

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-66-71

Коррекция микронутриентного дефицита для профилактики внутрипеченочного холестаза беременных

Садыкова Г. К.¹, Олина А. А.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, 614000)

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта» (199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3, Россия)

Correction of micronutrient deficiency for the prevention of intrahepatic cholestasis in pregnant women

G. K. Sadykova¹, A. A. Olina²

¹ Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner (PSMU) (614000, Perm, st. Petropavlovskaya, 26, Russia)

² D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology (199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Liniya, 3, Russia)

Для цитирования: Садыкова Г. К., Олина А. А. Коррекция микронутриентного дефицита для профилактики внутрипеченочного холестаза беременных. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;180(8): 66–71. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-66-71

For citation: Sadykova G. K., Olina A. A. Correction of micronutrient deficiency for the prevention of intrahepatic cholestasis in pregnant women. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;180(8): 66–71. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-66-71

✉ *Corresponding author:*

Садыкова

Гульнара Камильевна

Gulnara K. Sadykova

gulnara-sadykova@mail.ru

Садыкова Гульнара Камильевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1

Олина Анна Александровна, д.м.н., первый заместитель директора

Gulnara K. Sadykova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1; ORCID: 0000-0003-1868-8336; SPIN: 8730-4583

Anna A. Olina, Doctor of Medical Sciences, Professor, First Deputy Director; ORCID: 0000-0001-9101-7569; SPIN: 4255-4325

Резюме

Цель работы: проанализировать фактическое питание беременных с целью выявления степени распространенности дефицита селена и цинка, а также проследить связь дефицита этих микроэлементов с развитием внутрипеченочного холестаза.

Материалы и методы. Проведена качественная оценка фактического питания во время беременности на основании анкет 417 женщин в I триместре беременности. Вторым этапом исследования оценивали сывороточное содержание селена, цинка и витамин Д3 у 35 пациенток методом-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, беременность которых осложнилась внутрипеченочным холестазом (основная группа) по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности (50 человек).

Результаты. Показано, что дефицит селена и цинка ассоциируется с риском развития ВХБ, что подтверждается повышением показателя относительного риска (ОР=1,456 и ОР=1,252 при дефиците селена и цинка соответственно). Распространенность дефицита витамина Д3 в настоящее время встречается повсеместно, нами были отмечены более низкие показатели в группе пациенток с ВХБ по сравнению с неосложненной гестацией (10,6±2,1 нг/мл и 25,8±1,8 нг/мл соответственно), между группами подтверждены достоверные различия (p<0,0). Однако влияния на риск развития ВХБ не выявлено (ОР=0,909). При сочетанном дефиците селена, цинка и витамина Д3 риск развития внутрипеченочного холестаза значительно повышен (ОР=5,694).

Выводы. Перспективным направлением профилактики акушерских осложнений, в том числе и в отношении патологии внутренних органов, а не только фетоплацентарного комплекса, является воздействие на так называемые управляемые факторы, к которым относится и коррекция нутриентных дефицитов.

Ключевые слова. Внутрипеченочных холестаз беременных, дефицит микроэлементов, селен, цинк, витамин Д3

Summary

Objective: to analyze the actual nutrition of pregnant women in order to identify the prevalence of deficiency of selenium and zinc, as well as to trace the relationship of the deficiency of these trace elements with the development of intrahepatic cholestasis.

Materials and methods. A qualitative assessment of actual nutrition during pregnancy was carried out on the basis of profiles of 417 women in the first trimester of pregnancy. The second stage of the study evaluated the serum content of selenium, zinc and vitamin D3 in 35 patients using inductively coupled plasma spectrometry, the pregnancy of which was complicated by intrahepatic cholestasis (main group) compared with women with physiological pregnancy (50 people).

