить, что подобной корреляции не наблюдалось между

лютеином и мио-инозитолом, преобладающим стереоизомером инозитола в мозге и в организме [34].

Содержание лютеина в гиппокампе положительно коррелировало с аминокислотными нейротрансмиттерами аспаратом ($r = 0,50$, $p < 0,05$) и γ -аминобутиратом (ГАМК) ($r = 0,47$, $p < 0,05$). Содержание лютеина в затылочной коре положительно коррелировало с ГАМК ($r = 0,51$, $p < 0,01$) и с N-ацетилглутаматом ($r = 0,54$, $p < 0,01$) [34] (рис. 8).

Биомагнитометрия плода на сроке 32–36 нед. показала, что потребление лютеина, зеаксантина, холина и докозагексаеновой кислоты (ДГК) во время беременности благоприятно влияет на нервное развитие плода [35]. Это связано, в частности, с нейротрофическим действием лютеина и его производных. Показано, что уровни лютеина в пуповинной крови достоверно коррелируют ($r = 0,89$; $p < 0,001$) с нейропротекторным активином А у здоровых новорожденных ($n = 132$) [36].

Лютеин и профилактика врожденных пороков развития плода

Потребление лютеина связано со снижением риска врожденных дефектов конечностей. Сравнение групп детей раннего возраста с поперечными дефектами конечностей (ППДК, $n = 566$) или с продольными дефектами конечностей (ПДК, $n = 339$) с контрольной группой (без пороков развития, $n = 9384$) показало, что у женщин с самым высоким уровнем потребления лютеина риск рождения детей с ППДК был снижен на 26% (ОШ 0,74, 95% ДИ 0,57–0,96), детей с ПДК – на 18% (ОШ 0,82, 95% ДИ 0,59–1,13) [37].

Анализ взаимосвязи периконцепционного потребления различных нутриентов с риском дефектов нервной трубки (ДНТ, $n = 829$) выявил снижение риска ДНТ при повышенном потреблении лютеина, магния, цинка, тиамина и аминокислоты метионин до и во время беременности [38].

Лютеин и нервно-психическое развитие ребенка

В эксперименте у крыс прием наночастиц лютеина тормозил окислительный стресс, апоптоз и аутистическое поведение, вызванное пренатальным воздействием вальпроевой кислоты. Лютеин обращал вспять дефицит общительности, дефицит социальной памяти, тревожное и повторяющееся поведение на фоне нормализации показателей окислительного стресса и апоптоза нейронов гиппокампа [39].

Прием лютеина и зеаксантина во время беременности ($n = 76$) влиял на когнитивное развитие детей в возрасте 2 лет согласно тесту развития Bayley III. Гестационный диабет снижает уровень лютеина в пуповинной крови при рождении. Независимо от наличия гестационного диабета, более высокое потребление лютеина и зеаксантина с пищей во время беременности было связано с улучшением когнитивных функций ($p = 0,001$) и речевого развития ($p = 0,038$) у детей в возрасте 2 лет [40].

Потребление лютеина и зеаксантина во время беременности положительно влияет на вербальный интеллект и на регуляцию поведения детей в возрасте 4–6 лет ($n = 1580$). Потребление лютеина и зеаксантина оценивалось по опросникам диеты, когнитивные способности детей – посред-

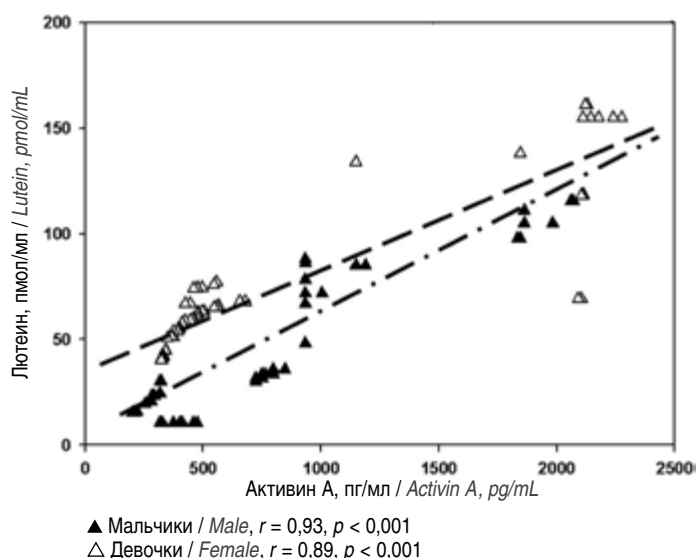


Рис. 8. Корреляция лютеина (пмоль/мл) с уровнями нейротропектина активин А (пг/мл) в образцах артериальной пуповинной крови новорожденных мальчиков (▲) и девочек (△).

