

# Метрический анализ данных по взаимосвязям между показателями микронутриентной обеспеченности и состоянием здоровья женщин 18–45 лет

И. Ю. Торшин<sup>1,2</sup>, О. А. Лиманова<sup>3</sup>, О. А. Громова<sup>1,3</sup>, Н. К. Тетруашвили<sup>4</sup>, В. М. Коденцова<sup>5</sup>, С. И. Малявская<sup>2</sup>, Т. Р. Гришина<sup>3</sup>, А. Г. Калачева<sup>3</sup>, Е. В. Мозговая<sup>6</sup>, И. Н. Захарова<sup>7</sup>, А. Н. Галустян<sup>8</sup>, В. А. Семенов<sup>9</sup>, А. Н. Громов<sup>1</sup>, А. В. Лебедев<sup>2</sup>, Н. В. Керимкулова<sup>3</sup>, Н. П. Лапочкина<sup>3</sup>, Н. В. Никифорова<sup>3</sup>, О. А. Назаренко<sup>3</sup>, Т. Е. Богачева, Л. Э. Федотова<sup>3</sup>, И. В. Гоголева<sup>3</sup>, Н. Ю. Жидоморов<sup>3</sup>, Д. Е. Фролова<sup>3</sup>, А. Н. Рубашкина<sup>3</sup>, В. Н. Серов<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГУ «Федеральный исследовательский центр „Информатика и управление“» Российской академии наук, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

<sup>5</sup>ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» РАН, г. Москва

<sup>6</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта», г. Санкт-Петербург

<sup>7</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

<sup>8</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>9</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, г. Кемерово

## *Metric analysis of data on relationship between indicators of micronutrient provision and state of health of women aged 18–45 years*

I. Yu. Torshin, O. A. Limanova, O. A. Gromova, N. K. Tetruashvili, V. M. Kodentsova, S. I. Malyavskaya, T. R. Grishina, A. G. Kalachyova, E. V. Mozgovaya, I. N. Zakharova, A. N. Galustyan, V. A. Semyonov, A. N. Gromov, A. V. Lebedev, N. V. Kerimkulova, N. P. Lapochkina, N. V. Nikiforova, O. A. Nazarenko, T. E. Bogachyova, L. E. Fedotova, I. V. Gogoleva, N. Yu. Zhidomorov, D. E. Frolova, A. N. Rubashkina, V. N. Serov

Federal Research Centre 'Informatics and Management', Moscow; Northern State Medical University, Arkhangelsk; Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo; National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V. I. Kulakov, Moscow; Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow; Scientific and Research Institute for Obstetrics and Gynecology n.a. D. O. Ott, Saint Petersburg; Russia; Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; St. Petersburg State Pediatric University, St. Petersburg; Kemerovo State Medical University, Kemerovo

### Резюме

Представлены результаты анализа выборки женщин репродуктивного возраста 18–45 лет ( $n = 649$ ) из базы данных ИМБД (база данных Института микроэлементов). Проведено сравнение подгрупп обследованных в возрасте 18–29 ( $n = 281$ ) и 30–45 лет ( $n = 368$ ), установлены достоверные отличия по 296 из 4125 анализированных показателей. Метрический анализ собранных данных указал на существование комплексных корреляций между риском патологии и уровнем физической подготовки, вредными привычками, нутриентной обеспеченностью, показателями биохимии крови и приемом витаминно-минеральных комплексов (ВМК). Кластерный анализ показал, что недостаточная обеспеченность женщин 30–45 лет витаминами А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, С, К, β-каротином, кальцием, железом, цинком и селеном достоверно ассоциирована с патологиями, характеризующимися хроническим воспалением: артритом ( $P = 0,0508$ ), бронхитом или пневмонией ( $P = 0,0395$ ), бронхиальной астмой ( $P = 0,0473$ ). Низкая обеспеченность микронутриентами была также ассоциирована со снижением иммунитета (повышенная резистентность патогенной флоры к антибиотикам;  $P = 0,0164$ ), артериальной гипертензией ( $P = 0,0321$ ), миопией ( $P = 0,0329$ ), тромбозом вен нижних конечностей ( $P = 0,0243$ ). Заметим, что 81% обследованных женщин 30–45 лет жалуются на повышенную усталость (упадок сил) в конце рабочего дня, что также было ассоциировано с наличием различных микронутриентных дефицитов ( $P = 0,0261$ ). Поэтому дотации микронутриентов в составе ВМК не только являются важным резервом профилактики перечисленных заболеваний, но и позволяют существенно улучшать самочувствие пациенток.

Ключевые слова: репродукция, нутрициология, микронутриенты, Супрадин, интеллектуальный анализ данных.

### Summary

The results of the analysis of the sample of women of reproductive age of 18–45 years ( $n = 649$ ) from the IMBD database (Database of the Institute of trace elements) is presented. A comparison of subgroups of women 18–29 ( $n = 281$ ) and 30–45 years old ( $n = 368$ ) showed significant differences in 296 of 4125 analyzed indicators. Metric analysis of the collected data indicated the existence of complex correlations between risk of disease and the level of physical fitness, bad habits, nutrient security, indicators of blood biochemistry and reception of vitamin-mineral complex (VMC). Cluster analysis showed that the inadequate supply of women 30–45 years old in vitamins A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, PP, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>, C, K, beta-carotene, calcium, iron, zinc and selenium significantly associated with pathologies characterized by chronic inflammation: arthritis ( $P = 0.0508$ ), bronchitis or pneumonia ( $P = 0.0395$ ), bronchial asthma ( $P = 0.0473$ ). Low supply of micronutrients was also associated with decreased immunity (increased resistance of pathogens to antibiotics,  $P = 0.0164$ ), hypertension ( $P = 0.0321$ ), myopia ( $P = 0.0329$ ), thrombophlebitis of the lower limbs ( $p = 0.0243$ ). Note that 81% of the examined women 30–45 years complained of fatigue at the end of the day and that has also been associated with the presence of various micronutrient deficiencies ( $P = 0.0261$ ). Therefore, micronutrient supplements within the VMC do not only represent an important reserve for the prevention of these diseases, but can also significantly improve the well-being of patients.

Key words: reproduction, nutritiology, micronutrients, Supradin, data mining.

## Введение

Сохранение соматического здоровья и репродуктивного потенциала женщин детородного возраста (18–45 лет) в существенной мере зависит от обеспеченности различными микронутриентами [1–3]. Поддерживая процессы метаболизма, роста, дифференциацию клеток, нейропротекцию [4] и детоксикацию, адекватные дозы витаминов и микроэлементов [5] обеспечивают: 1) репродуктивное и соматическое здоровье женщины, 2) профилактику врожденных пороков плода [6] и 3) нормальное соматическое и нервнопсихическое развитие детей [7, 8].

Необходимость дотаций микронутриентов в виде витаминно-минеральных комплексов (ВМК) женщинам репродуктивного возраста обусловлена в первую очередь низким нутритивным качеством диеты (т.н. голодание посреди изобилия). Важно подчеркнуть, что данное утверждение относится отнюдь не только к России или к развивающимся странам. И в Западной Европе, и в США, Канаде потребление почти всех витаминов не достигает минимально рекомендуемых норм суточного потребления.

Например, крупномасштабное сравнительное исследование оценок потребления витаминов по опросникам диеты и по уровням активных форм витаминов в крови показало, что среднее потребление отдельных витаминов женщинами репродуктивного возраста в Западной Европе не всегда достигает даже минимально рекомендуемых норм суточного потребления. Обеспеченность россиянок витаминами и другими микронутриентами была еще ниже. По сравнению с жительницами Западной Европы у россиянок были установлены выраженные дефициты ряда микронутриентов: прежде всего фолатов, селена, магния, кальция и цинка [9–11]. Именно поэтому дотации микронутриентов в составе ВМК способствуют снижению риска осложнений беременности и пороков развития плода [12].

Компенсация дефицитов микронутриентов посредством приема специальных ВМК имеет особое значение для женщин более позднего репродуктивного возраста (30–45 лет). Действительно, по сравнению с женщинами более раннего репродуктивного возраста (18 лет — 34 года), у женщин в 30–45 лет отмечается проградентное снижение уровней репродуктивных гормонов, большая частота случаев ожирения, артериальной гипертонии и другой соматической патологии. Безусловно, эти факторы не только снижают работоспособность, но и способствует нарушениям репродуктивной функции.

