

## ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

## РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

**Е.А. Музыко<sup>1\*</sup>, Л.И. Лашенцова<sup>1</sup>, Г.А. Ткачева<sup>2</sup>, В.Н. Перфилова<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России,  
г. Волгоград, Россия<sup>2</sup> Волгоградский государственный социально-педагогический университет,  
г. Волгоград, Россия

**РЕЗЮМЕ.** Микроэлементы принимают участие в осуществлении важнейших обменных процессов организма. Нарушение микроэлементного гомеостаза в период беременности приводит к формированию различных патологий. Недостаточность цинка, марганца, селена и кобальта, высокое или низкое содержание меди в крови беременной увеличивает риск развития преэклампсии и является фактором возникновения анемии, при этом повышается вероятность выкидышей. У беременных с гестационным сахарным диабетом и хронической артериальной гипертензией наблюдается пониженное содержание бора. Дефицит кобальта ассоциируется с повышенным риском преждевременных родов, развитием железодефицитной анемии, артериальной гипертензии в период гестации. Достаточное количество молибдена необходимо для наступления беременности, его нехватка приводит к изменению углеводного обмена, образованию ксантиновых камней, возникновению тошноты, анемии и кариеса у беременных. Дефицит никеля вызывает развитие железодефицитной анемии, ухудшается репродуктивная функция, а его избыток может способствовать формированию гестационного сахарного диабета. Добавление трехвалентного хрома в рацион женщин с синдромом поликистозных яичников увеличивает вероятность наступления беременности, а избыток его шестивалентной формы положительно коррелирует с риском развития преэклампсии и преждевременным разрывом плодных оболочек. Повышенное потребление Ni, Cr<sup>6+</sup> и F оказывает неблагоприятное воздействие на здоровье беременной. Для полного понимания роли микроэлементов в обеспечении охраны материнства и надлежащего развития плода необходимы дальнейшие исследования их концентраций и контрольных значений в амниотической жидкости, материнской сыворотке и пуповинной крови во время беременности для определения оптимального уровня добавок минералов и быстрой диагностики материнских и эмбриональных нарушений минерального обмена.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** микроэлементы, беременность, преэклампсия, преждевременные роды, гестационный сахарный диабет.

**ВВЕДЕНИЕ**

Минеральные вещества принимают участие в большинстве биохимических реакций организма, входят в состав молекул белков-транспортеров, гормонов, ферментов, оказывают влияние на процессы фагоцитоза и др. Поступление необходимых микроэлементов в кровь обусловлено не только сбалансированным питанием, но и эффективностью их усвоения, что напрямую зависит от состояния здоровья человека. В период беременности в связи с ростом и развитием плода, увеличением объема циркулирующей крови происходит сдвиг в обмене веществ и наблюдается повышенная потребность в микроэлементах (Казакова, 2011). На фоне нарушения микроэлементного го-

меостаза в момент беременности повышается риск развития экстрагенитальных патологий.

**Цинк**

Цинк входит в состав 6 классов ферментов, участвующих в процессах метаболизма и играет значительную роль для оптимизации функций более 300 различных биокатализаторов. При беременности содержание этого микроэлемента в крови матери снижается в результате гормональных перестроек, гемодилюции, уменьшения уровня альбумина, активации поступления его в организм плода (Шейбак, 2015). Отмечается прямая зависимость между снижением концентрации цинка в крови беременных и частотой возникновения таких патологий, как слабость родовой деятельно-

\* Адрес для переписки:  
**Музыко Елена Андреевна**  
E-mail: muzyko.elena@mail.ru

сти, атонические кровотечения, преждевременные роды, спонтанные аборт, уродства новорожденных (Мозговая, Краморева, 2008).

В многочисленных исследованиях показано, что уменьшение содержания этого микроэлемента в организме играет ключевую роль в развитии одного из наиболее тяжелых осложнений беременности – преэклампсии (ПЭ). В работах А.О. Onyegbule и соавт. (Onyegbule et al., 2016) и Н.Н. Al-Shalah и соавт. (Al-Shalah et al., 2016) при исследовании содержания цинка в плазме женщин с ПЭ и здоровых беременных у первых было обнаружено снижение уровня микроэлемента, что может быть причиной развития окислительного стресса, так как  $Zn^{2+}$  является кофактором супероксиддисмутазы (СОД) – антиоксидантного фермента, защищающего клетки от разрушительного действия активных форм кислорода (АФК).

Однако в некоторых исследованиях показано отсутствие достоверной разницы в концентрации цинка у здоровых беременных и с ПЭ (Elmugabil et al., 2016). Так, О. Katz с соавт. (Katz et al., 2012) обнаружили, что в материнской венозной крови содержание микроэлемента статистически значимо не отличается у женщин с физиологической беременностью и ПЭ, при этом отмечено значительное повышение содержания  $Zn^{2+}$  в артериальной и венозной крови плодов в условиях осложненного течения беременности.

### Фтор

В организме человека фтор необходим для обеспечения нормального формирования костей, эмали и дентина. Суточная потребность в этом микроэlemente составляет до 1,5 мг (Новиков и др., 2017). Дефицит фтора часто связан с его пониженным уровнем в питьевой воде (меньше 0,7 мг/л), что приводит к развитию кариеса зубов и остеопорозу. Однако увеличение количества фтора в питьевой воде повышает риск спонтанных абортов, что, вероятно, связано с влиянием этого микроэлемента на клеточные процессы (Moghadam et al., 2018). Выявлено, что фтор и фторсодержащие соединения могут вызывать окислительный стресс и модулировать внутриклеточный окислительно-восстановительный гомеостаз, способствуя повышению образования АФК и снижению экспрессии мРНК СОД, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы и глутатиона (Lu et al., 2017). Фтор может вызывать гипер-

метилирование промоторной ДНК и модифицировать гистоновые белки, что приводит к изменению экспрессии белков, отвечающих за развитие стрессорной реакции, межклеточные взаимодействия и передачу сигналов (Barbier et al., 2010).

### Медь

Медь является важным микроэлементом, который входит в состав многих ферментов: лизилоксидазы, цитохром *C* оксидазы, тирозиназы, допамин- $\beta$ -гидроксилазы, *альфа*-амидирующей монооксигеназы пептидилглицина, моноаминоксидазы, церулоплазмينا и медь-цинк-супероксиддисмутазы. Таким образом, медь принимает участие в синтезе коллагена, АТФ, меланина, допамина, фосфолипидов, окислительно-восстановительных реакциях (Rafeinia et al., 2014). И недостаток, и избыток ее могут стать причиной развития окислительного стресса, в случае дефицита иона это связано с нарушением утилизации продуктов перекисного окисления липидов, в случае избытка – повышенным образованием свободных радикалов. В условиях окислительного стресса повреждаются белки, липиды и нуклеиновые кислоты (Mistry et al., 2014), что приводит к возникновению различных патологий беременности.