Fig. 8. Correlation between lutein concentrations (pmol/mL) and activin A (pg/mL) in arterial cord blood samples from newborns (male – ▲; female – △).

Заключение



Рис. 9. Клинико-фармакологические эффекты лютеина во время беременности.

Fig. 9. Clinical and pharmacological effects of lutein during pregnancy.

ством визуальных тестов на память, словарного теста Пибоди, краткого теста интеллекта Кауфмана (КВИТ-II) и поведенческого опросника BRIEF. В I и II триместрах матери потребляли в среднем $2,6 \pm 2,0$ мг/сутки лютеина и зеаксантина. Вербальные показатели КВИТ-II в среднем детстве были выше (лучший вербальный интеллект) при большем потреблении лютеина и зеаксантина матерью в I триместре (разница средних значений квартилей Q4–Q1 равна +2,67, 95% ДИ 0,13–5,20) и, особенно, во II триместре (+3,55, 95% ДИ 0,81–6,28)]. Показатели индекса поведенческой регуляции были ниже при большем потреблении лютеина + зеаксантина матерью в I триместре (-1,63, 95% ДИ -3,22... -0,04) и во II триместре (-1,89, 95% ДИ -3,58...-0,21), что указывает на лучшую способность ребенка регулировать свое поведение [41].

Лютеин и микробиом беременных

Лютеин и другие каротиноиды могут проявлять пребиотические эффекты. Поскольку микробы используют каротиноиды в качестве антиоксидантов для защиты, потребление каротиноидов может влиять на состав микробиоты кишечника. Более высокое диетарное потребление и более высокие уровни каротиноидов в плазме крови были ассоциированы с большим разнообразием кишечной микробиоты беременных ($n = 27$). Потребление каротиноид-содержащих продуктов включало морковь, сладкий картофель, манго, абрикосы и/или сладкий перец для 48% женщин, апельсины/апельсиновый сок (17%), яйцо (39%), томат / соусы на томатной основе (52%), фрукты (83%) и овощи (65%). Показатель альфа-разнообразия микробиоты значительно различался в зависимости от зарегистрированного потребления продуктов, содержащих каротиноиды, и концентраций лютеина/зеаксантина в плазме крови [42].

Коррекция антиоксидантного баланса при беременности невозможна без нормализации потребления микронутриентов [43]. Практически все эссенциальные микронутриенты в той или иной мере способствуют регуляции оксидативного баланса и проявляют антиоксидантное действие. В антиоксидантной защите особо нуждаются эмбрион на ранних стадиях морфогенеза, развивающиеся сетчатка глаза и головной мозг плода, эндотелий сосудистой сети плаценты [44]. Повышение обеспеченности беременной каротиноидом лютеином – часто игнорируемый инструмент тонкой настройки системы «мать–плацента–плод», необходимый для профилактики патологий беременности и рождения здорового ребенка.

Представленные в настоящей работе результаты экспериментальных и клинических исследований влияния лютеина на течение беременности, здоровье плода и ребенка указывают на широкий круг полезного действия этого микронутриента. Достаточная обеспеченность беременной лютеином важна для (1) противовоспалительного и антиоксидантного действия, (2) поддержки углеводного и жирового обмена, (3) нормализации АД, (4) снижения риска ишемической болезни сердца, ишемического инсульта, метаболического синдрома, (5) профилактики ПЭ, (6) поддержки микробиома беременной, (7) поддержки зрительной функции и развития мозга плода, (8) профилактики ВПР плода, (9) нервно-психического и когнитивного развития детей (рис. 9). Поэтому весьма актуально включение лютеина в новые программы нутрициальной поддержки беременности.