В настоящей работе представлены результаты интеллектуального анализа данных двух подгрупп россиянок более раннего ( $n = 281$ , 18–34 года) и более позднего репродуктивного возраста ( $n = 368$ , 30–45 лет). Особое внимание уделяется анализу взаимосвязей между показателями микронутриентной обеспеченности и состоянием соматического здоровья. Результаты настоящей работы основаны на анализе ИМБД (база данных Института микроэлементов) — базы данных (БД) разносторонней медицинской информации для нескольких тысяч пациентов, обследованных в рамках исследовательских программ Московского сотрудничающего центра Международного института микроэлементов при ЮНЕСКО. Для анализа

комплексных взаимодействий нескольких тысяч показателей состояния обследованных женщин были использованы современные методы интеллектуального анализа данных, разрабатываемые в научной школе академика РАН Ю. И. Журавлева [3, 8, 9, 13, 14], и прежде всего метрический подход к анализу данных [15]. Обычные статистические модели, повсеместно используемые для анализа биомедицинских данных, не позволяют проводить исчерпывающего анализа взаимодействий показателей в больших массивах разнородных признаков описаний.

## Материалы и методы

### База данных

ИМБД (база данных Института микроэлементов) — база данных Московского сотрудничающего центра Международного института микроэлементов ЮНЕСКО. ИМБД содержит медицинскую информацию для нескольких тысяч пациентов, обследованных за последние 15 лет в рамках различных исследовательских программ. Для каждого пациента в ИМБД вводятся демографические параметры, род занятий, антропометрия, состояние сердечно-сосудистой системы (оцениваемое клинически, по ЭКГ и кардиоинтервалографии), результаты тестирования на беговой дорожке, оценка физической активности, употребление алкоголя и курение табака детьми и (или) родителями, стандартный и биохимический анализы крови (в т.ч. глюкоза, инсулин, С-пептид, гликированный гемоглобин, витамины), уровни макро и микроэлементов в крови и (или) в волосах, медицинский анамнез (в т.ч. эндокринологический, дерматологический, урологический и др.), коморбидные диагнозы, прием фармакологических препаратов, оценки потребления различных витаминов, макро- и микроэлементов по опросникам и по дневникам диеты. В ходе проведения настоящего исследования из ИМБД были выбраны данные для 649 женщин 18–45 лет, для которых было доступно максимально возможное количество измеренных показателей состояния здоровья и микронутриентной обеспеченности (суммарно 4 125 показателей). Большинство обследованных проживали в городах Центрального и Северо-Западного регионов России (Москва, Санкт-Петербург, Архангельск, Иваново, Владимир, Кострома, Кемерово).

### Методы интеллектуального анализа данных

Для стандартной обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия Хи-квадрат, Т-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни и теста Стьюдента. Использовались прикладная программа Statistica 6.0 и электронные таблицы Microsoft Excel.

Помимо стандартных методов статистики, в ходе анализа данных скрининга были использованы новые математические подходы для установления интервалов информативных

значений численных показателей, нахождение метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования и построения метрических карт [15].

### Установление интервалов информативных значений численных показателей состояний пациентов

Диагностические критерии в медицине формируются как совокупности логических правил «если..., то...» и других, т. е. врачи-исследователи, как правило, сводят диагностические критерии к некоторой бинарной форме (например, «температура выше или равна 37 °С» — «температура ниже 37 °С», «уровни гемоглобина ниже 100 г/л» — «гемоглобин более 100 г/л») или комбинациям нескольких бинарных признаков («гемоглобин ниже 130 г/л, у мужчин, возраст более 70 лет»). Поэтому при анализе данных необходимо проведение некоторой процедуры разбиения значений численных показателей на интервалы информативных значений (т. н. факторизация).

Таким образом, после сбора данных исследования каждый пациент характеризуется набором описаний: клиническими симптомами, демографическими, биохимическими и другими параметрами. Пусть  $T$  — исходная таблица данных описаний  $n$  пациентов, в которой каждая строка соответствует массиву данных из  $m$  признаков о состоянии конкретного пациента;  $r_\lambda = (r_{\lambda 1}, r_{\lambda 2}, \dots, r_{\lambda m})$  —  $\lambda$ -й вектор размерности факторизации,  $\lambda = 1 \dots A$  и  $X_\lambda$  —  $\lambda$ -я факторизованная таблица бинарных описаний. Факторизирующей функцией  $\varphi_\lambda$  назовем отображение  $\varphi(r_\lambda): X_\lambda = \varphi(r_\lambda, T)$ . Определим операцию конкатенации матриц описаний « $X_1 \cup X_2$ » как теоретико-множественное объединение столбцов матриц  $X_1$  и  $X_2$ . Тогда  $X = \bigcup X_\lambda = \{x_{ij}\}$  — таблица элементарных бинарных описаний пациентов над заданным  $\{r_\lambda\}$ , в которой  $x_{ij}$  — значение  $i$ -го элементарного бинарного описания  $j$ -го пациента.

Бинарные признаки в  $X$  соответствуют интервалам информативных значений, а элементы вектора  $r_\lambda$  задают число этих интервалов. При факторизации на основе установления интервалов типичных значений функция  $\varphi(r_\lambda)$  определяется как композиция элементарных факторизирующих функций  $\varphi(r_\lambda) = \prod_{k=1}^m \varphi_\lambda(r_k)$ , причем каждая из элементарных функций  $\varphi_\lambda(r_k)$  построена так, что строит интервалы значений на основе выделения максимумов частоты распределения значений  $k$ -го признака таблицы  $T$  при заданном числе информативных интервалов (т. е.  $r_k$ ). В настоящей работе  $r_k$  вычислялось автоматически как плато максимальной длины на графике распределения числа получаемых интервалов в зависимости от шага разбиения.

### Нахождение метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования

Одной из основных проблем анализа биомедицинских данных является адекватное проведение мультипараметрического анализа, что связано с эффектами т. н. «множественного тестирования» (термин математической статистики) или «смешивания эффектов различных факторов» (биостатистика). В настоящей работе использован подход, основанный на фундаментальной концепции метрики (в математике метрика — функция

измерения расстояния между точками, которая удовлетворяет аксиоме треугольника). Точками в данном случае являются изученные параметры пациентов. Набор точек с заданной метрикой называется метрической конфигурацией. Измеряя попарные расстояния между этими точками, становится возможным установление метрических сгущений (кластеров близко лежащих точек) и затем построение метрических карт (проекций метрических конфигураций на плоскость), которые являются наглядными диаграммами, отражающими весь массив исследованных корреляций биомедицинских параметров. Ниже приведены краткое описание алгоритма поиска метрических сгущений на основе  $\rho$ -сетей, выбор вершин  $\rho$ -сети, построение метрической конфигурации как матрицы попарных расстояний и процедур поиска собственно метрических сгущений.

Пусть  $X$  — таблица элементарных бинарных описаний пациентов, в которой каждый из пациентов описывается набором из  $N$  признаков. Будем считать каждый из признаков точкой в пространстве соответствующей размерности, тогда  $X = \{x_1, \dots, x_N\}$  — множество, состоящее из  $N$  точек. Задана метрика  $\rho_{ij} = \rho(x_i, x_j)$ , определенная на всех парах точек из  $X$ . Метрическим сгущением называется множество близких, в смысле заданной метрики, точек, образующих компактные области.

Полученные в работе [15–20] теоретические результаты позволили разработать семейство новейших алгоритмов поиска сгущений (или т. н. «алгоритмов кластеризации»), которые основаны на «восстановлении» множества по компонентам его проекции на оси метрической конфигурации. Параметрами произвольного алгоритма из этой группы являются способ вычисления значений метрики  $\rho_{ij}$  и распределение  $\sigma$ . Алгоритмы могут отличаться друг от друга используемым определением обобщенной плотности  $\eta$ , способом построения непрерывных представлений  $i$ -спектров  $\{\gamma_i^\sigma(r)\}$  (осуществляемым, причем с точностью до  $\sigma$ ), способом выбора окрестности точки при анализе сгущений, способом выбора границ «сгущений» (или, наоборот, «разрежений»), критериями оценки качества набора сгущений и др.