Results. It was shown that a deficiency of selenium and zinc is associated with a risk of developing HCB, as evidenced by an increase in the relative risk indicator (RR = 1.456 and RR = 1.252 with a deficiency of selenium and zinc, respectively). The prevalence of vitamin D3 deficiency is currently ubiquitous, we noted lower rates in the group of patients with HCB compared with uncomplicated gestation (10.6 ± 2.1 ng / ml and 25.8 ± 1.8 ng / ml, respectively), between groups confirmed significant differences ($p < 0.0$). However, no influence on the risk of developing HCB was detected (RR = 0.909). With a combined deficiency of selenium, zinc and vitamin D3, the risk of developing intrahepatic cholestasis is significantly increased (RR = 5.694).

Findings. A promising direction for the prevention of obstetric complications, including in relation to the pathology of internal organs, and not only the placental complex, is the effect on the so-called controlled factors, which include the correction of nutrient deficiencies.

Keywords: Intrahepatic cholestasis of pregnant women, deficiency of trace elements, selenium, zinc, vitamin D3

Введение

Заболевания органов пищеварения стабильно занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения во всем мире. При этом значимой составляющей среди гастроэнтерологических заболеваний является патология органов гепатобилиарной системы [1]. Среди причин, способствующих развитию этих заболеваний, рассматриваются наследственные, экологические, инфекционные, образ жизни, особенности режима и рациона питания, воз действия лекарственных препаратов, а также повышенного потребления алкоголя [1, 2]. В последнее время особый интерес вызывает изучение роли гормональных факторов. Хорошо известно, что для ряда гастроэнтерологических заболеваний (желчнокаменная болезнь, некоторые формы синдрома раздраженного кишечника, первичный билиарный холангит) женский пол является одним из факторов риска [3].

Одной из нерешенных проблем гастроэнтерологии является патология органов гепатобилиарной системы в период беременности. Некоторые заболевания печени являются специфичными только для беременности, например, внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ), острый жировой гепатоз. Данные патологические состояния ассоциированы с высокой частотой перинатальных осложнений [4]. Неспецифичность симптомов и ограниченность диагностических возможностей у беременных создают сложности в выявлении этих нарушений. На сегодняшний день фактически не существует специфических маркеров для дифференциальной диагностики неинфекционных заболеваний печени во время гестации, и диагноз ставится на основании совокупности лабораторных и клинических данных, исключающих патологию иного генеза.

В основе ВХБ лежит врожденная конституциональная неполноценность транспортных систем печени, обуславливающая развитие необычной холестатической реакции на высокие концентрации продуцируемых во время беременности эстрогенов и прогестерона [4]. В пользу роли гормональных факторов свидетельствуют более частое его возникновение при многоплодных беременностях и исчезновение через несколько суток после родов. Половые гормоны и их метаболиты нарушают функцию печеночных белков-транспортеров и подавляют захват желчных кислот из крови и их перенос из гепатоцита в желчный каналец [4, 5].

Определенная роль в развитии ВХБ принадлежит экзогенным факторам. К ним относятся сезонные колебания заболеваемости (более высокая в зимнее время года) и алиментарные факторы (недостаток селена и цинка в рационе). Селен является кофактором антиоксидантных ферментов печени, однако его роль в регуляции секреции желчи пока не ясна [5]. Неотъемлемым звеном патогенетической цепи развития многочисленных осложнений беременности является окислительный стресс [6, 7]. Беременность сама по себе ассоциирована с окислительным стрессом и даже при ее физиологическом течении повышается нагрузка на антиоксидантные системы. При нормальном течении беременности сохраняется равновесие между окислительной агрессией и антиоксидантной защитой. Декомпенсация антиоксидантных ресурсов с дисбалансом между активными формами кислорода и антиоксидантами наблюдается при таких осложнениях беременности, как преэклампсия, гестационный сахарный диабет, невынашивание и синдром задержки роста плода [6, 7].