Установлены статистически значимое снижение уровня меди в плазме крови женщин с ПЭ (Biswas et al., 2016) и отрицательная корреляция между ним и активностью СОД (Keshavarz et al., 2017). Увеличение активности фермента, возможно, надо рассматривать как компенсаторный механизм, а снижение концентрации микроэлемента может служить причиной возникновения осложнения беременности. J. Vukelić и соавт. (Vukelić et al., 2012) связывают низкий уровень меди в организме беременной с различными видами выкидышей и преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО).

Данные литературы, однако, разнятся в отношении того, что дефицит или избыток меди в организме беременных женщин является фактором, влияющим на развитие ПЭ. Метаанализы показывают, что более высокий уровень  $Cu^{2+}$  в сыворотке крови беременных связан с повышенным риском развития ПЭ [SMD = 0,69, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,54–0,84, I (2) = 96,7%;  $p < 0,001$ ] (Ugwuja et al., 2015; Song et al., 2017), при этом в артериальной и венозной крови плодов выявлено значительное снижение содержания микроэлемента. Вместе с тем в некоторых исследова-

дованиях показано, что уровень меди у женщин с ПЭ и без нее значительно не отличается, хотя есть тенденция к снижению при осложненной беременности (Elmugabil et al., 2016).

Медь входит в состав активных центров белков, обеспечивающих зависимую абсорбцию железа в кишечнике, быстрое поглощение его тканями, участвующими в синтезе гемоглобина, регулирует поступление железа в митохондрии, обеспечивает антиоксидантную защиту (Стуклов, Семенова, 2013). В этой связи недостаток микроэлемента в организме приводит к снижению всасывания и использования железа, развитию микроцитарной и гипохромной анемии, нейтропении, ослаблению активности ферментов. В тоже время показано, что тяжесть течения анемии при беременности может быть связана с высокой концентрацией  $\text{Cu}^{2+}$  в плазме при одновременном недостатке марганца, никеля и цинка (Пилипенко, Рудакова, 2009).

### **Бор**

Бор и его соединения участвуют в метаболизме стероидных гормонов, углеводном и минеральном обменах, костеобразовании, в регуляции активности ферментов и эмбриональном развитии (Uluisik et al., 2017, Abdelnour et al., 2018).

При исследовании содержания бора в течение 12 недель в грудном молоке женщин, родивших раньше срока (на 37 неделе беременности), обнаружено, что его концентрация была нестабильна (37 и 27 мкг/л молока), в то время как у матерей, родивших доношенных детей, уровень бора оставался постоянным (30 и 28 мкг/л молока). Это может свидетельствовать о том, что нарушение гомеостаза микроэлемента приводит к рождению недоношенных детей (Hunt et al., 2004). Фактором риска преждевременных родов является окислительный стресс у беременной (Sultana et al., 2017). Было показано, что бор способен ограничивать последний за счет увеличения активности антиоксидантных ферментов и снижения внутриклеточного уровня свободных радикалов (Sogut et al., 2015).

Повышенное образование свободных радикалов и недостаточность антиоксидантных ферментов могут быть причиной эндотелиальной дисфункции, которая вызывает артериальную гипертензию. У беременных с хронической артериальной гипертензией было выявлено снижение уровня бора в крови (Мишина и др., 2006).

В сыворотке крови женщин с гестационным сахарным диабетом содержание бора составляло  $14,9 \pm 4,1$  мкг/л против  $16,3 \pm 4,3$  мкг/л у здоровых (Caglar et al., 2012). Развитие данного осложнения беременности при недостатке микроэлемента, вероятно, связано с повреждением  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, снижением активности антиоксидантных ферментов и изменением экспрессии генов, регулирующих синтез инсулина (Aydin et al., 2019). Ранее проведенные исследования свидетельствуют о том, что добавление бора в рацион нивелирует вызванное дефицитом холекальциферола увеличение концентрации глюкозы в плазме (Hunt, 1994).

### **Марганец**

Марганец служит кофактором более 30 ферментов, принимающих участие в жизнедеятельности организма, играет существенную роль в процессах роста тканей и органов, активации нейронов, регулирует метаболизм биогенных аминов, обеспечивает стабильность мембран, так как является эссенциальной частью СОД, предотвращающей перекисное окисление липидов. Снижение ее активности может привести к развитию ПЭ (Al-Jameil et al., 2014).

В клиническом исследовании 136 беременных Н.Д. Мехова и соавт. (Мехова и др., 2010) выявили, что пониженное содержание марганца в плазме крови у женщин с выкидышем коррелирует с низким уровнем антиоксидантной активности плазмы.

Анализ логистической регрессии показал значительные взаимосвязи между концентрациями марганца с гестационной гипертензией (OR (95% ДИ) равен 47,0 (4,0–556,4) и 5,5 (1,1–29,0) для первого и второго триместров беременности соответственно) (Vigeh et al., 2013). Влияние избыточного содержания марганца в организме беременной на повышение артериального давления может быть обусловлено тем, что этот микроэлемент способствует усилению синтеза и/или высвобождения катехоламинов, повышению чувствительности  $\alpha 1$ -адренорецепторов сосудов (Kalea et al., 2005) и увеличению плазменной активности ренина (Niu et al., 2001).

Известно, что марганец в составе белков-ферментов принимает участие в обмене железа в организме (Стуклов, Семенова, 2013). Имеются данные о том, что дефицит железа способствует усилению кишечной абсорбции микроэлемента.

Таким образом, возможно его избыточное поглощение, поэтому недостаток железа может быть фактором риска последующего накопления марганца в центральной нервной системе, проявляющегося постоянной сонливостью, ухудшением памяти, повышенной утомляемостью. Кроме того, марганец может оказывать вредное воздействие на работу легких, сердечно-сосудистой системы, вызвать аллергический или мутагенный эффект (Erikson, 2002). Выявлено существенное повышение содержания марганца в волосах женщин с клинической симптоматикой преждевременных родов (Пестрикова и др., 2002).

Помимо того, что марганец является важным микроэлементом, при избытке он может выступать в качестве нейротоксиканта, приводящего к дисрегуляции и ингибированию метаболизма допамина (Guilarte, 2013). Выявлено, что марганец значительно ухудшает базальную скорость потребления кислорода митохондриями астроцитов и снижает продукцию АТФ. Кроме того, воздействие марганца на астроциты стимулирует образование провоспалительных цитокинов, вызывает агрегацию  $\alpha$ -синуклеина и усиливает воспалительный ответ, вызванный этим белком, посредством увеличения экспрессии mPINKCSF-2 (colony stimulating factor 2), IL-6(interleukin-6) и высвобождения IL-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ ), IL-12 (interleukin-12) и TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) (Sarkar et al, 2018). Показано, что у женщин между 5-й и 39-й неделями беременности уровень марганца независимо обратно связан с депрессивными симптомами: скорректированный коэффициент распространности между крайними квартилями составлял 0,74 (95% ДИ: 0,56–0,97,  $p = 0,046$  для тренда) (Miyake et al., 2017).