В целом алгоритм данного семейства строится следующим образом. На первом шаге алгоритма, при заданном распределении  $\sigma$ -изоморфизма, для каждой  $i$ -й точки  $\rho$ -конфигурации  $a$  вычисляются  $i$ -спектры  $\{F_i(r) = \gamma_i(r)\}$ , их непрерывные представления  $\{F_i(r) = \gamma_i^\sigma(r)\}$  и профили обобщенной плотности  $\{\eta_i(r) = F_i'(r) = f_i(r)\}$ .  $i$ -спектром называется функция  $\gamma_i(r)$ , которой соответствует подстановка  $\gamma_i = ((\rho_{ijr} | \hat{O}_i(a, \rho_{ijr}) | N), \rho_{ijr} \leq \rho_{ij2} \dots \leq \rho_{ijN})$ , где  $\hat{O}_i(a, x) = \{j \in a | \rho_{ij} \leq r\}$  — замкнутая сферическая  $x$ -окрестность  $i$ -й точки в  $a$ .

На втором шаге для каждой точки находится соответствующее множество  $\tilde{S}_j$  множество множеств  $S_{ik}$ , в которые входит  $j$ -я точка  $a$ ,  $\tilde{S}_j = \{S_{ik} | j \in S_{ik}\}$ .

Множества  $S_{ik}$  определяются как  $S_{ik} = \{s_{ikm} = j | \rho_{ij} \in \pi_{ik}, m = 1..n_{ik}, j = 1..N\}$ , где  $n_{ik} = |S_{ik}|$ , а множества  $\{\pi_{ik}\}$  представляют собой множества интервалов, локализирующих пики обобщенной плотности  $\eta_i(r)$  на  $i$ -й оси. Множества  $p_i = \{\pi_{ik}\} = \{\{lb(r_k, k_{i, \min}) \dots rb(r_k, k_{i, \min}) | rk \in k_{i, \max}\}, k = 1..|k_{i, \max}|$

вычисляются с использованием функции выделения элемента множества  $k$ , ближайшего к  $r$  слева,  $lb(rk) = a \in k, a < r \mid \forall b \in k, b < r : r - b > r - a$ , функции выделения элемента множества  $k$ , ближайшего к  $r$  справа,  $rb(r, k) = a \in k, a > r \mid \forall b \in k, b > r : b - r > a - r$ . Множества  $k_{i,min}$  и  $k_{i,max}$  вычисляются на основании определенных на первом этапе профилей обобщенной плотности  $\{\eta_i(r) = F_i'(r) = f_i(r)\}$ ,  $k_{i,min} = \{r \in R \mid (\eta_i'(r) = 0) \wedge (\eta_i''(r) > 0)\}$ , а множество координат всех максимумов обобщенной плотности — как  $k_{i,max} = \{r \in R \mid (\eta_i'(r) = 0) \wedge (\eta_i''(r) < 0)\}$ .

На третьем шаге на основании множества  $\{\tilde{S}_j\}$  находится множество  $X_\alpha = \{\chi_j \mid \tilde{S}_j \mid N_j\}$ , каждый элемент которого является оценкой того, насколько часто  $j$ -ая точка входит в пики плотности (и, потенциально, входит в сгущение). Строится упорядоченное множество  $\hat{r}X_\alpha$ , в котором точки  $\alpha$  расположены по убыванию значений оценок  $\mid \tilde{S}_j \mid / N$ . Одновременно для каждой точки в списке  $\hat{r}X_\alpha$  определяется система  $\beta$ -окрестностей  $\hat{O}_\beta(j, r)$  и находится соответствующее зерно,  $\hat{O}_\beta(j, 0)$ . Альтернативно, возможно вычислить значения  $B_\alpha = \{1/N \sum \lambda_i(j), i = 1 \dots N_j\}$ , где  $\lambda_i(j)$  оценивает выполнимость условия вхождения  $j$ -й точки в максимум обобщенной плотности  $i$ -й оси,  $\lambda_i(j) = (\exists r \in k_{i,max} \mid \sigma(r - \rho_{ij}) < 1)$  и провести упорядочение точек и зерен по списку  $\hat{r}B_\alpha$ . Далее на основании упорядоченного списка зерен и окрестностей  $\hat{O}_\beta(j, r)$  строится дерево возможных  $(\xi, \gamma)$ -разбиений [21, 22] точек  $\alpha$  и на основании тех или иных критериев оценки качества набора сгущений проводится анализ дерева возможных  $(\xi, \gamma)$ -разбиений. Пример реализации такого алгоритма нахождения сгущений посредством итеративной процедуры более подробно описан в работах [9, 13, 15–17, 21].

**Построение метрических карт.** Как было указано выше, карта метрической конфигурации или метрическая карта является наглядной диаграммой, отражающей весь массив исследованных корреляций. С математической точки зрения метрическая карта представляет собой проекцию метрической конфигурации на плоскость. Эта проекция осуществляется на основе определенной ранее матрицы  $D$  расстояний точек  $\rho$ -сети то остальных точек  $X$ . Посредством гомоморфного преобразования метрическая конфигурация  $(X, \rho)$ , описанная матрицей  $D$ , проектируется в декартово пространство  $R^n$  размерности  $n$ . Подпространство  $R^3 \subseteq R^n$ , построенное на двух главных вершинах  $\rho$ -сети и содержит искомую проекцию исследуемой метрической конфигурации на плоскость.

## Результаты

Изученная выборка женщин 18–45 лет ( $n = 649$ ) разделена на две подгруппы: более раннего ( $n = 281$ , 18–34 лет) и более позднего репродуктивного возраста ( $n = 368$ , 30–45 лет). В результате сравнения значений показателей подгрупп женщин 18–34 лет и 30–45 лет были установлены достоверные отличия для 296 из 4125 анализируемых показателей (табл. 1), в т. ч. многочисленные показатели микронутриентной обеспеченности (см. далее).

Приведенные в табл. 1 отличия между подгруппами женщин 18–34 и 30–45 лет позволяют сформулировать характерные клинико-лабораторные особенности обеих подгрупп. Так, обследованные в подгруппе 30–45 лет

( $n = 368$ ) характеризовались достоверно большей частотой встречаемости усталости в конце рабочего дня (81 %, подгруппа 18–34 года — 42%;  $P = 0,02822$ ), более низким уровнем физической подготовки ( $P = 0,0018$ ), более высокими значениями ИМТ ( $P = 0,001242$ ), систолического ( $P = 9 \times 10^{-19}$ ) и диастолического ( $P = 4,12 \times 10^{-32}$ ) артериального давления (АД) (заметим, на фоне большей приверженности к курению — 15,16 ± 8,55 сигареты сутки, 18–34 года — 11,36 ± 8,60 сигареты в сутки;  $P = 0,000698$ ).

Женщины 30–45 лет чаще предъявляли жалобы, что даже уборка жилья вызывает заметную усталость ( $P = 0,047209$ ), жалобы на нарушения тонкой моторики при шитье, работе с компьютером и др. ( $P = 0,017868$ ) и характеризовались большей частотой одышки при физической нагрузке ( $P = 2,82 \times 10^{-8}$ ). Среди женщин 30–45 лет чаще встречались артериальная гипертензия ( $P = 0,000568$ ), хронический бронхит ( $P = 0,01077$ ) тромбофлебит вен нижних конечностей ( $P = 0,02265$ ), артрит ( $P = 0,00085$ ), эндометриоз ( $P = 0,040252$ ), резистентность *S. aureus* к ципрофлоксацину и другим антибиотикам ( $P = 0,05534$ ), снижение слуха ( $P = 0,05412$ ) и патологии печени ( $P = 0,016884$ ).