Основными эндогенными факторами антиоксидантной защиты являются ферменты глутатионпероксидаза (ГТП), супероксиддисмутаза (СОД), содержащие в качестве кофакторов селен и цинк, а также каталаза. Взаимосвязь дефицита селена и различной патологии беременности, в том числе и ВХБ, была выявлена во многих исследованиях [8]. Учитывая, что селен играет одну из ключевых ролей в обеспечении биосинтеза ферментов антиоксидантной защиты, можно предположить, что наличие его дефицита при ВХБ является фоном для развития или отражением уже существующего окислительного стресса. СОД, связывающая активные кислородные супероксидные радикалы O_2 , является одним из самых важных ферментов антиоксидантной защитной системы [9]. СОД отвечает за поддержание баланса между реактивными формами кислорода и антиоксидантами и защищает от избытка реактивных форм кислорода, приводящего к формированию окислительного стресса. ГТП – еще один значимый фермент антиоксидантной защиты, который локализуется в эритроцитах и внеклеточно – в плазме крови. ГТП катализирует

конверсию гидроперекиси (H_2O_2) и органических пероксидов в воду и спирты. На плазменную фракцию ГТП приходится практически вся плазменная пероксидазная активность, что определяет ее ключевое место в антиоксидантной плазменной защите [9]. Плазменные концентрации ГТП коррелируют с плазменным уровнем селена [10], который в свою очередь ниже у беременных женщин, имеющих ВХБ, чем у здоровых беременных.

Таким образом, можно предположить, что нарушения антиоксидантной системы и окислительный стресс могут являться частью патогенеза и предикторами развития осложнений беременности при ВХБ. Мы полагаем, что наиболее перспективным направлением является воздействие на так называемые управляемые факторы, которые могут быть нивелированы самой пациенткой при должном информировании на прегравидарном этапе.

Цель работы: проанализировать фактическое питание беременных с целью выявления степени распространенности дефицита селена и цинка, а также проследить связь дефицита этих микроэлементов с развитием ВХБ.

Материалы и методы

Проведена качественная оценка фактического питания во время беременности на основании анкет 417 женщин в I триместре беременности (срок гестации 11 недель – 13 недель 6 дней), обратившихся в Центр планирования семьи и репродукции поликлиники ПГМУ им. ак. Е. А. Вагнера (Центр) с целью проведения комплексного скрининга I триместра. При обращении в Центр пациенткам предлагалось пройти анкетирование с целью оценки пищевого поведения, все респондентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проанализированы показатели структуры продуктового набора, его количественный и качественный нутриентный состав. Сбор и анализ данных о калорийности и химическом составе пищевых рационов производился методом анализа частоты потребления пищи ежедневно в течение одной недели, после чего высчитывалось среднесуточное потребление с пищей каждого компонента. Полученные данные сопоставлялись с Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации МР 2.3.1.2432–08 [12].

Вторым этапом исследования оценивали сыровоточное содержание селена, цинка и витамин Д3 (25(ОН)Д) у 35 пациенток методом-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, беременность которых осложнилась ВХБ (основная группа) по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности (50 человек). В исследование не включены пациентки с органическими или инфекционными заболеваниями печени. Для пациенток, получавших поливитаминные комплексы

во время беременности, был проанализирован состав препаратов.

Цифровой материал, полученный в результате исследований, обрабатывали методом вариационной статистики с использованием программы «Microsoft Excel» (пакет анализа данных). Для анализа динамики изменений и сравнения показателей в вариационных рядах вычисляли среднюю арифметическую величину (M), стандартную ошибку (m). Для определения достоверности данных использовали критерий Стьюдента – при количественных нормально распределенных данных. Проводили линейную корреляцию, вычислили коэффициент корреляции Pearson (r) и его достоверность (p). Слабая степень взаимосвязи характеризуется значениями от 0 до $\pm 0,29$, средняя – от 0,3 до 0,69 (от – 0,3 до – 0,69), сильная – от 0,7 до 1,0 (от – 0,7 до – 1,0). Разницу считали достоверной при уровне значимости $p < 0,05$, то есть когда вероятность различия была более 95%. Для оценки достоверности различий в распределении качественных показателей вычисляли критерий χ^2 (хи-квадрат). Разницу считали достоверной при уровне значимости $p < 0,05$, то есть когда вероятность различия была более 95%. Для изучения влияния фактора проводили расчет относительного риска (ОР). Сравнивали значения ОР с единицей, чтобы определить характер связи фактора и исхода: если ОР равен 1, исследуемый фактор не влияет на вероятность; при значениях более 1 фактор повышает частоту исходов (прямая связь); при значениях менее 1 – снижение вероятности исхода при воздействии фактора (обратная связь).