### **Селен**

Селен является важным ультрамикроэлементом; он известен в основном своим антиоксидантным действием, способностью защищать клетки от свободных кислородных радикалов. Биологическая эффективность селена основана на интеграции его с цистеином в активном центре 25 селенопротеинов. Известно, что этот элемент входит в состав ферментов СОД, глутатионпероксидазы, тиоредоксинредуктазы. Селеноферменты катализируют восстановление гидропероксидов и перекисей липидов до спиртов и воды с использованием глутатиона как донора электронов (Brigelius-Flohe et al., 2013).

Селен является синергистом витамина Е и способствует усилению его активности как антиоксиданта. Недостаток селена может быть причиной развития окислительного стресса, что приводит к возникновению ПЭ и других патологий беременности у женщин из группы риска. Так, O. Katz и соавт. (Katz et al., 2012) обнаружили значительно более низкий уровень селена в материнской и эмбриональной артериальной и венозной крови из пуповины в группе беременных с тяжелой формой ПЭ. В работе L. Farzin и F. Sajadi (Farzin, Sajadi, 2012) показано, что уровень селена у женщин с ПЭ составил  $8,82 \pm 2,10$  мкг/дл, что статистически ниже по сравнению со здоровыми беременными ( $10,47 \pm 2,78$  мкг/дл).

Результаты исследования F. Tara и соавт. демонстрируют, что добавление селена (100 мкг/сут) эффективно снижает частоту ПРПО у беременных женщин (Tara et al., 2010). Это, вероятно, обусловлено антиоксидантными свойствами микроэлемента. Преждевременный разрыв плодных оболочек связан с повреждением коллагена АФК в плодном пузыре, выявлена зависимость между окислительным стрессом и названным осложнением беременности.

В то же время есть данные, свидетельствующие о связи высоких концентраций селена, активности глутатионпероксидазы в сыворотке женщин с ПЭ и риском преждевременных родов. Обнаружено повышение уровня медианного лейкоцитарного селена у беременных с гипертензией и протеинурией по сравнению со здоровыми женщинами (Al-Shalah et al., 2016).

### **Кобальт**

Кобальт играет ключевую роль в ряде таких биохимических процессов, как синтез нуклеиновых и аминокислот (Adolfo et al., 2016, Stoica et al., 2004). Кроме того, он является важнейшим компонентом витамина В<sub>12</sub>, который в качестве кофермента входит в состав метилмалонил-КоА-мутазы, участвующей в биологическом окислении белков и жиров, и 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-метилтрансферазы, катализирующей превращение гомоцистеина в метионин (Czarnek et al., 2015).

Недостаточность кобальта может служить причиной развития осложнений при беременности. При оценке содержания кобальта в 2951, 3080 и 2698 образцах сыворотки беременных женщин в первом, втором триместрах и пуповин-

ной крови соответственно выявлено, что уменьшение его концентрации ассоциируется с увеличением риска преждевременных родов (Li et al., 2019). Возможно, это связано с нарушением синтеза витамина В<sub>12</sub>, который возникает при дефиците кобальта, и повышением вероятности рождения недоношенных детей, о чем свидетельствуют данные метаанализа, проведенного Т. Rogne и соавт. (Rogne et al., 2017). Кобальт принимает участие в модуляции окислительного стресса и воспалительных реакций (Birch et al., 2009), которые являются факторами риска преждевременных родов (Sultana et al., 2017).

Показано, что при ПЭ концентрация кобальта в ногтях, волосах и сыворотке женщин с этим осложнением беременности была достоверно ниже по сравнению со здоровыми (Maduray et al., 2017, Soobramoney et al., 2018). В проспективном исследовании С. Liang и соавт. (Liang et al., 2018) выявлено, что низкая концентрация кобальта в крови женщин во втором триместре ассоциируется с артериальной гипертензией. При этом была обнаружена обратная корреляционная связь между уровнем кобальта и содержанием таких провоспалительных факторов, как MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), IL-6 и TNF $\alpha$  во втором триместре, которые могут опосредовать развитие эндотелиальной дисфункции. Последняя сопровождается преобладающим действием прокоагулянтных факторов и вазоконстрикторов, что приводит к увеличению артериального давления.

Кобальт участвует в кроветворении, способствуя более быстрому переходу депонированного железа в гемоглобин новых эритроцитов, а также повышению всасывания железа в кишечнике. Снижение кобальта в сыворотке и эритроцитах у беременных ассоциируется с железодефицитной анемией различной степени тяжести (Амонов, 2004).

### **Никель**

Никель принимает участие в окислении аскорбиновой кислоты, ускоряет окисление сульфгидрильных групп в дисульфидные, активирует ферментативные процессы гидролиза. Он необходим для нормальной работы различных белков, участвует в структурной организации и функционировании ДНК и РНК. В крови этот ультрамикроэлемент присутствует в связанном с *альфа-2*-макроглобулином и *альфа-1*-гликопро-

теином состоянии (Новиков и др., 2017, Смирнова, Герасимова, 2018).

Было показано, что дефицит никеля у животных и людей приводит к ограничению роста, снижению уровня гемоглобина и количества эритроцитов (Zambelli, Ciurli, 2013). При недостатке никеля ухудшается репродуктивная способность, что может быть связано с его влиянием на функционирование циклических нуклеотид-управляемых ионных каналов (Bian et al., 2019).

Оценка уровня никеля в сыворотке и эритроцитах беременных с железодефицитной анемией показала значительное уменьшение его концентрации во втором и третьем триместрах по сравнению со здоровыми, что, вероятно, обусловлено снижением всасывания железа при дефиците этого микроэлемента (Амонов, 2004). Никель играет важную роль в эритропоэзе, стимулируя продукцию эритропоэтина за счет активации фактора транскрипции, индуцируемого гипоксией 1  $\alpha$  (Maxwell, Salnikow, 2004).

В исследовании Х. Wang и соавт. (Wang et al., 2019), проведенном в Китае с участием 2090 женщин с одноплодной беременностью, выявлена связь между высоким уровнем никеля в моче на ранних сроках беременности и последующим риском развития гестационного сахарного диабета, что, вероятно, обусловлено влиянием микроэлемента на углеводный обмен. Было показано, что избыток никеля способствует развитию гипергликемии и инсулинорезистентности за счет нарушения инсулин-глюкагонового индекса и функционирования  $\beta$ -клеток островков Лангерганса (Chen et al., 2009). Предполагаемыми механизмами отрицательного действия никеля являются: замена металлов в белках на никель, аллостерическое ингибирование ферментов и косвенное участие в развитии окислительного стресса (Musiani et al., 2015).