У женщин 30–45 лет большей встречаемости патологий печени ( $P = 0,016884$ ) соответствовали достоверно повышенные уровни билирубина ( $P = 0,002226$ ), холестерина ( $P = 0,00057$ ), мочевой кислоты ( $P = 0,002078$ ), глюкозы ( $P = 0,000122$ ), гликированного гемоглобина ( $P = 4,08 \times 10^{-6}$ ), печеночных ферментов АСТ ( $P = 0,007906$ ), ГГТ ( $P = 3,47 \times 10^{-6}$ ). Кроме того, подгруппе обследованных в возрасте 30–45 лет соответствовали достоверно более высокие уровни токсичных кадмия ( $P = 0,000274$ ), свинца ( $P = 4,18 \times 10^{-14}$ ) и ртути ( $P = 0,000104$ ) в крови и в моче. Выраженные дефициты фолатов ( $P = 0,003183$ ) и витамина D в форме 25(OH)D ( $P = 0,002629$ ) у женщин 30–45 лет сопровождалась повышенными уровнями гомоцистеина ( $P = 5,98 \times 10^{-12}$ ), сниженными уровнями лейкоцитов и гормонов щитовидной железы Т3 ( $P = 0,002868$ ), Т4 ( $P = 0,010566$ ).

Детальное описание каждого из 296 установленных различий между подгруппами женщин 18–34 и 30–45 лет в рамках настоящей статьи не представляется возможным. Поэтому для получения общей картины сложных взаимодействий исследованных показателей с состоянием здоровья обследованных и обеспеченностью микронутриентами были применены методы метрического анализа данных, т. к. данные настоящего исследования отличаются высокой сложностью.

Так, в ходе исследования для каждой из пациенток были собраны значения более чем 4 тысяч показателей состояния здоровья. После сравнительного анализа подгрупп женщин 18–34 и 30–45 лет только 296 показателей достоверно отличались между группами и были достоверно ассоциированы с обеспеченностью различными микронутриентами. Этим 296 показателям соответствуют  $296 \times 295/2 = 43660$  парных взаимодействий. Для адекватного проведения анализа всего массива этих парных взаимодействий и был использован метрический подход к интеллектуальному анализу биомедицинских данных — метод метрических сгущений и метод метрических карт.

**Таблица 1**  
**Избранные показатели, значения которых достоверно отличались между подгруппами женщин 18–34 и 30–45 лет**

Показатель	Подгруппа 18–34 лет	m	Подгруппа 30–45 лет	m	P
Усталость в конце рабочего дня	42%	–	81%	–	0,028220
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,60	6,32	28,02	7,07	0,001242
ЧСС, уд/мин.	79,02	13,53	73,95	11,48	1,35 × 10 <sup>-9</sup>
САД, мм рт. ст.	108,03	10,17	115,99	14,11	9 × 10 <sup>-19</sup>
ДАД, мм рт. ст.	64,16	11,28	73,12	10,17	4,12 × 10 <sup>-32</sup>
Потребление пищи, ккал	2082,31	816,58	1906,54	691,77	0,000295
Физическая подготовка (1...3 балла)	2,678	1,75	2,20	1,64	0,001807
Велосипед, мин. в день	42,90	50,73	32,78	22,60	0,013645
Регулярная зарядка	31%	–	25%	–	0,034810
Уборка жилья, усталость	50%	–	73%	–	0,047209
Тонкая моторика, затруднения	19%	–	41%	–	0,017868
Одышка	50%	–	98%	–	2,82 × 10 <sup>-8</sup>
Артериальная гипертония	7%	–	17,2%	–	0,000568
Тромбофлебит вен нижних конечностей (боли ниже колена)	16%	–	25,5%	–	0,022650
Прием алкоголя	44%	–	65%	–	0,000259
Избыток ушной серы	3%	–	8,2%	–	0,017188
Слуховой порог, дБ	10,55	10,27	12,22	10,14	0,054120
Артрит	6%	–	15%	–	0,000850
Хронический бронхит	3,5%	–	8,5%	–	0,010770
Патологии печени	0,8%	–	3,2%	–	0,016884
Эндометриоз	6%	–	11%	–	0,040252
Алкогольное опьянение, раз в год	3,27	2,97	1,19	3,26	0,001035
Курение, шт. в сутки	11,36	8,60	15,16	8,55	0,000698
АСТ, Ед/л	20,30	7,38	21,76	9,37	0,007906
Холестерин общ., мМ	5,03	1,21	5,27	1,01	0,000570
ГГТ, Ед/л	16,46	17,35	22,43	19,96	3,47 × 10 <sup>-6</sup>
Глюкоза, сыв., мМ	4,63	1,13	4,84	0,58	0,000122
Глик. гемоглобин, %	5,11	0,56	5,26	0,39	4,08 × 10 <sup>-6</sup>
Билирубин общ.	10,93	3,60	11,59	3,17	0,002226
Мочевая кислота, мкМ	254,44	63,93	267,48	66,24	0,002078
<i>S. aureus</i> , резистент. ципрофлоксацин	5,6%	–	25%	–	0,055340
Кадмий, мкг/л	0,50	0,55	0,64	0,63	0,000274
Свинец, мкг/дл	0,90	0,55	1,42	1,16	4,18 × 10 <sup>-14</sup>
Ртуть общ., мкг/л	1,18	1,62	1,74	2,36	0,000104
Кадмий, моча, нг/мл	0,28	0,28	0,41	0,34	0,000330
Гомоцистеин, мкМ	6,06	2,07	7,61	3,79	5,98 × 10 <sup>-12</sup>
Фолат, сыв., нмоль/л	34,29	17,57	31,13	16,15	0,0031830
25(ОН)D, нг/мл	27,13	10,22	25,21	9,60	0,002629
Лейкоциты, 1000 кл./мкл	8,24	2,42	7,61	2,37	6,04 × 10 <sup>-5</sup>
Лимфоциты, %	26,90	8,03	28,89	7,23	7,23 × 10 <sup>-5</sup>
Общ. Т3	127,99	31,94	115,58	35,60	0,002868
Общ. Т4	8,99	1,97	8,38	2,08	0,010566

Примечание: для каждого показателя приведено среднее значение (в случае числовых показателей) или процент встречаемости соответствующего признака (в случае категориальных показателей). m — стандартное отклонение для числовых показателей; P — достоверность различий.

Метрическая карта исследования представляет каждый из исследованных параметров точкой на плоскости. Расстояние между каждой парой точек пропорционально статистической значимости взаимодействия между соответствующими показателями. Соответственно кластеры (сгущения) на метрической карте исследования

отражают степень корреляции между группами параметров. В результате анализа метрических сгущений было установлено наличие пяти кластеров показателей: кластер I «Образ жизни, вредные привычки, физическая подготовка и патологии», кластер II «Нутриентная обеспеченность и биохимия крови», кластер III «Прием