Результаты и обсуждение

При анализе фактического питания беременных I триместра установлено, что в среднем женщины потребляют $5,9 \pm 2,1$ мг/сут цинка, наибольшее значение составило 11,5 мг/сут, наименьшее – 1,55 мг/сут. Интересно, что если при расчете частоты дефицитных состояний принимать показатель 9,5 мг/сут (нижняя граница нормы для женщин репродуктивного возраста), оказывается, что 377 респонденток (80%) недополучают цинк с пищей, а если ориентироваться на рекомендуемую норму для беременных (12,5 мг/сут), то дефицит цинка в нашей стране встречается почти у всех женщин (96%, 400 чел.). Требуемого уровня потребления более 12,5 мг/сут не было зафиксировано ни у одной женщины. Наши результаты по оценке частоты цинкдефицитных состояний соотносятся с данными международных исследований. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 80% беременных женщин в мире не получают цинк в достаточном количестве, потребляя, в среднем, 9,6 мг цинка в день, что почти в два раза выше наших результатов [11]. Интерес представляет обсуждение вопроса о физиологической потребности цинка. В период прекоцепции и в I триместре беременности рекомендуемая суточная дозировка цинка составляет 12 мг [12]. Повышенная потребность в цинке отмечается в период активного роста плода во втором и третьем триместрах. Во II и III триместре беременности женщина должна получать дополнительно 3 мг элементарного цинка в день, что соответствует приему 15 мг цинка в день, учитывая его 30% биодоступность [12]. Однако ВОЗ и Комитет по Питанию Академии Педиатрии США указывают на необходимость увеличения потребления цинка во время беременности до 20–25 мг/сут [11].

Согласно результатам нашего исследования, больше половины респондентов (269 человек, 64,5%) имеют недостаточное потребление селена с пищей (норма для женщин составляет 30–75 мкг/сутки). Если ориентироваться на рекомендуемый уровень потребления для беременных (40–85 мкг/сут), то дефицит встречается еще чаще и был выявлен у 323 женщин (77,4%). Достаточное количество богатых селеном продуктов употребляли 92 пациентки (22%). Сравнивая полученные результаты с данными европейских коллег, вынуждены признать, что в странах западной Европы, несмотря на обозначение глобального дефицита селена, потребляемого с пищей, медиана почти вдвое превышает наши данные (49 мкг/сут и 27,4 мкг/сут соответственно) [13].

Важно отметить, что 83% (346 чел.) беременных получали препараты йода и фолиевой кислоты. Из них 18% (62 чел.) – в составе поливитаминных комплексов. Был проанализирован состав данных препаратов. Оказалось, что содержащиеся в них профилактические дозы цинка составили 6–25 мг,

селена – 0–60 мкг, а витамина Д3 – 2,5–10 мкг в расчете на суточный прием.

Вторым этапом исследования проанализированы течение и исходы гестации у женщин, чья беременность осложнилась ВХБ.

Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту. К моменту диагностики ВХБ средний срок беременности составил $33,7 \pm 6,3$ недель, максимальный срок – 38,5 недель, минимальный – 26,4 недели.