### **Хром**

В биологических системах наиболее стабильной формой хрома является Cr<sup>3+</sup> (Ших, Абрамова, 2016). Хром образует комплексы с белками и нуклеиновыми кислотами (Vaidyanathan et al., 2013). Структура биологически активной формы трехвалентного хрома до сих пор не выяснена. Согласно существующей модели хром является кофактором хромодулина, который, вероятно, принимает участие в усилении сигнала при связывании инсулина с его рецептором, а

также повышает чувствительность последнего к гормону при наличии инсулинорезистентности (Hua et al., 2012). Недостаток хрома может способствовать снижению толерантности к глюкозе, увеличению уровня инсулина в крови, нарушению липидного обмена, задержке физического развития и возникновению нарушений нервной системы (Tinkov et al., 2012).

При исследовании содержания хрома в крови у женщин с гестационным сахарным диабетом на сроке 22–28 недель обнаружено увеличение его сывороточной концентрации по сравнению с аналогичным показателем у здоровых беременных (Sundararaman et al., 2012). Однако в другом исследовании в первом и втором триместрах беременности не было выявлено таких различий (Woods et al., 2008). Подобные противоречивые результаты могут быть связаны с пищевыми предпочтениями, отличающимися в двух группах, и использованием различных методов определения этого металла.

Имеются данные о том, что ежедневное добавление в течение 8 недель 200 мкг хрома в рацион женщин с синдромом поликистозных яичников хоть и незначительно, но увеличивает вероятность наступления беременности (16,7% (5/30) против 3,3% (1/30) у женщин с этим заболеванием, получавших плацебо). При этом в крови у них снижалось содержание С-реактивного белка, малонового диальдегида и увеличивалась общая антиоксидантная активность плазмы (Jamilian et al., 2015).

Кроме  $Cr^{3+}$  в окружающей среде ультрамикрорезлемент существует в виде стабильной шестивалентной формы, которая высокотоксична (Ших, Абрамова, 2016). Так, P.A. Vommarito и соавт. (Vommarito et al., 2019) показали, что наличие хрома  $Cr^{6+}$  в моче беременных положительно коррелирует с риском возникновения ПЭ (HR (95% ДИ) = 3,48 (1,02–11,8)) и связано со снижением уровня плацентарного фактора роста PlGF (placental growth factor). Результаты исследований, проведенных в период с 2012 по 2014 гг. ( $n = 7290$  и  $n = 5408$ ), свидетельствуют об ассоциации высокого уровня хрома в образцах мочи матери с увеличением вероятности преждевременных родов (Pan et al., 2017) и риском возникновения ПРПО (OR (95% ДИ) = 1,47 (1,36–1,58)) (Huang et al., 2017).

### Молибден

Молибден – эссенциальный ультрамикрорезлемент, он служит кофактором сульфитооксидазы, ксантиноксидазы, альдегидоксидазы и митохондриального амидоксимснижающего компонента mARC, которые участвуют в обмене углерода, азота и серы. Биологической формой молибдена является органическая молекула – кофактор молибдена (MoCo), который находится в активном центре перечисленных ферментов (Ших, Абрамова, 2016).

Достаточное количество молибдена необходимо для наступления беременности. При проведении экстракорпорального оплодотворения среднее число извлеченных яйцеклеток положительно коррелирует с более высокой его концентрацией в моче женщины (Ingle et al., 2016). В экспериментальном исследовании Y.-L. Zhang и соавт. (Zhang et al., 2013) показано, что добавление низких концентраций молибдена (5 и 10 мг/л) в питьевую воду положительно влияло на морфологию ооцитов и овуляцию у мышей, что, вероятно, связано с ограничением окислительного стресса в яичниках вследствие увеличения активности антиоксидантных ферментов – СОД и глутатионпероксидазы. В то же время высокие концентрации молибдена (40 мг/л) оказывали токсическое влияние на репродуктивную функцию самок мышей из-за истощения адаптационного потенциала антиоксидантной системы защиты.

При оценке связи уровня молибдена на ранних сроках беременности с концентрацией глюкозы в крови во втором триместре у 1857 страдающих ожирением здоровых женщин обнаружено, что каждое увеличение концентрации ультрамикрорезлемента на 50% было сопряжено с уменьшением содержания глюкозы на 1,2 мг/дл при проведении перорального глюкозотолерантного теста (Zheng et al., 2019). Подобное действие молибдена, очевидно, связано с тем, что он способен повышать активность инсулина и стимулировать липогенез (Kibiti, Afolayan, 2015).

Однако в исследовании E. Al-Saleh и соавт. (Al-Saleh et al., 2005) выявили, что у беременных с инсулинзависимым сахарным диабетом концентрация молибдена в венозной и артериальной пуповинной крови значительно выше, чем в контрольной группе. В более поздней работе авторами были получены аналогичные результаты у женщин с той же патологией, которая сопро-

вождается ожирением (Al-Saleh et al., 2007). Исследователи предполагают, что более высокий уровень молибдена у беременных с ожирением и сахарным диабетом обусловлен нарушением утилизации микроэлемента вследствие измененного метаболизма на фоне этого заболевания.

Дефицит молибдена в течение гестации приводит к нарушению регуляции активности стероидных рецепторов, замедлению метаболизма углеводов, развитию мочекаменной болезни (ксантиновые камни), тошноты, анемии и кариеса у беременных (Громова и др. 2019). При недостатке МоСо накапливается избыточное количество сульфитов вследствие снижения активности сульфитоксидазы. В частности, увеличение продукции эндогенного H<sub>2</sub>S может быть связано с возникновением тошноты и рвоты. Добавление молибдена в рацион беременной способствует повышению активности сульфитоксидазы, уменьшению количества сульфитов в желудочно-кишечном тракте и ослаблению вышеописанных симптомов (Taylor, 2016).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, цинк, медь, марганец, селен, бор, кобальт, молибден, никель, фтор и хром оказывают влияние на репродуктивную функцию организма. Избыток, дефицит или дисбаланс этих микро- и ультрамикроэлементов во время беременности приводят к развитию гестационной гипертензии и сахарного диабета, преэклампсии, анемии, повышают вероятность преждевременных родов и ПРПО.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

Амонов И.И. Клиническая оценка микроэlementного статуса крови при ЖДА беременных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004; 3(1): 69–73.

[Amonov I.I. Analysis of incidence of iron deficiency anemia in pregnant women. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2004; 3(1): 69–73 (in Russ.)]

Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Тапильская Н.И. Систематический анализ эффектов молибдена: здоровье беременной и плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(4): 83–94.

[Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetrushvili N.K., Tapil'skaya N.I. A systematic analysis of molybdenum effects: health of apregnant woman and a foetus/baby. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2019; 18(4): 83–94 (in Russ.). doi: 10.20953/1726-1678-2019-4-83-94]

Казакова М.М. Регионарные особенности содержания эссенциальных микроэлементов крови у жительниц Наманганской области Республики Узбекистан в динамике неосложненной беременности. Экология человека. 2011; 10: 9–13.

[Kazakova M.M. Regional features of essential trace elements content in blood of women living in Namangan region of Uzbekistan in physiological pregnancy. Ekologiya cheloveka. 2011; 10: 9–13 (in Russ.)]

Мехова Н.Д., Айзикович И.В., Айзикович Б.И., Антонов А.Р. Селенодефицит и нарушения антиоксидантной активности сыворотки крови у женщин с невынашиванием беременности. Современные наукоемкие технологии. 2010; 2: 103–104.

[Mekhova N.D., Ajzikovich I.V., Ajzikovich B.I., Antonov A.R. Selenium deficiency and impaired antioxidant activity of blood serum in women with miscarriage. Sovremennye naukoemkie tekhnologii. 2010; 2: 103–104 (in Russ.)]

В основе развития вышеописанных осложнений беременности одну из важных ролей играет окислительный стресс (Al-Jameil et al., 2014, Mistry et al., 2014).

Нарушение микроэlementного гомеостаза прямо или косвенно приводит к активации процессов свободнорадикального окисления, угнетения или истощения антиоксидантной системы защиты. Цинк, медь и марганец являются эссенциальной частью СОД, селен способствует усилению активности витамина Е, являющегося антиоксидантом, кобальт, молибден, никель, фтор и хром также принимают участие в модуляции окислительного стресса.

Неорганические вещества на молекулярном уровне регулируют активность ферментов, связываются с белками и нуклеиновыми кислотами. Дисбаланс микроэлементов в период гестации приводит к изменению экспрессии генов, отвечающих за клеточный цикл, межклеточные взаимодействия и передачу сигналов. Это может способствовать нарушению метаболических процессов в организме женщины и развитию осложнений беременности.

Для полного понимания роли микро- и ультрамикроэлементов в обеспечении охраны материнства необходимы дальнейшие исследования их концентраций и контрольных значений в амниотической жидкости, сыворотке беременных и пуповинной крови для определения оптимального уровня добавок минералов и быстрой диагностики материнских нарушений минерального обмена.

Мишина И.Е., Громова О.А., Полятыкина Т.С., Андреева С.В., Волков А.Ю. Особенности микроэлементного статуса беременных с артериальной гипертензией. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006; 5(4): 26–29.

[Mishina I.E., Gromova O.A., Polyatykina T.S., Andreeva S.V., Volkov A.U. Features of the microelement status of pregnant women with an arterial hypertension. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2006; 5(4): 26–29 (in Russ.)]

Мозговая Е.В., Краморева Н.Л. Оценка клинической эффективности препарата ТеравитПрегна, назначаемого для профилактики и лечения железодефицитной анемии и гестоза при беременности. Русский медицинский журнал. 2008; 16(7): 533–537.

[Mozgovaya E.V., Kramoreva N.L. Evaluation of the clinical efficacy of the drug TeravitPregna, administrated for the prevention and treatment of iron deficiency anemia and gestosis during pregnancy. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2008; 16(7): 533–537 (in Russ.)]

Новиков В.С., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б. Функциональное питание человека при экстремальных воздействиях. СПб: Политехника-принт, 2017; 346 с.

[Novikov V.S., Karkishhenko V.N., Shustov E.B. Human functional nutrition at extreme exposures. Saint Petersburg: Politehnica-Print, 2017; 346 p. (in Russ.)]

Пестрикова Т.Ю., Князева Т.П., Юрасова Е.А. Преждевременные роды как индикатор экологического фона окружающей среды. Дальневосточный медицинский журнал. 2002; 3: 14–16

[Pestrikova T.Yu., Knyazeva T.P., Yurasova E.A. Premature birth as an indicator of ecological troubles in environment. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2002; 3: 14–16 (in Russ.)]

Пилипенко М.А., Рудакова Е.Б. Минералы и их значение у женщин в перигестационном периоде. Лечащий врач. 2009; 11: 32–35.

[Pilipenko M.A., Rudakova E.B. Minerals and their importance in women during the perigestation period. *Lechashchij vrach*. 2009; 11: 32–35 (in Russ.)]

Смирнова Т.Л., Герасимова Л.И. Физиологическое значение железа, йода, селена, хрома, никеля, кадмия и кальция в биологических процессах у женщин в различные возрастные периоды жизни (обзор литературы). Здравоохранение Чувашии. 2018; 4: 41–55.

[Smirnova T.L., Gerasimova L.I. Physiological significance of iron, iodine, selenium, chromium, nickel, cadmium and calcium in female biological processes in different age periods (literature review). *Zdravoohranenie Chuvashii*. 2018; 4: 41–55 (in Russ.). doi: 10.25589/GIDUV.2018.57.20989]

Стуклов Н.И., Семенова Е.Н. Лечение железодефицитной анемии. Что важнее, эффективность или переносимость? Существует ли оптимальное решение? Здоровье женщины. 2013; 7(83): 117–121.

[Stuklov N.I., Semenova Y.N. Treatment of iron deficiency anemia. Which is more important: efficiency or tolerance? Is there an optimal decision? *Zdorov'e zhenshchiny*. 2013; 7(83): 117–121 (in Russ.)]

Шейбак Л.Н. Роль и значение цинка в перинатологии. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015; 2: 30–36.

[Shejbak L.N. Role and importance of zinc in perinatology. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2015; 2: 30–36 (in Russ.)]

Ших Е.В., Абрамова А.А. Витаминно-минеральный комплекс при беременности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 352 с.

[Shikh E.V., Abramova A.A. Vitamin and mineral complex during pregnancy. Moscow: GEOTAR-Media, 2016; 352 p. (in Russ.)]

Abdelnour S.A., Abd El-Hack M.E., Swelum A.A., Perillo A., Losacco C. The vital roles of boron in animal health and production: A comprehensive review. *J. Trace Elem. Med. Biol*. 2018; 50: 296–304. doi: 10.1016/j.jtemb.2018.07.018.

Adolfo F.R., do Nascimento P.C., Bohrer D., de Carvalho L.M., Viana C., Guarda A., NunesColim A., Mattiazzi P. Simultaneous determination of cobalt and nickel in vitamin B<sub>12</sub> samples using high-resolution continuum source atomic absorption spectrometry. *Talanta*. 2016; 15(147): 241–245. doi: 10.1016/j.talanta.2015.09.073.