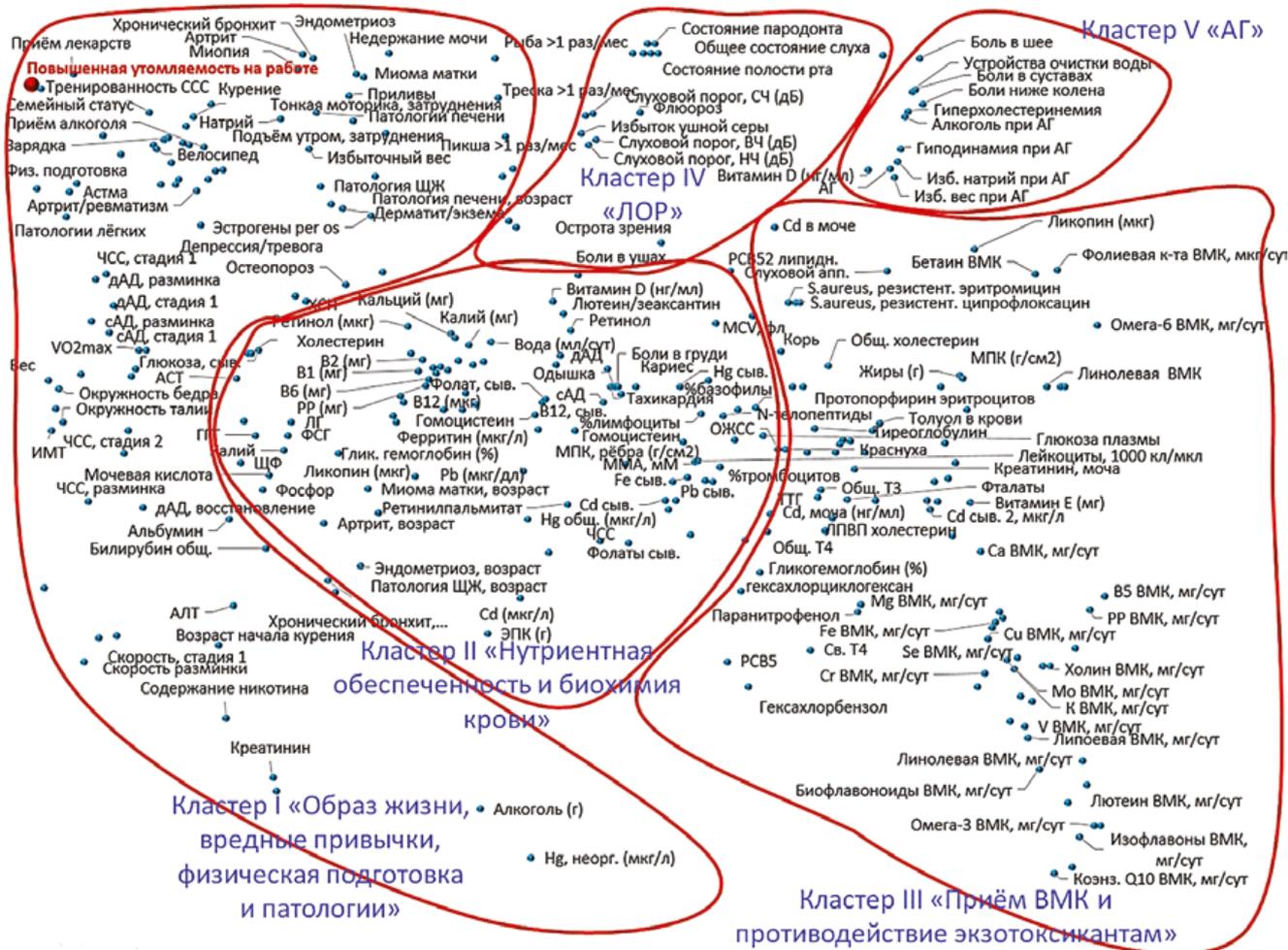


Рисунок 1. Сгущения (кластеры), установленные на метрической карте настоящего исследования. Карта построена для подгруппы обследованных в возрасте 30–45 лет. Точки на метрической карте отображают показатели нутриентной обеспеченности и параметры, значения которых достоверно отличались между подгруппами женщин 18–34 и 30–45 лет. Расстояния между точками отражают степень статистической значимости взаимодействия исследуемых показателями: чем ближе точки, тем сильнее статистическая достоверность ассоциации между соответствующими показателями.

ВМК и противодействие экзотоксикантам», кластер IV «ЛОР-патологии» и кластер V «Артериальная гипертензия (АГ)», представленные на метрической карте настоящего исследования (рис. 1).

Диаграмма взаимодействий кластеров (рис. 2), полученная в результате анализа метрической карты настоящего исследования (рис. 1), схематически отображает комплексные взаимодействия между установленными кластерами (сгущениями) показателей состояния пациентов. Важно отметить, что в центре метрической карты находится кластер II «Нутриентная обеспеченность и биохимия крови». Центральное положение этого кластера указывает на существование комплексных взаимосвязей между показателями нутриентной обеспеченности и рассматриваемыми далее патологиями (в т.ч. повышенную утомляемость на работе). Показатели, входящие в кластер I (т.е. образ жизни, наличие и выраженность вредных привычек, степень физической подготовки) ассоциированы с риском рассматриваемых патологий, в т.ч. представленных в кластерах IV «ЛОР-патологии» и V «Артериальная гипертензия (АГ)». Кластер III «Прием ВМК и противодействие экзотоксикантам», содержащий показатели суточного потребления

различных микронутриентов из ВМК, отражает положительное воздействие приема ВМК на защиту организма от экзотоксикантов (тяжелые металлы, фталаты и феноляты, хлороорганические соединения и др.). Кроме того, показатели из кластера III очевидным образом влияют на биохимические показатели нутриентной обеспеченности, представленные в кластере II.

Рассмотрение диаграммы взаимодействий кластеров на рис. 2 указывает на различные направления дальнейшего анализа данных, собранных нами для подгруппы женщин 30–45 лет. В рамках настоящей статьи мы рассмотрим взаимодействия кластеров I и II, т.е. взаимосвязи патологий с биохимическими показателями микронутриентной обеспеченности и показателями суточного потребления микронутриентов.

**Взаимосвязи биохимических показателей микронутриентной обеспеченности с патологиями и другими показателями здоровья женщин 30–45 лет**

Мы рассмотрим ассоциации различных факторов показателей здоровья, обследованных с уровнями фолатов, синергидного фолатам витамина B<sub>12</sub> и витамина D в крови.



Рисунок 2. Установленная схема взаимодействий между кластерами на метрической карте настоящего исследования, построенной по данным обследования подгруппы женщин 30–45 лет.

**Таблица 2**  
Ассоциации различных факторов состояния обследованных женщин 30–45 лет с уровнями фолатов в сыворотке крови, нмоль/л

Показатель	P	Процент	Концентрации по подгруппам
<b>Концентрации достоверно ниже</b>			
<i>S. aureus</i> , резистентность к антибиотикам	0,00342	1 — 25 2 — 75	1 — 9,06 ± 4,64 2 — 30,94 ± 15,30
Дерматит, экзема	0,00803	1 — 65 2 — 35	1 — 28,00 ± 10,06 2 — 36,36 ± 15,75
Патологии легких	0,02276	1 — 52 2 — 48	1 — 29,14 ± 12,98 2 — 27,30 ± 15,09
Подтекание мочи	0,05920	1 — 23 2 — 77	1 — 28,35 ± 12,50 2 — 31,69 ± 16,00
<b>Концентрации достоверно выше</b>			
Грудное вскармливание детей	0,00006	1 — 70 2 — 30	1 — 31,60 ± 13,05 2 — 26,07 ± 15,46
Регулярная зарядка	0,03690	1 — 27 2 — 73	1 — 32,83 ± 12,47 2 — 9,50 ± 17,25
Умеренная физическая активность более 1 раза в месяц	0,05310	1 — 53 2 — 47	1 — 32,27 ± 15,89 2 — 29,40 ± 15,11

Примечание: показатели упорядочены в соответствии со значениями P. Обозначения: 1 — да, 2 — нет.

Отметим, что в последующих таблицах представлены ассоциации уровней рассматриваемых витаминов с 296 показателями, представленными на метрической карте настоящего исследования (рис. 1, 2). Ассоциации между уровнями витаминов и всеми собранными 4 125 показателями состояния обследованных выходят за рамки настоящей статьи.

Более низкие уровни фолатов в сыворотке крови (табл. 2) были ассоциированы с резистентностью *S. aureus* к антибиотикам ( $P = 0,00342$ ), наличием у обследованных дерматита или экземы ( $P = 0,00803$ ), патологий легких ( $P = 0,02276$ ) и подтекания мочи при физической нагрузке ( $P = 0,0592$ ). Факторами, ассоциированными с повышением уровней фолатов, являлись грудное вскармливание детей в анамнезе ( $P = 0,00006$ ), регулярная зарядка ( $P = 0,0369$ ) и умеренная физическая активность несколько раз в месяц ( $P = 0,0531$ ).

**Таблица 3**  
Ассоциации различных факторов состояния обследованных женщин 30–45 лет с уровнями витамина B12, сыв., пмоль/л.

Показатель	P	Процент	Концентрации по подгруппам
Избыточный вес	0,00058	1 — 33 2 — 67	1 — 319,0 ± 151,0 2 — 356,5 ± 197,4
Утомление на работе	0,00482	1 — 40 2 — 60	1 — 310,0 ± 136,0 2 — 375,7 ± 138,7
Избыток натрия при АГ	0,00590	1 — 61 2 — 39	1 — 285,0 ± 134,0 2 — 322,0 ± 115,0
Гиперхолестеринемия	0,00807	1 — 21 2 — 79	1 — 295,0 ± 140,9 2 — 357,0 ± 200,7
Подтекание мочи при физической активности	0,01621	1 — 45 2 — 55	1 — 328,0 ± 133,0 2 — 362,5 ± 221,6
Дерматит, экзема	0,01851	1 — 65 2 — 35	1 — 346,8 ± 179,5 2 — 394,8 ± 164,0
Грудное вскармливание детей	0,03800	1 — 70 2 — 30	1 — 347,7 ± 144,0 2 — 333,0 ± 229,0
Использование слухового аппарата	0,05327	1 — 50 2 — 50	1 — 179,6 ± 70,6 2 — 344,6 ± 168,4
Тромбофлебит нижних конечностей	0,06229	1 — 24 2 — 76	1 — 311,3 ± 137,0 2 — 338,4 ± 200,2

Примечание: показатели упорядочены по возрастанию значений P.