Литературные данные свидетельствуют о том, что при многоплодной беременности ВХБ встречается чаще [1]. Мы не можем подтвердить или опровергнуть данный факт, т.к. в нашем исследовании участвовали только пациентки с одноплодной беременностью.

У 2 женщин основной группы беременность наступила вследствие применения экстракорпорального оплодотворения, в контрольной – ни одной, что статистически не значимо ($p=0,206$, $\chi^2=1,6$).

При проведении анализа влияния сезонного фактора на различные параметры, характеризующие течение и осложнения ВХБ, выявлен ряд взаимосвязей. Обнаружены статистически достоверные сезонные колебания в заболеваемости ВХБ. Наиболее часто ВХБ обнаруживается в осенне-зимний период, что согласуется с данными литературы [1]. Время минимальной заболеваемости ВХБ у наблюдаемых пациенток приходится на конец лета, максимальной заболеваемости – на конец зимы. В связи с этим правомерно считать, что на развитие ВХБ могут влиять такие факторы, как инфекционная заболеваемость, изменение пищевого рациона в зимнее время, метеорологические условия, уменьшение длительности светового дня и т.д. Однако более детальное определение роли отдельных сезонных факторов в развитии ВХБ требует дальнейшего углубленного изучения.

Ожидаемо, что при анализе биохимических показателей уровни печеночных трансаминаз, гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы оказались достоверно выше в основной группе, различий по показателям общего билирубина не выявлено (таблица 1).

Интересные данные получены при анализе уровня сывороточного содержания цинка и селена. Средний уровень цинка родильниц обеих групп был ниже нормативных значений ($578,91 \pm 5,8$ мкг/л и $586,60 \pm 27,4$ мкг/л в основной и контрольной группах соответственно), но достоверных различий не выявлены.

С целью оценки влияния выявленных дефицитов на риск развития ВХБ проведен расчет относительного риска. Оказалось, что дефицит селена у пациенток основной группы (15 чел., 43%, средний уровень $15,59 \pm 3,5$ мкг/л.) (соотносится с высоким риском ВХБ (OR=1,456). В контрольной группе дефицит был выявлен у 17 родильниц (34%)

Таблица 1.
Показатели биохимического анализа крови

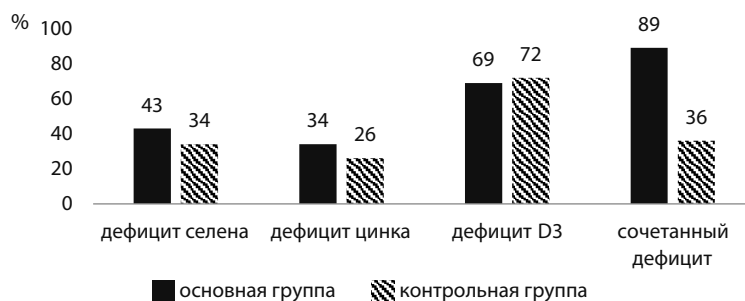
показатель	Основная группа				Контрольная группа				норма	p	t
	M±m	Min	Max	Me	M±m	Min	Max	Me			
АСТ*, ЕД/л	120.40±10,93	25	304	94,5	21,93±0,65	12,5	31,1	22	<31	<0,01	8,99
АЛТ*, ЕД/л	115.81±10,12	48,59	298,59	95,4	20,95±0,68	11,4	32,8	19,5	<35	<0,01	9,35
ГГТП*, ЕД/л	47,94±1,85	34,6	58,7	47,8	26,57±0,95	14,2	39,1	26,1	<40	<0,01	10,28
ЩФ*, ЕД/л	250.33±21,72	50,6	536,3	245,6	67±1,25	45,6	105,7	74,6	30–110	<0,01	8,43
Билирубин общий, мкмоль/л	13,82±3,82	9,82	34,5	16,7	11,4±0,75	9,1	17,5	13,4	8,5–20,5	0,54	0,62