Al-Jameil N., Tabassum H., Al-Mauf H., Aljohar H.I., Alenzi N.D., Hijazy S.M., Khan F.A. Analysis of serum trace elements-copper, manganese and zinc in preeclamptic pregnant women by inductively coupled plasma optical emission spectrometry: a prospective case con-trolled study in Riyadh, Saudi Arabia. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2014; 7(5): 1900–1910.

Al-Saleh E., Nandakumaran M., Al-Rashdan I., Al-Harmi J., Al-Shammari M. Maternal-foetal status of copper, iron, molybdenum, selenium and zinc in obese gestational diabetic pregnancies. *Acta Diabetol*. 2007; 44(3): 106–113. doi: 10.1007/s00592-007-0250-x.

Al-Saleh E., Nandakumaran M., Al-Shammari M., Makhseed M., Sadan T., Harouny A. Maternal-fetal status of copper, iron, molybdenum, selenium and zinc in insulin-dependent diabetic pregnancies. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2005; 271(3): 212–217. doi: 10.1007/s00404-004-0636-8.

- Al-Shalah H.H., Al-Hilli N.M., Hasan M.A. The association of serum iron, zinc, and copper levels with preeclampsia. *Med. J. Babylon*. 2016; 12(4): 1027–1036.
- Aydın S., Demirci S., Doğan A., Sağraç D., Kaşıkçı E., Şahin F. Boron containing compounds promote the survival and the maintenance of pancreatic  $\beta$ -cells. *Mol. Biol. Rep.* 2019; 46(5): 5465–5478. doi: 10.1007/s11033-019-05002-3.
- Barbier O., Arreola-Mendoza L., Del Razo L.M. Molecular mechanisms of fluoride toxicity. *Chem. Biol. Interact.* 2010; 188(2): 319–333. doi: 10.1016/j.cbi.2010.07.011.
- Bian J., Shi X., Li Q., Zhao M., Wang L., Lee J., Tao M., Wu, X. A novel functional role of nickel in sperm motility and eukaryotic cell growth. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2019; 54: 142–149. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.04.017.
- Birch C.S., Brasch N.E., Mc Caddon A., Williams J.H. A novel role for vitamin B(12): cobalamins are intracellular antioxidants in vitro. *Free Radic. Biol. Med.* 2009; 47(2): 184–188. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.04.023.
- Biswas S., Roy A., Biswas S. Comparative study of copper, zinc, iron, ferritin, calcium and magnesium levels in pregnancy induced hypertension and normotensive primigravida mothers. *IJRMS*. 2016; 4(6): 1879–1883. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20161482.
- Bommarito P.A., Kim S.S., Meeker J.D., Fry R.C., Cantonwine D.E., Mc Elrath T.F., Ferguson K.K. Urinary trace metals, maternal circulating angiogenic biomarkers, and preeclampsia: a single-contaminant and mixture-based approach. *Environ. Health*. 2019; 18(1): 63. doi: 10.1186/s12940-019-0503-5.
- Brigelius-Flohe R., Maiorino M. Glutathione peroxidases. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013; 1830(5): 3289–3303. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.11.020.
- Caglar G.S., Cakal G.O., Yüce E., Pabuccu R. Evaluation of serum boron levels and lipid profile in pregnancies with or without gestational diabetes. *J. Perinat. Med.* 2011; 40(2): 137–140. doi: 10.1515/JPM.2011.121.
- Chen Y.W., Yang C.Y., Huang C.F., Hung D.Z., Leung Y.M., Liu S.H. Heavy metals, islet function and diabetes development. *Islets*. 2009; 1(3): 169–176. doi:10.4161/isl.1.3.9262.
- Czarnek, K., Terpilowska, S., Siwicki, A.K. Selected aspects of the action of cobalt ions in the human body. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2015; 40(2): 236–242. doi: 10.5114/ceji.2015.52837.
- Elmugabil A., Hamdan H.Z., Elsheikh A.E., Rayis D.A., Adam I., Gasim G.I. Serum calcium, magnesium, zinc and copper levels in sudanese women with preeclampsia. *PLoS One*. 2016; 11(12): e0167495. doi: 10.1371/journal.pone.0167495.
- Erikson K.M., Shihabi Z.K., Aschner J.L., Aschner M. Manganese accumulates in iron-deficient rat brain regions in a heterogeneous fashion and is associated with neurochemical alterations. *Biol. Trace Elem. Res.* 2002; 87(1–3): 143–156. doi: 10.1385/BTER:87:1-3:143.
- Farzin L., Sajadi. F. Comparison of serum trace element levels in patients with or without pre-eclampsia. *J. Res. Med. Sci.* 2012; 17(10): 938–941.
- Guilarte T.R. Manganese neurotoxicity: new perspectives from behavioral, neuroimaging, and neuropathological studies in humans and non-human primates. *Front. Aging. Neurosci.* 2013; 5: 23. doi: 10.3389/fnagi.2013.00023.
- Hua Y., Clark S., Ren J., Sreejayan N. Molecular mechanisms of chromium in alleviating insulin resistance. *J. Nutr. Biochem.* 2012; 23(4): 313–319. doi: 10.1016/j.jnutbio.2011.11.001.
- Huang S., Xia W., Li Y., Zhang B., Zhou A., Zheng T., Qian Z., Huang Z., Lu S., Chen Z., Wang Y., Pan X., Huo W., Jin S., Jiang Y., Xu S. Association between maternal urinary chromium and premature rupture of membranes in the Healthy Baby Cohort study in China. *Environ. Pollut.* 2017; 230: 53–60. doi: 10.1016/j.envpol.2017.06.050.
- Hunt C.D. The biochemical effects of physiologic amounts of dietary boron in animal nutrition models. *Environmental Health Perspectives*. 1994; 102(suppl7): 35–43. doi:10.1289/ehp.94102s735.
- Hunt C.D., Friel J.K., Johnson L.K. Boron concentrations in milk from mothers of full-term and premature infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80(5): 1327–1333. doi: 10.1093/ajcn/80.5.1327.
- Ingle M.E., Bloom M.S., Parsons P.J., Steuerwald A.J., Kruger P., Fujimoto V.Y. Associations between IVF outcomes and essential trace elements measured in follicular fluid and urine: a pilot study. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2017; 34(2): 253–261. doi: 10.1007/s10815-016-0853-7.
- Jamilian M., Bahmani F., Siavashani M.A., Mazloomi M., Asemi Z., Esmailzadeh A. The effects of chromium supplementation on endocrine profiles, biomarkers of inflammation, and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biol. Trace Elem. Res.* 2016; 172(1): 72–78. doi: 10.1007/s12011-015-0570-6.
- Kalea A.Z., Harris P.D., Klimis-Zacas D.J. Dietary manganese suppresses alpha1 adrenergic receptor-mediated vascular contraction. *J. Nutr. Biochem.* 2005; 16: 44–49. doi: 10.1016/j.jnutbio.2004.09.002.
- Katz O., Paz-Tal O., Lazer T., Aricha-Tamir B., Mazor M., Wiznitzer A., Sheiner E. Severe preeclampsia is associated with abnormal trace elements concentrations in maternal and fetal blood. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2012; 25(7): 1127–1130. doi: 10.3109/14767058.2011.624221.
- Keshavarz P., Nobakht M. Gh. B.F., Mirhafez S.R., Nematy M., Azimi-Nezhad M., Af-in S.A., Esmaily H., Pourali L., Hakak A.M., Soukhtanloo M., Mirteimouri M., Ghomian N., Ferns G.A. Alterations in lipid profile, zinc and copper levels and superoxide dismutase activities in normal pregnancy and preeclampsia. *Am. J. Med. Sci.* 2017; 353(6): 552–558. doi: 10.1016/j.amjms.2017.03.022.
- Kibiti C.M., Afolayan A.J. The biochemical role of macro and micro-minerals in the management of diabetes mellitus and its associated complications: a review. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2015; 85(1–2): 88–103. doi: 10.1024/0300-9831/a000226.
- Li Y., Xu X., Liu J., Wu K., Gu C., Shao G., Chen S., Chen G., and Huo X. The hazard of chromium exposure to neonates in Guiyu of China. *Sci. Total Environ.* 2008; 403(1–3): 99–104. doi: 10.1016/j.scitotenv.2008.05.033.