**Таблица 4**  
Ассоциации различных факторов состояния обследованных женщин 30–45 лет с уровнями витамина D (25(OH)D) сыворотки крови, нг/мл

Показатель	P	Процент	Концентрации по подгруппам
<i>S. aureus</i> , резистентность к антибиотикам	0,0120	1 — 25 2 — 75	1 — 19,45 ± 7,95 2 — 29,28 ± 9,24
Избыток натрия при АГ	0,0128	1 — 61 2 — 39	1 — 22,20 ± 8,88 2 — 26,090 ± 8,028
Подтекание мочи	0,0428	1 — 23 2 — 77	1 — 21,92 ± 8,80 2 — 26,59 ± 9,38
Умеренная активность более 1 раза в месяц	0,0515	1 — 53 2 — 47	1 — 27,53 ± 9,83 2 — 21,30 ± 8,41
Патологии легких	0,0517	1 — 52 2 — 48	1 — 20,89 ± 7,45 2 — 26,02 ± 9,94

Сниженные уровни витамина B12 в сыворотке крови (табл. 3) были ассоциированы с избыточным весом обследуемых ( $P = 0,00058$ ), утомлением на работе ( $P = 0,00482$ ), избыточным потреблением натрия при АГ ( $P = 0,0059$ ), гиперхолестеринемией ( $P = 0,00807$ ), утечкой мочи при физической активности ( $P = 0,01621$ ), дерматитом или экземой ( $P = 0,01851$ ), использованием слухового аппарата ( $P = 0,05327$ ) и наличием тромбофлебита вен нижних конечностей, проявляющимся болями ниже колена ( $P = 0,06229$ ). Грудное вскармливание детей соответствовало более высоким уровням B12 в крови ( $P = 0,038$ ).

Сниженные уровни витамина D (соответствующие, как правило, дефициту, т.е. 25(OH)D менее 20 нг/мл, табл. 4) были ассоциированы с резистентностью *S. aureus* к антибиотикам ( $P = 0,01203$ ), избытком натрия при АГ ( $P = 0,01285$ ), подтеканием мочи ( $P = 0,0428$ ), патологиями легких (бронхит, пневмония;  $P = 0,0517$ ). Умеренная физическая

**Таблица 5**  
**Патологические состояния в группе женщин 30–45 лет, достоверно ассоциированные со сниженным потреблением определенных микронутриентов.**

Симптом / патология	n(МН)	Снижено потребление микронутриентов	p
Тромбофлебит вен нижних конечностей	15	А, β-каротин, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , РР, В <sub>6</sub> , В <sub>9</sub> , В <sub>12</sub> , С, К, Са, Р, Fe, Zn, Se	0,0243
<i>S. aureus</i> , резистентная форма (эритромицин, ципрофлоксацин)	14	А, β-каротин, ликопин, В <sub>1</sub> , РР, В <sub>6</sub> , В <sub>9</sub> , В <sub>12</sub> , С, К, Р, Fe, Zn, Se	0,0164
Артериальная гипертензия	7	А, β-каротин, В <sub>2</sub> , В <sub>9</sub> , С, К, Са	0,0321
Астма, госпитализация (за 2 года)	7	РР, В <sub>9</sub> , В <sub>12</sub> , С, Са, Fe, Zn	0,0397
Патологии легких	5	В <sub>2</sub> , В <sub>9</sub> , К, Са, Р	0,0395
Миопия	6	В <sub>2</sub> , С, К, Са, Р, Zn	0,0329
Артрит	5	В <sub>1</sub> , РР, В <sub>9</sub> , Са, Р	0,0508
Астма	4	В <sub>6</sub> , В <sub>9</sub> , В <sub>12</sub> , С	0,0473
Утомление в конце рабочего дня	4	Са, Р, Fe, Zn	0,0261

Примечание: потребление микронутриентов оценивалось по дневникам диеты и информации о потреблении обследуемыми тех или иных ВМК. n(МН) — число микронутриентов.

**Таблица 6**  
**Факторы, достоверно ассоциированные с повышением микронутриентной обеспеченности женщин 30–45 лет**

Фактор	n(МН)	Микронутриенты	P
Лосось более 1 раза в месяц	9	β-каротин, В <sub>9</sub> , В <sub>12</sub> , С, К, Са, Р, Fe, Se	0,0218
Рыба более 1 раза в месяц	6	В <sub>2</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , Са, Р, Zn	0,0186
Умеренная активность более 1 раза в месяц	8	РР, В <sub>6</sub> , В <sub>9</sub> , В <sub>9</sub> , С, К, Са, Р, Fe	0,0488
Беременность в анамнезе	7	А, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>9</sub> , Са, Р	0,0541
Грудное вскармливание детей	15	А, β-каротин, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , РР, В <sub>6</sub> , В <sub>9</sub> , В <sub>12</sub> , С, К, Са, Р, Fe, Zn, Se	0,0225

активность (хотя бы несколько раз в месяц) соответствовала более высоким уровням обеспеченности витаминами (P = 0,0515). Как известно, уровни 25(ОН)D ниже 20 нг/мл также ассоциированы с провоспалительным профилем пациента [23–25], сниженным противоопухолевым иммунитетом [26], повышенной заболеваемостью папилломовирусной инфекцией [27] и в целом существенным ослаблением иммунитета [28]. Таким образом, у женщин 30–45 лет сниженным уровням каждого из рассмотренных витаминов соответствовал определенный набор патологических состояний.

### Взаимосвязи патологий с показателями суточного потребления различных микронутриентов у женщин 30–45 лет

Проведенный анализ взаимодействий кластеров I и II указал на некоторые патологические состояния, встречающиеся у женщин 30–45 лет, которые достоверно ассоциированы

**Таблица 7**  
**Сниженные уровни суточного потребления различных микронутриентов ассоциированы с наличием у женщин 30–45 лет артериальной гипертензии**

Микронутриент	M ± m	P
Ретинол, мкг/сут.	1 — 307,0 ± 254,5 2 — 376,0 ± 268,6 9 — 56,00 ± 31,04	0,01556
Бета-каротин, мкг/сут.	1 — 1465 ± 2045 2 — 2261 ± 4495 9 — 22,87 ± 9,96	0,02620
Витамин В <sub>2</sub> , мг/сут.	1 — 1,703 ± 0,694 2 — 2,025 ± 0,915 9 — 0,7799 ± 0,4090	0,02519
Фолаты, мкг/сут.	1 — 319,0 ± 178,5 2 — 367,6 ± 188,2 9 — 138,70 ± 69,48	0,02310
Фолиевая кислота, мкг/сут.	1 — 134,9 ± 107,1 2 — 165,0 ± 139,9 9 — 71,09 ± 39,90	0,04350
Фолат-экв., мкг/сут.	1 — 414 ± 239 2 — 484,0 ± 270,9 9 — 189,4 ± 97,8	0,05296
Витамин С, мг/сут.	1 — 60,48 ± 75,00 2 — 80,7 ± 93,5 9 — 1,8900 ± 0,9069	0,02115
Витамин К, мкг/сут.	1 — 70,7 ± 85,3 2 — 93,59 ± 86,50 9 — 17,28 ± 9,40	0,06818
Кальций, мг/сут.	1 — 617,0 ± 347,9 2 — 802,0 ± 475,7 9 — 204,3 ± 103,1	0,00278

Примечание: 1 — да, 2 — нет.

со сниженным потреблением многих микронутриентов (табл. 5): тромбофлебит (P = 0,0243), резистентность *S. aureus* (P = 0,0164), артериальная гипертензия (P = 0,0321), патологии легких (P = 0,0395), астма (P = 0,0473), миопия (P = 0,0329), артрит (P = 0,0508), утомление на работе (P = 0,0261).