Таблица 2.
Уровни сыровоточных микроэлементов

показатель	Основная группа				Контрольная группа				норма	p	t
	M±m	Min	Max	Me	M±m	Min	Max	Me			
Цинк, мкг/л	578,91±5,8	145,91	675,86	427	586.60±27,4	375,4	724,3	689,8	650.00–2910.00	0,78	0,27
Селен*, мкг/л	15,59±3,5	9,5	65,9	31,7	25,70±3,6	19,1	71,5	31,2	23.00–190.00	<0,05	2,01
ДЗ*, нг/мл	10,6±2,1	10,1	17,8	12,6	25,8±1,8	16,7	38,6	32,1	30–100	<0,01	5,5

Примечание:
*выявлены достоверно значимые различия

Рисунок 1.
Распространенность дефицитных состояний



со средним значением 25,70±3,6 мкг/сут. Вместе с тем, несмотря на то, что этот показатель укладывается в рекомендуемый референсный интервал, некорректно говорить об отсутствии дефицитного состояния, т.к. он находится вблизи нижней граничной нормы. Также определено влияние дефицита цинка на риск развития ВХБ (OR=1,252).

Учитывая тот факт, что выявлена сезонная зависимость появления ВХБ, все роженицы обследованы на содержание витамина Д3 в сыворотке крови. Оказалось, что средние значения показателя в обеих группах ниже уровня рекомендуемой нормы для женщин, однако между осложненным и физиологическим течением гестации выявлены достоверные различия (таб.2). Вместе с тем, дефицит витамина Д3 не ассоциируется с риском развития ВХБ (OR=0,909).

Интересно отметить, что у большинства рожениц основной группы (31 чел., 89%) выявлен сочетанный дефицит цинка, селена и витамина Д3 (рис. 1), что достоверно чаще (p<0,01, χ²=23,3 чем в контрольной (18 чел., 36%). Риск развития ВХБ в таком случае

также повышается (OR=5,694). Полученные результаты соотносятся с литературными данными о синергизме исследуемых компонентов. Еще в 1974 г. немецкие ученые под руководством Н. Schicha продемонстрировали в эксперименте посредством нейтронно-активационного анализа усиление антиоксидантного влияния на организм человека ряда микроэлементов, в том числе цинка и селена [14]. При изучении взаимосвязи между показателями цитолиза и уровнем сыровоточного содержания микроэлементов, сильная обратная корреляционная связь установлена между уровнем селена и печеночными трансаминазами (r= -0,78 и r= -0,81 по АСТ и АЛТ соответственно). По остальным показателям достоверно значимой корреляции выявлено не было. Наши результаты сопоставимы с данными F. Shidfar с соавт. (2018г), которые показали положительный эффект одновременного назначения высоких доз цинка и селена при лечении неалкогольной жировой болезни печени [15]. Однако механизмы протективного эффекта еще недостаточно ясны и требуют дальнейшего изучения.

Выводы

Проведенное исследование подтверждает литературные данные о широкой распространенности дефицита микроэлементов и витаминов в рационе беременных, что ассоциируется с риском развития гестационных осложнений.

Показано, что дефицит селена и цинка ассоциируется с риском развития ВХБ, что подтверждается

повышением показателя относительного риска (OR=1,456 и OR=1,252 при дефиците селена и цинка соответственно). Распространенность дефицита витамина Д3 в настоящее время встречается повсеместно, нами были отмечены более низкие показатели в группе пациенток с ВХБ по сравнению с неосложненной гестацией (10,6±2,1

нг/мл и $25,8 \pm 1,8$ нг/мл соответственно), между группами подтверждены достоверные различия ($p < 0,0$). Однако влияния на риск развития ВХБ не выявлено (ОР=0,909). При сочетанном дефиците селена, цинка и витамина Д3 риск развития внутрипеченочного холестаза значительно повышен (ОР=5,694).