- Liang C., Wang J., Xia X., Wang Q., Li Z., Tao R., Tao Y., Xiang H., Tong S., Tao F. Serum cobalt status during pregnancy and the risks of pregnancy-induced hypertension syndrome: A prospective birth cohort study. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2018; 46: 39–45. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.11.009.
- Lu Y., Luo Q., Cui H., Deng H., Kuang P., Liu H., Fang J., Zuo Z., Deng J., Li Y., Wang X. Sodium fluoride causes oxidative stress and apoptosis in the mouse liver. *Aging (Albany NY)*. 2017; 9(6): 1623. doi: 10.18632/aging.101257.
- Maduray K., Moodley J., Soobramoney C., Moodley R., Naicker T. Elemental analysis of serum and hair from pre-eclamptic South African women. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2017; 43: 180–186. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.03.004.
- Maxwell P., Salnikow K. HIF-1: an Oxygen and metal responsive transcription factor. *Cancer Biology and Therapy*. 2004; 3(1): 29–35. doi: 10.4161/cbt.3.1.547.
- Mistry H.D., Kurlak L.O., Young S.D., Briley A.L., Pipkin F.B., Baker P.N., Poston L. Maternal selenium, copper and zinc concentrations in pregnancy associated with small-for-gestational-age infants. *Matern. Child Nutr.* 2014; 10(3): 327–334. doi: 10.1111/j.1740-8709.2012.00430.x.
- Miyake Y., Tanaka K., Okubo H., Sasaki S., Furukawa S., Arakawa M. Manganese in-take is inversely associated with depressive symptoms during pregnancy in Japan: Baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *J. Affect. Disord.* 2017; 211: 124–129. doi: 10.1016/j.jad.2017.01.016.
- Moghaddam V.K., Yousefi M., Khosravi A., Yaseri M., Mahvi A.H., Hadei M., Mohammadi A.A., Robati Z., Mokammel A. High concentration of fluoride can be increased risk of abortion. *Biol. Trace Elem. Res.* 2018; 185(2): 262–265. doi: 10.1007/s12011-018-1250-0.
- Musiani F., Zambelli B., Bazzani M., Mazzei L., Ciurli S. Nickel-responsive transcriptional regulators. *Metallomics*. 2015; 7(9): 1305–1318. doi:10.1039/c5mt00072f.
- Niu Q., He S., Dai F. Effect on manganese exposure on blood prolactin and plasma renin activity. *Wei. Sheng. Yan. Jiu.* 2001; 30: 91–92 [Article in Chinese].
- Onyegbule A.O., Onah C.C., Iheukwumere B.C., Udo J.N., Atuegbu C.C., Nosakhare N.O. Serum copper and zinc levels in preeclamptic Nigerian women. *Niger. Med. J.* 2016; 57(3): 182–184. doi: 10.4103/0300-1652.184071.
- Pan X., Hu J., Xia W., Zhang B., Liu W., Zhang C., Yang J., Hu C., Zhou A., Chen Z., Cao J., Zhang Y., Wang Y., Huang Z., Lv B., Song R., Zhang J., Xu S., Li Y. Prenatal chromium exposure and risk of preterm birth: a cohort study in Hubei, China. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 3048. doi: 10.1038/s41598-017-03106-z.
- Rafeenia A., Tabandeh A., Khajeniazi S., Marjani A.J. Serum copper, zinc and lipid peroxidation in pregnant women with preeclampsia in Gorgan. *Open Biochem. J.* 2014; 8: 83–88. doi: 10.2174/1874091X01408010083.
- Rogne T., Tieleman M.J., Chong M.F., Yajnik C.S., Krishnaveni G.V., Poston L., Jaddoe V.W., Steegers E.A., Joshi S., Chong Y.S., Godfrey K.M., Yap F., Yahyaoui R., Thomas T., Hay G., Hogeveen M., Demir A., Saravanan P., Skovlund E., Martinussen M.P., Jacobsen G.W., Franco O.H., Bracken M.B., Risnes K.R. Associations of Maternal Vitamin B<sub>12</sub> Concentration in Pregnancy With the Risks of Preterm Birth and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. *Am. J. Epidemiol.* 2017; 185(3): 212–223. doi: 10.1093/aje/kww212.
- Sarkar S., Malovic E., Harischandra D.S., Ngwa H.A., Ghosh A., Hogan C., Rokad D., Zenitsky G., Jin H., Ananthara V., Kanthasamy A. Manganese exposure induces neuro inflammation by impairing mitochondrial dynamics in astrocytes. *NeuroToxicology*. 2018; 64: 204–218. doi:10.1016/j.neuro.2017.05.009.
- Sogut I., Oglakci A., Kartkaya K., Ol K.K., Sogut M.S., Kanbak G., Inal M.E. Effect of boric acid on oxidative stress in rats with fetal alcohol syndrome. *Exp. Ther. Med.* 2015; 9(3): 1023–1027. doi: 10.3892/etm.2014.2164.
- Song X., Li B., Li Z., Wang J., Zhang D. High serum copper level is associated with an increased risk of preeclampsia in Asians: A meta-analysis. *Nutr. Res.* 2017; 39: 14–24. doi: 10.1016/j.nutres.2017.01.004.
- Soobramoney C., Maduray K., Moodley J., Moodley R., Naicker T. The Screening of nails for selected essential and toxic elements in normotensive and pre-eclamptic women. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019; 189(1): 28–33. doi: 10.1007/s12011-018-1465-0.
- Stoica A.I., Peltea M., Baiulescu G.E., Ionica M. Determination of cobalt in pharmaceutical products. *J. Pharmaceut. Biomed. Anal.* 2004; 36(3): 653–656. doi: 10.1016/j.jpba.2004.07.030.
- Sultana Z., Maiti K., Aitken J., Morris J., Dedman L., Smith, R. Oxidative stress, placental ageing related pathologies and adverse pregnancy outcomes. *A Am. J. Reprod. Immunol.* 2017; 77(5). doi: 10.1111/aji.12653.
- Sundaraman P.G., Sridhar G.R., Sujatha V., Anita V. Serum chromium levels in gestational diabetes mellitus. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2012; 16 Suppl 1(Suppl1): S70–S73. doi: 10.4103/2230-8210.94266.
- Tara F., Rayman M.P., Boskabadi H., Ghayour-Mobarhan M., Sahebkar A., Yazarlu O., Ouladani S., Tavallaie S., Azimi-Nezhad M., Shakeri M.T., Teymouri M.S., Razavi B.S., Oladi M., Ferns G. Selenium supplementation and premature (pre-labour) rupture of membranes: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *J. Obstet. Gynaecol.* 2010; 30(1): 30–34. doi: 10.3109/01443610903267507.
- Taylor C.E. A novel treatment for «morning sickness»: Nausea of pregnancy could be induced by excess sulfite which molybdenum can help alleviate. *Med. Hypotheses*. 2016; 95: 31–33. doi: 10.1016/j.mehy.2016.08.007.
- Tinkov A.A., Sinitiskii A.I., Popova E.V., Nemereshina O.N., Gatiatulina E.R., Skalnaya M.G., Skalny A.V., Nikonorov A.A. Alteration of local adipose tissue trace element homeostasis as a possible mechanism of obesity-related insulin resistance. *Med. Hypotheses*. 2015; 85(3): 343–347. doi: 10.1016/j.mehy.2015.06.005.
- Ugwuja E.I., Nnabu R.C., Ezeonu P.O., Uro-Chukwu H. The effect of parity on maternal body mass index, plasma mineral element status and new-born anthropometrics. *Afr. Health Sci.* 2015; 15(3): 986–992. doi: 10.4314/ahs.v15i3.37.
- Ulusik I., Karakaya H.C., Koc A. The importance of boron in biological systems. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2018; 45: 156–162. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.10.008.