Несмотря на наличие широкого круга ВМК для беременных, только отдельные ВМК содержат физиологически значимые количества лютеина. В частности, ВМК «Фемибион 2» содержит лютеин (9 мг) и синергидные ему витамин Е (11 мг), витамин D₃ (400 МЕ) и ДГК (200 мг). Кроме того, в состав ВМК входят другие микронутриенты с антиоксидантным действием: витамины С, В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₁₂, фолаты (фолиевая кислота и активный фолат, L-метилфолат), биотин, микроэлементы железо, магний, йод, цинк и селен. Лютеин представлен в виде фармацевтической патентованной субстанции «ФлораГЛО®Лютеин» в микронизированной кристаллической форме, экстрагированный из бархатцев прямостоячих. Данная технология существенно повышает биодоступность лютеина из ВМК.

Работа выполнялась с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления и большие данные» (ЦКП «Информатика») ФИЦ ИУ РАН (г. Москва), проект № 0063-2019-0003 «Математические методы анализа данных и прогнозирования».

The work was carried out using the infrastructure of the Center for Collective Use "High-Performance Computing and Big Data" (CCU "Informatics") of the Federal Research Center Institute of Management of the Russian Academy of Sciences (Moscow), project No. 0063-2019-0003 "Mathematical methods of data analysis and forecasting".

Статья написана при поддержке компании ООО «Доктор Реддис Лабораторис».

This article was written with the support of Dr. Reddis Laboratories, LLC.

Конфликт интересов

Компания ООО «Доктор Реддис Лабораторис» предоставила авторам помощь в поиске научных статей и в профессиональном редактировании рисунков.

Авторы благодарят ООО «Доктор Реддис Лабораторис» за оказание помощи в поиске.

Conflict of interests

Dr. Reddy's Laboratories Ltd. assisted the authors with the search for scientific articles and professional editing of figures.

The authors would like to thank Dr. Reddy's Laboratories Ltd. for assistance in the search.