Интересно отметить, что более высокому суточному потреблению микронутриентов (табл. 6) соответствовало более высокое потребление рыбы (P = 0,0186), умеренная физическая активность несколько раз в месяц (P = 0,0488), беременность (P = 0,0541) и грудное вскармливание детей (P = 0,0225). Очевидно, что все перечисленные факторы соответствуют стилю жизни, известному как здоровый образ жизни (который, помимо сбалансированной диеты, также включает регулярное употребление тех или иных ВМК).

Среди перечисленных в табл. 5 патологических состояний особо рассмотрим артериальную гипертензию (АГ), которая существенным образом снижает работоспособность у женщин среднего возраста и провоцирует сильную усталость к концу рабочего дня. АГ была достоверно ассоциирована с недостаточным потреблением витаминов А, В<sub>2</sub>, В<sub>9</sub>, С, К, β-каротина и кальция (табл. 7).

В табл. 8 оценки обеспеченности различными микронутриентами рассмотрены в контексте других показателей состояния обследованных, которые были ассоциированы с наличием АГ у женщин 30–45 лет. Упорядочение установленных ассоциаций в табл. 8 по возрастанию значений статистической значимости P позволяет интерпретировать установленные ассоциации с точки зрения факторов патогенеза АГ.

**Таблица 8**  
**Ассоциации между наличием у женщин 30–45 лет артериальной гипертензии и обеспеченностью микронутриентами в контексте биомедицинских показателей состояния обследованных**

Показатель	Процент или $M \pm m$	P
Избыточный вес	1 — 55% 2 — 38%	0,000870
Хронический бронхит	1 — 20% 2 — 6%	0,001288
Боли в шее	1 — 45% 2 — 27%	0,001602
Миопия	1 — 37% 2 — 20%	0,001619
Гиперхолестеринемия	1 — 38,0% 2 — 16,5%	0,001703
Кальций, мг/сут.	1 — 617,0 ± 347,9 2 — 802,0 ± 475,7	0,002780
Грудное вскармливание детей	1 — 56,0% 2 — 74,4%	0,004090
ГГТ, Ед/л	1 — 26,79 ± 17,05 2 — 21,39 ± 20,33	0,006180
Артрит	1 — 27,0% 2 — 12,3%	0,012880
Ретинол, мкг/сут.	1 — 307,0 ± 254,5 2 — 376,0 ± 268,6	0,015560
Витамин С, мг/сут.	1 — 60,48 ± 75,00 2 — 80,7 ± 93,5	0,021150
Фолаты, мкг/сут.	1 — 319,0 ± 178,5 2 — 367,6 ± 188,2	0,023100
Витамин В <sub>2</sub> , мг/сут.	1 — 1,703 ± 0,694 2 — 2,025 ± 0,915	0,025190
Бета-каротин, мкг/сут.	1 — 1465 ± 2045 2 — 2261 ± 4495	0,026200
Тиреоглобулин	1 — 7,268 ± 4,77 2 — 17,32 ± 22,98	0,034490
Протопорфирин эритроцитов, мкМ	1 — 0,853 ± 0,1616 2 — 1,089 ± 0,4030	0,035240
Фолиевая кислота, мкг/сут.	1 — 134,9 ± 107,1 2 — 165,0 ± 139,9	0,043500
Фолат-экв., мкг/сут.	1 — 414 ± 239 2 — 484,0 ± 270,9	0,052960
Боли в ушах	1 — 34,4% 2 — 4,5%	0,054500
Мочевая кислота, мкМ	1 — 295,8 ± 80,5 2 — 260,8 ± 60,6	0,055400
МПК, ребра, г/см <sup>2</sup>	1 — 0,588 ± 0,041 2 — 0,635 ± 0,055	0,059900

Примечание: 1 — да, 2 — нет. Показатели упорядочены по возрастанию значений статистической значимости P.

Во-первых, наиболее сильно с артериальной гипертензией были ассоциированы избыточный вес (ОШ: 3,22; 95% ДИ: 1,89–5,47; P = 0,000006), хронический бронхит (ОШ: 3,88; 95% ДИ: 1,82–8,24; P = 0,000177), боли и «зажимы» в области шеи и плечевого пояса (ОШ: 2,2; 95% ДИ: 1,5–4,0; P = 0,001106), миопия (ОШ: 2,1; 95% ДИ: 1,44–4,56; P = 0,001181) и гиперхолестеринемия (ОШ: 3,11; 95% ДИ: 1,64–5,87; P = 0,000306), сопровождающаяся повышением уровней фермента ГГТ (P = 0,00618). Из этих факторов именно избыточный вес и гиперхолестеринемия являются модифицируемыми факторами риска, что указывает на необходимость внесения соответств-

ующих изменений в стиль жизни. В частности, грудное вскармливание детей в анамнезе является существенным протективным фактором против развития АГ (ОШ: 0,39; 95% ДИ: 0,22–0,71; P = 0,00309).

Во-вторых, среди нутриентных нарушений наиболее сильно с АГ было ассоциировано недостаточное потребление кальция (АГ — 617,0 ± 347,9 мг/сут., без АГ — 802,0 ± 475,7 мг/сут.; P = 0,00278), чему соответствовало снижение минеральной плотности ребер (P = 0,0599). Недостаточное потребление кальция, особенно на фоне дефицита магния, способствует нарушениям регуляции тонуса сосудов, и, как следствие, развиваются гипертонические или, наоборот, гипотонические состояния [29]. Таким образом, у пациенток с АГ в возрасте 30–45 лет следует провести анализ обеспеченности кальцием.

В-третьих, сниженное суточное потребление ряда микронутриентов было одновременно ассоциировано с АГ и повышенным риском артрита (ОШ: 2,2; 95% ДИ: 1,3–4,1; P = 0,00799) на фоне повышения уровней мочевой кислоты в крови (P = 0,0554). Эти коморбидные патологические состояния были ассоциированы со сниженным потреблением витамина А в форме ретинола (307 ± 255 мкг/сут., контроль — 376 ± 268 мкг/сут.; P = 0,01556), витамина С (60 ± 75 мг/сут., контроль — 81 ± 79 мг/сут.; P = 0,02115), фолатов в целом (319 ± 178 мкг/сут., контроль 368 ± 188 мкг/сут.; P = 0,0231) и фолиевой кислоты, в частности (134 ± 107 мкг/сут., контроль — 165 ± 139 мкг/сут.; P = 0,0435), а также витамина В<sub>2</sub> (P = 0,02519) и бета-каротина (P = 0,0262). Следовательно, повышение обеспеченности этими микронутриентами может являться важным шагом в профилактике и терапии АГ.

В-четвертых, наличие АГ у обследованных было также достоверно ассоциировано с нарушениями функции щитовидной железы (ЩЖ, пониженные уровни тиреоглобулина; P = 0,03449) и кроветворения (снижен протопорфирин эритроцитов; P = 0,03524). Таким образом, у пациенток с АГ должно быть проверено состояние ЩЖ и проведены соответствующие анализы крови (табл. 8).

Сниженные уровни суточного потребления витаминов А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, С, К, β-каротина, макроэлементов Са, Р и микроэлементов Fe, Zn, Se были ассоциированы с наличием тромбоза вен нижних конечностей (табл. 9) и резистентностью *S. aureus* к антибиотикам (табл. 10) у женщин 30–45 лет. Действительно, такие микронутриенты, как витамины А, В<sub>1</sub>, РР, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, С, К, β-каротин, ликопин и микроэлементы Fe, Zn, Se принципиально необходимы для поддержки иммунной системы, противодействию формированию избыточного хронического воспаления, снижения тромбофилии и др. [30]

Таким образом, сниженная обеспеченность женщин 30–45 лет микронутриентами ассоциирована со значительными негативными последствиями для женского здоровья. Установленные в настоящем исследовании ассоциации недостаточного потребления микронутриентов указывают на необходимость использования дотаций микронутриентов в составе ВМК. В проведенной ранее оценке фармакологического качества и данных о ценах ВМК по 127 регионам России были сформулированы категории препаратов и проведен анализ имеющихся препаратов в осях «цена — фармакологическое качество».