Vaidyanathan V.G., Asthana Y., Nair B.U. Importance of ligand structure in DNA/ protein binding, mutagenicity, excision repair and nutritional aspects of chromi-um (III) complexes. *Dalton Trans.* 2013; 42(7): 2337–2346. doi: 10.1039/c2dt32124f.

Vigeh M., Yokoyama K., Ohtani K., Shahbazi F., Matsukawa T. Increase in blood manganese induces gestational hypertension during pregnancy. *Hypertens. Pregnancy.* 2013; 32(3): 214–224. doi: 10.3109/10641955.2013.784784.

Vukelić J., Kapamadzija A., Petrović D., Grujić Z., Novakov-Mikić A., Kopitović V., Bjelica A. Variations of serum copper values in pregnancy. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2012; 140(1–2): 42–46.

Wang X., Gao D., Zhang G., Zhang X., Li Q., Gao Q., Chen R., Xu S., Huang L., Zhang Y., Lin L., Zhong C., Chen X., Sun G., Song Y., Yang X., Hao L., Yang H., Yang L., Yang N. Exposure to multiple metals in early pregnancy and gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. *Environ. Int.* 2020; 135:105370. doi: 10.1016/j.envint.2019.105370.

Woods S.E., Ghodsi V., Engel A., Miller J., James S. Serum chromium and gestational diabetes. *J. Am. Board. Fam. Med.* 2008; 21(2): 153–157. doi: 10.3122/jabfm.2008.02.070155.

Zambelli B., Ciurli, S. Nickel and Human Health. *Met. Ions Life Sci.* 2013; 13: 321–357. doi: 10.1007/978-94-007-7500-8\_10.

Zhang Y.-L., Liu F.-J., Chen X.-L., Zhang Z.-Q., Shu R.Z., Yu X.L., Zhai X.W., Jin L.J., Ma X.G., Qi Q., Liu Z.J. Dual effects of molybdenum on mouse oocyte quality and ovarian oxidative stress. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2013; 59(6): 312–318. doi: 10.3109/19396368.2013.826296.

Zheng Y., Zhang C., Weisskopf M., Williams P.L., Parsons P.J., Palmer C.D., Buck Louis G.M., James-Todd T. A Prospective study of early pregnancy essential metal(loid)s and glucose levels late in the second trimester. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 104(10): 4295–4303. doi: 10.1210/jc.2019-00109.

## **ROLE OF TRACE ELEMENTS DURING PREGNANCY**

***E.A. Muzyko<sup>1</sup>, L.I. Laschenova<sup>1</sup>, G.A. Tkacheva<sup>2</sup>, V.N. Perfilova<sup>1</sup>***

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University,  
Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation

<sup>2</sup> Volgograd State Socio-Pedagogical University,  
27, V.I. Lenina avenue, Volgograd, 400066, Russian Federation

**ABSTRACT.** Trace elements take part in the implementation of the most important metabolic processes of the body. Violation of trace element homeostasis during pregnancy leads to the formation of various pathologies. Deficiency of zinc, manganese, selenium and cobalt, high or low copper content in the blood of a pregnant woman increases the risk of developing preeclampsia, anemia and miscarriages. A low boron content is observed with gestational diabetes mellitus and chronic arterial hypertension in pregnant women. Cobalt deficiency is associated with an increased risk of premature birth, the development of iron deficiency anemia, and arterial hypertension during gestation. A sufficient amount of molybdenum is necessary for the onset of pregnancy, its lack leads to a change in carbohydrate metabolism, the formation of xanthine stones, the occurrence of nausea, anemia and caries in pregnant women. Nickel deficiency leads to the development of iron deficiency anemia and impairment of reproductive function, and its excess can contribute to the formation of gestational diabetes mellitus. The addition of trivalent chromium to the diet of women with polycystic ovary syndrome increases the likelihood of pregnancy, and an excess of its hexavalent form positively correlates with the risk of developing preeclampsia and premature rupture of membranes. The increased consumption of Ni, Cr<sup>6+</sup> and F has an adverse effect on the health of the pregnant woman. To fully understand the role of trace elements in ensuring maternal health and the proper development of the fetus, further studies of their concentrations and control values in amniotic fluid, maternal serum and umbilical cord blood during pregnancy are needed to determine the optimal level of supplementation and to quickly diagnose maternal and embryonic mineral metabolic disorders.

**KEYWORDS:** trace elements, pregnancy, preeclampsia, premature birth, gestational diabetes mellitus.