Литература / References

1. Давыдов АИ, Хабарова МБ, Чилова РА, Лебедев ВА, Шахламова МН. Эндометриоз и окислительный стресс. Обоснование стратегии лечения при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023;22(1):69-75. / Davydov AI, Khabarova MB, Chilova RI, Lebedev VA, Shakhlamova MN. Endometriosis and oxidative stress. Treatment rationale in endometriosis-associated infertility. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2023;22(1):69-75. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-1-69-75 (In Russian).
2. Калашникова МФ, Шиллаева ДМ, Кузнецова ИВ, Федорова ЕВ, Сыч ЮП, Павлова МГ, и др. Репродуктивное здоровье пациенток с сахарным диабетом 1-го типа. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023;22(1):59-68. / Kalashnikova MF, Shillaeva DM, Kuznetsova IV, Fedorova EV, Sych YuP, Pavlova MG, et al. Reproductive health of women with type 1 diabetes. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2023;22(1): 59-68. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-1-59-68 (In Russian).
3. Боброва ЕИ, Учамприна ВА, Калашникова МФ, Федорова ЕВ, Павлова МГ. Патфизиологическая роль микронутриентов в профилактике и лечении гестационного сахарного диабета. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023;22(2):86-91. / Bobrova EI, Uchamprina VA, Kalashnikova MF, Fedorova EV, Pavlova MG. Pathophysiological role of micronutrients in the prevention and treatment of gestational diabetes. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2023;22(2):86-91. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-2-86-91 (In Russian).
4. Zielińska MA, Wesółowska A, Pawlus B, Hamulka J. Health Effects of Carotenoids during Pregnancy and Lactation. Nutrients. 2017 Aug 4;9(8):838. DOI: 10.3390/nu9080838
5. Sun A, Tian L, Xiong X, Kuchan M, Dai X, Sun H, et al. Carotenoids in maternal and cord blood, breast milk and their association with maternal dietary intake: a longitudinal study in Shanghai, China. Br J Nutr. 2024 Mar 28;131(6):1041-1052. DOI: 10.1017/S000711452300257X
6. Li X, Holt RR, Keen CL, Morse LS, Zivkovic AM, Yiu G, et al. Potential roles of dietary zeaxanthin and lutein in macular health and function. Nutr Rev. 2023 May 10;81(6):670-683. DOI: 10.1093/nutrit/nuac076
7. Gazzolo D, Picone S, Gaiero A, Bellettato M, Montrone G, Riccobene F, et al. Early Pediatric Benefit of Lutein for Maturing Eyes and Brain-An Overview. Nutrients. 2021 Sep 17;13(9):3239. DOI: 10.3390/nu13093239
8. Torshin IY. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. Pattern Recognition and Image Analysis. Advances in Mathematical Theory and Applications. 2011;21(4):652-662.
9. Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Об отборе информативных значений признаков на базе критериев разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. Доклады Академии наук. 2011;441(1):24-28. / Rudakov KV, Torshin IY. Selection of informative feature values on the basis of solvability criteria in the problem of protein secondary structure recognition. Doklady Akademii nauk. 2011;441(1):24-28. (In Russian).
10. Giordano E, Quadro L. Lutein, zeaxanthin and mammalian development: Metabolism, functions and implications for health. Arch Biochem Biophys. 2018 Jun 1;647:33-40. DOI: 10.1016/j.abb.2018.04.008
11. Alonso-Alvarez C, García-de Blas E, Mateo R. Dietary canthaxanthin reduces xanthophyll uptake and red coloration in adult red-legged partridges. J Exp Biol. 2018 Nov 12;221(Pt 22):jeb185074. DOI: 10.1242/jeb.185074
12. Islam KM, Khalil M, Männer K, Raila J, Rawel H, Zentek J, et al. Effect of dietary α -tocopherol on the bioavailability of lutein in laying hen. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl). 2016 Oct;100(5):868-75. DOI: 10.1111/jpn.12464
13. Addo EK, Allman SJ, Arunkumar R, Gorka JE, Harrison DY, Varner MW, et al. Systemic Effects of Prenatal Carotenoid Supplementation in the Mother and her Child: The Lutein and Zeaxanthin in Pregnancy (L-ZIP) Randomized Trial – Report Number 1. J Nutr. 2023 Aug;153(8):2205-2215. DOI: 10.1016/j.tjnut.2023.05.024
14. Cena H, Castellazzi AM, Pietri A, Roggi C, Turconi G. Lutein concentration in human milk during early lactation and its relationship with dietary lutein intake. Public Health Nutr. 2009 Oct;12(10):1878-84. DOI: 10.1017/S1368980009004807
15. Perrone S, Longini M, Marzocchi B, Picardi A, Bellieni CV, Proietti F, et al. Effects of lutein on oxidative stress in the term newborn: a pilot study. Neonatology. 2010;97(1):36-40. DOI: 10.1159/000227291
16. Lorenzoni F, Giampietri M, Ferri G, Lunardi S, Madrigali V, Battini L, et al. Lutein administration to pregnant women with gestational diabetes mellitus is associated to a decrease of oxidative stress in newborns. Gynecol Endocrinol. 2013 Oct; 29(10):901-3. DOI: 10.3109/09513590.2013.808329
17. Cannavale CN, Edwards CG, Liu R, Keye SA, Iwinski SJ, Holscher HD, et al. Macular pigment is inversely related to circulating C-reactive protein concentrations in school-aged children. Nutr Res. 2023 Jun;114:13-19. DOI: 10.1016/j.nutres.2023.03.003
18. Rubin LP, Chan GM, Barrett-Reis BM, Fulton AB, Hansen RM, Ashmeade TL, et al. Effect of carotenoid supplementation on plasma carotenoids, inflammation and visual development in preterm infants. J Perinatol. 2012 Jun;32(6):418-24. DOI: 10.1038/jp.2011.87
19. McLernon PC, Wood LG, Murphy VE, Hodyl NA, Clifton VL. Circulating antioxidant profile of pregnant women with asthma. Clin Nutr. 2012 Feb;31(1):99-107. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.09.006
20. Zhang Y, Tan L. Maternal High-Fat Diet Consumption in Sprague Dawley Rats Compromised the Availability and Altered the Tissue Distribution of Lutein in Neonatal Offspring. Metabolites. 2023 Apr 11;13(4):544. DOI: 10.3390/metabo13040544
21. Lai JS, Godfrey KM, Ong CN, Tan KH, Yap F, Chong YS, et al. Perinatal Plasma Carotenoids and Vitamin E Concentrations with Glycemia and Insulin Resistance in Women during and after Pregnancy. Nutrients. 2023 Oct 18;15(20):4421. DOI: 10.3390/nu15204421
22. Leermakers ET, Darweesh SK, Baena CP, Moreira EM, Melo van Lent D, Tielemans MJ, et al. The effects of lutein on cardiometabolic health across the life course: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2016 Feb; 103(2):481-94. DOI: 10.3945/ajcn.115.120931
23. Panova IG, Yakovleva MA, Tatikolov AS, Kononikhin AS, Feldman TB, Poltavtseva RA, et al. Lutein and its oxidized forms in eye structures throughout