Таким образом, перспективным направлением профилактики акушерских осложнений, в том числе и в отношении патологии внутренних органов, а не только фетоплацентарного комплекса, является воздействие на так называемые управляемые факторы, к которым относится и коррекция нутриентных дефицитов.

Литература | References

1. *Ивашкин В. Т.*, Гастроэнтерология. Национальное руководство [Электронный ресурс] / В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной (ред.) - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444061.html>
Ivashkin V. T., Lapina T. L. Gastroenterology. National leadership. Moscow, GEOTAR-Media, 2018. Access mode: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444061.html>
2. *Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Хлынова О. В.* [с соавт.] Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 2 (174). – С. 29–54.
Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Hlynova O. V., et al. Medicinal liver damage in adults. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020;174(2):29–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54>
3. *Лоранская И. Д., Кукушкин М. Л., Панина Н. А.* Билиарные дисфункции и их профилактика // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 5. – С. 48–52
Loranskaia ID, Kukushkin ML, Panina NA. Biliary Dysfunctions and Their Prevention. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2011;(5):48–52.
4. *Ходжаева З. С., Климченко Н. И., Артымук Н. В.* [с соавт.] Внутрипеченочный холестаз при беременности. Клинические рекомендации Мнздрава РФ приказ № 15–4/367–07 от 13.02.2020
Khodzhaeva Z. S., Klimchenko N. I., Artyumuk N. V., et al. Intrahepatic cholestasis in pregnancy. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation order No. 15–4 / 367–07 of 13.02.2020
5. *Dixon P. H., Williamson C.* The pathophysiology intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin. Res. Hepatol Gasstroenterol.* 2016, no.40, pp. 141–153.
6. *Duhig K., Chappell L. C., Shennan A. H.* Oxidative stress in pregnancy and reproduction. *Obstet. Med.* 2016, Vol.39, no.3, pp.113–116
7. *Полякова В. А., Шевлюкова Т. П., Карпова И. А.* [с соавт.] Интенсивность процессов свободнорадикального окисления мембран и антиоксидантный статус у женщин на фоне антипрогестинов и простагландинов // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – Т. 20, № 3 (99). – С. 68–71.
Polykova V. A., Shevlyukova T. P., Karpova I. A., et al. A.membranes free-radical oxidation and antioxidant status intensity in women taking antiprogestins and prostaglandins. *Medical science and education of the Urals.* 2019;20(3): 68–71.
8. *Ambroziak U., Hybsier S., Shahnazaryan U. et al.* Severe selenium deficits in pregnant women irrespective of autoimmune thyroid disease in an area with marginal selenium intake. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2017;44:186–191. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.08.005.
9. *Fridovich I.* Superoxide radical and superoxide dismutase. *Annu Rev.Biochem.* 1995;64:97–112
10. *Jacobson J. A.* Plasma glutathione peroxidase by ELISA and relationship to selenium level. *Clin. Chim. Acta.* 2006, no.369, pp. 100–103
11. Здоровое питание матери: лучшее начало жизни. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения. 2016
Eating a healthy mother: a better start in life. Recommendations of the World Health Organization. 2016
12. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. –38 с.
Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. Guidelines. Moscow. Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2009. 38 p.
13. *Wang N., Tan H. Y., Li S., et al.* Supplementation of Micronutrient Selenium in Metabolic Diseases: Its Role as an Antioxidant. *Oxid Med Cell Longev.* 2017. pp. 74–78
14. *Schicha H., Müller W., Kasperek K., et al.* Neutron activation analysis of the trace elements cobalt, iron, rubidium, selenium, zinc, chromium, silver, cesium, antimony and scandium in surgical specimens of human brain tumors. *Beitr Pathol.* 1974;151(3):281-296.
15. *Shidfar F., Faghghi A., Amiri H. L., et. al.* Regression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Zinc and Selenium Co-supplementation after Disease Progression in Rats. *Iran J Med Sci.* 2018;43(1):26–31.