- prenatal human development. *Exp Eye Res.* 2017 Jul;160:31-37. DOI: 10.1016/j.exer.2017.04.008
24. Bernstein PS, Li B, Vachali PP, Gorusupudi A, Shyam R, Henriksen BS, et al. Lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin: The basic and clinical science underlying carotenoid-based nutritional interventions against ocular disease. *Prog Retin Eye Res.* 2016 Jan;50:34-66. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.10.003
25. Arunkumar R, Li B, Addo EK, Hartnett ME, Bernstein PS. Prenatal Carotenoid Supplementation With Lutein or Zeaxanthin Ameliorates Oxygen-Induced Retinopathy (OIR) in Bco2-/- Macular Pigment Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023 Apr 3;64(4):9. DOI: 10.1167/iov.64.4.9
26. Lai JS, Veetil VO, Lanca C, Lee BL, Godfrey KM, Gluckman PD, et al. Maternal Lutein and Zeaxanthin Concentrations in Relation to Offspring Visual Acuity at 3 Years of Age: The GUSTO Study. *Nutrients.* 2020 Jan 21;12(2):274. DOI: 10.3390/nu12020274
27. Long AC, Kuchan M, Mackey AD. Lutein as an Ingredient in Pediatric Nutritionals. *J AOAC Int.* 2019 Jul 1;102(4):1034-1043. DOI: 10.5740/jaoacint.19-0014
28. Oostenbrug GS, Mensink RP, van Houwelingen AC, Al MD, Hornstra G. Pregnancy-induced hypertension: maternal and neonatal plasma lipid-soluble antioxidant levels and its relationship with fatty acid unsaturation. *Eur J Clin Nutr.* 1998 Oct;52(10):754-9. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1600642
29. Lai JS, Yuan WL, Ong CN, Tan KH, Yap F, Chong YS, et al. Perinatal plasma carotenoid and vitamin E concentrations with maternal blood pressure during and after pregnancy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022 Dec;32(12):2811-2821. DOI: 10.1016/j.numecd.2022.07.019
30. Thoene M, Anderson-Berry A, Van Ormer M, Furtado J, Soliman GA, Goldner W, et al. Quantification of Lutein + Zeaxanthin Presence in Human Placenta and Correlations with Blood Levels and Maternal Dietary Intake. *Nutrients.* 2019 Jan 10;11(1):134. DOI: 10.3390/nu11010134
31. Kang T, Liu Y, Chen X, Huang X, Cao Y, Dou W, et al. Dietary carotenoid intake and risk of developing preeclampsia: a hospital-based case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022 May 21;22(1):427. DOI: 10.1186/s12884-022-04737-5
32. Wallace TC. A Comprehensive Review of Eggs, Choline, and Lutein on Cognition Across the Life-span. *J Am Coll Nutr.* 2018 May-Jun;37(4):269-285. DOI: 10.1080/07315724.2017.1423248
33. Miranda-Dominguez O, Ramirez JSB, Mitchell AJ, Perrone A, Earl E, Carpenter S, et al. Carotenoids improve the development of cerebral cortical networks in formula-fed infant macaques. *Sci Rep.* 2022 Sep 8;12(1):15220. DOI: 10.1038/s41598-022-19279-1
34. Lieblein-Boff JC, Johnson EJ, Kennedy AD, Lai CS, Kuchan MJ. Exploratory Metabolomic Analyses Reveal Compounds Correlated with Lutein Concentration in Frontal Cortex, Hippocampus, and Occipital Cortex of Human Infant Brain. *PLoS One.* 2015 Aug 28;10(8):e0136904. DOI: 10.1371/journal.pone.0136904
35. Christifano DN, Chollet-Hinton L, Hoyer D, Schmidt A, Gustafson KM. Intake of eggs, choline, lutein, zeaxanthin, and DHA during pregnancy and their relationship to fetal neurodevelopment. *Nutr Neurosci.* 2023 Aug;26(8):749-755. DOI: 10.1080/1028415X.2022.2088944
36. Picone S, Ritieni A, Fabiano A, Graziani G, Paolillo P, Livolti G, et al. Lutein levels in arterial cord blood correlate with neuroprotein activin A in healthy preterm and term newborns: A trophic role for lutein? *Clin Biochem.* 2018 Feb;52:80-84. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.11.017
37. Pace ND, Desrosiers TA, Carmichael SL, Shaw GM, Olshan AF, Siega-Riz AM. Antioxidant Consumption is Associated with Decreased Odds of Congenital Limb Deficiencies. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2018 Jan;32(1):90-99. DOI: 10.1111/ppe.12403
38. Shaw GM, Todoroff K, Schaffer DM, Selvin S. Periconceptional nutrient intake and risk for neural tube defect-affected pregnancies. *Epidemiology.* 1999 Nov; 10(6):711-6.
39. Viana CE, Bortolotto VC, Araujo SM, Dahleh MMM, Machado FR, de Souza Pereira A, et al. Lutein-loaded nanoparticles reverse oxidative stress, apoptosis, and autism spectrum disorder-like behaviors induced by prenatal valproic acid exposure in female rats. *Neurotoxicology.* 2023 Jan;94:223-234. DOI: 10.1016/j.neuro.2022.12.006
40. Kadam I, Nebie C, Dalloul M, Hittelman J, Fordjour L, Hoepner L, et al. Maternal Lutein Intake during Pregnancies with or without Gestational Diabetes Mellitus and Cognitive Development of Children at 2 Years of Age: A Prospective Observational Study. *Nutrients.* 2024 Jan 22;16(2):328. DOI: 10.3390/nu16020328
41. Mahmassani HA, Switkowski KM, Scott TM, Johnson EJ, Rifas-Shiman SL, Oken E, et al. Maternal Intake of Lutein and Zeaxanthin during Pregnancy Is Positively Associated with Offspring Verbal Intelligence and Behavior Regulation in Mid-Childhood in the Project Viva Cohort. *J Nutr.* 2021 Mar 11;151(3):615-627. DOI: 10.1093/jn/nxaa348
42. Schmidt KM, Haddad EN, Sugino KY, Vevang KR, Peterson LA, Koratkar R, et al. Dietary and plasma carotenoids are positively associated with alpha diversity in the fecal microbiota of pregnant women. *J Food Sci.* 2021 Feb;86(2):602-613. DOI: 10.1111/1750-3841.15586
43. Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетруашвили НК. Витамины и микроэлементы для нутрициальной поддержки беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023;22(2):115-123. / Gromova OA, Torshin IYu, Tetruashvili NK. Vitamins and trace elements for nutritional support of pregnancy. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2023;22(2):115-123. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-2-115-123 (In Russian).
44. Гродницкая ЕЭ, Пальчик ЕА, Дуянова ОП. Обеспеченность женщины микро-нутриентами во время прегравидарной подготовки, беременности и грудного вскармливания. Задачи и перспективы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(1):122-128. / Grodnitskaya EE, Palchik EA, Duyanova OP. Micronutrient provision in a woman during pregravid preparation, pregnancy and breastfeeding. Challenges and prospects. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2021;20(1):122-128. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-122-128 (In Russian).

Информация о соавторе:

Торшин Иван Юрьевич, кандидат физико-математических наук, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук
 ORCID: 0000-0002-2659-7998
 Scopus Author ID: 7003300274

Information about co-author:

Ilyan Yu. Torshin, PhD in Physics and Mathematics, PhD in Chemistry, Senior Researcher, Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences
 ORCID: 0000-0002-2659-7998
 Scopus Author ID: 7003300274

R1252398-02052024-НСП

Электронный репринт подготовлен по заказу ООО «Др. Редди'с Лабораторис»
 Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

femibion[®]

Фемибион 2

С НОВЫМ СОСТАВОМ

Обеспечение необходимой на протяжении всей беременности приемственности дотации комбинации фолатов и снижение оксидативного стресса благодаря лютеину в составе

Обновленная формула



Реклама. Рекламодатель - ООО «Др.Редди'с Лабораторис», ОГРН 1037707013838

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