**Таблица 9**  
Сниженные уровни суточного потребления различных микронутриентов ассоциированы с наличием тромбоза вен нижних конечностей у женщин 30–45 лет

Микронутриент	M ± m	P
Ретинол, мкг/сут.	1: 293,8 ± 242,0 2: 372,0 ± 285,3	0,057990
Бета-каротин, мкг/сут.	1: 802 ± 1108 2: 2134 ± 2888	0,002056
Витамин В <sub>1</sub> , мг/сут.	1: 1,257 ± 0,792 2: 1,428 ± 0,630	0,005280
Витамин В <sub>2</sub> , мг/сут.	1: 1,650 ± 0,901 2: 2,042 ± 0,985	0,007870
Витамин РР, мг/сут.	1: 15,77 ± 9,13 2: 19,76 ± 8,02	0,000156
Витамин В <sub>6</sub> , мг/сут.	1: 1,287 ± 0,863 2: 1,643 ± 0,773	0,009190
Фолаты, мкг/сут.	1: 319,0 ± 208,4 2: 373,9 ± 191,2	0,012310
Фолиевая кислота, мкг/сут.	1: 135,1 ± 133,2 2: 168,8 ± 147,2	0,059700
Витамин В <sub>12</sub> , мкг/сут.	1: 3,188 ± 3,270 2: 4,360 ± 3,016	0,000516
Витамин С, мг/сут.	1: 65,8 ± 100,1 2: 79,6 ± 74,8	0,011780
Витамин К, мкг/сут.	1: 61,1 ± 81,8 2: 109,4 ± 163,4	0,043270
Кальций, мг/сут.	1: 601,9 ± 376,0 2: 795, ± 464,5	0,026180
Фосфор, мг/сут.	1: 1009 ± 458 2: 1219,0 ± 478,5	0,030860
Железо, мг/сут.	1: 12,27 ± 7,69 2: 13,46 ± 6,13	0,068400
Цинк, мг/сут.	1: 8,188 ± 5,260 2: 10,74 ± 5,76	0,026750
Селен, мкг/сут.	1: 70,10 ± 34,65 2: 95,80 ± 40,19	0,000198

Примечание: тромбоз вен нижних конечностей (1 — да, 2 — нет). M ± m — значение среднего и стандартное отклонение в подгруппах обследованных; P — статистическая значимость (t-тест).

В результате проведения анализа были выделены ВМК, наиболее приемлемые для интенсивных кратковременных курсов витаминотерапии в ходе реконвалесценции, при повышенных нагрузках и др. [31] Преодоление микронутриентного дефицита проводится в два этапа. На первом этапе требуется прием ВМК, которые позволяют быстро компенсировать возникший в организме дефицит витаминов и минералов («Супрадин» и др.). Такие ВМК содержат повышенные дозы витаминов и предполагают прием интенсивным курсом в течение месяца. После окончания интенсивного курса компенсации дефицита витаминов необходим переход на ВМК, предоставляющий установленные физиологические дозы витаминов в количестве от 30 до 100 % суточной потребности [1, 32, 33].

### Заключение

Организм женщины на возрастном рубеже в 30 лет начинает функционировать в условиях снижения адаптационных резервов. Во-первых, после 30 лет уже начинается постепенное снижение выработки репродуктивных гормонов. Во-вторых, повышается нагрузка на детоксикационные системы организма. В-третьих, начинает формироваться

**Таблица 10**  
Сниженные уровни суточного потребления различных микронутриентов ассоциированы с наличием у женщин 30–45 лет резистентности *S. aureus* к ципрофлоксацину

Микронутриент	M ± m	P
Ретинол, мкг/сут.	2 — 420,5 ± 239,7 1 — 59,46 ± 32,96	0,000151
Бета-каротин, мкг/сут.	2 — 635,8 ± 640, 1 — 18,96 ± 7,79	0,000031
Ликопин, мкг/сут.	2 — 5107 ± 6967 1 — 0,0 ± 0,0	0,004877
Витамин В <sub>1</sub> , мг/сут.	2 — 1,645 ± 0,911 1 — 0,6680 ± 0,3337	0,063890
Витамин РР, мг/сут.	2 — 17,97 ± 7,55 1 — 8,049 ± 3,860	0,021760
Витамин В <sub>6</sub> , мг/сут.	2 — 1,4470 ± 0,7328 1 — 0,294 ± 0,125	0,000245
Фолаты, мкг/сут.	2 — 297,0 ± 102,3 1 — 93,60 ± 39,58	0,000271
Фолиевая кислота, мкг/сут.	2 — 127,2 ± 52,98 1 — 56,69 ± 31,44	0,027770
Фолат-экв., мкг/сут.	2 — 387,0 ± 129,8 1 — 133,20 ± 62,28	0,001027
Витамин В <sub>12</sub> , мкг/сут.	2 — 4,570 ± 2,817 1 — 0,5530 ± 0,2987	0,000863
Витамин С, мг/сут.	2 — 44,16 ± 32,90 1 — 0,1999 ± 0,0816	5,4 × 10 — 8
Витамин К, мкг/сут.	2 — 47,1 ± 29,6 1 — 9,920 ± 4,887	0,000727
Фосфор, мг/сут.	2 — 1262 ± 503 1 — 637,0 ± 368,5	0,065900
Железо, мг/сут.	2 — 10,540 ± 4,016 1 — 5,067 ± 2,292	0,024440
Цинк, мг/сут.	2 — 8,310 ± 3,554 1 — 3,214 ± 1,446	0,003454
Селен, мкг/сут.	2 — 104,20 ± 51,99 1 — 41,00 ± 18,45	0,026680

Примечание: 1 — да, 2 — нет.

хроническое субклиническое воспаление (зачастую асептическое). При этом женщина, как правило, испытывает высокие нагрузки на работе и дома (в настоящем исследовании 81 % обследованных женщин 30–45 лет предъявляли жалобы на повышенную усталость к концу рабочего дня).

Снижение адаптационных резервов в этом возрасте усугубляется недостаточной обеспеченностью различными микронутриентами. Например, в настоящем исследовании более низкие уровни фолатов в сыворотке крови были ассоциированы с резистентностью *S. aureus* к антибиотикам (P = 0,00342), наличием у обследованных дерматита или экземы (P = 0,00803), бронхита или пневмонии (P = 0,02276). Проведенный нами кластерный анализ показал, что сниженная обеспеченность женщин 30–45 лет витаминами А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, С, К, β-каротином, кальцием, железом, цинком и селеном достоверно ассоциирована с такими патологическими состояниями, как артериальная гипертензия (P = 0,0321), артрит (P = 0,0508), тромбоз вен нижних конечностей (P = 0,0243), бронхит (пневмония) (P = 0,0395), астма (P = 0,0473), миопия (P = 0,0329) и повышенная утомляемость на работе (P = 0,0261). И наоборот, в подгруппах женщин, не имеющих этих патологий,

обеспеченность микронутриентами была достоверно выше и в некоторых случаях приближалась к физиологическим нормам суточного потребления микронутриентов.

Персонализированное назначение ВМК должно учитывать индивидуальные параметры микронутриентной обеспеченности пациентки. Результаты настоящего исследования предоставляют основу для разработки верифицированных балльных шкал, направленных на аккуратное прогнозирование наличия микронутриентных дефицитов у женщин репродуктивного возраста. Дальнейший анализ полученных данных позволит обосновать суточные дозировки микронутриентов, которые необходимы для эффективной профилактики рассмотренных патологий. Важным направлением дальнейших исследований является изучение влияния приема микронутриентов в составе ВМК на усиление элиминации различных экзотоксиантов (ионы тяжелых металлов, пестициды, фталаты и другие органические и неорганические токсины).

#### Список литературы

1. Коденцова В. М. Витамины. МИА, М., 2015, 408 с.
2. Воронцов И. М. Питание женщины и будущий ребенок. Мир медицины, 1998; 1-2: 31-4.
3. Громова О. А., Лиманова О. А., Гоголева И. В., Гришина Т. Р., Громов А. Н., Егорова Е. Ю., Калачева А. Г., Прозорова Н. В., Торшин И. Ю., Сардарян И. С., Семенов В. А., Юдина Н. В. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18-45 лет методами интеллектуального анализа данных. Эффективная фармакотерапия. 2014. № 23. С. 10-23.
4. Громова О. А., Торшин И. Ю., Калачева А. Г., Курамшина Д. Б. Молекулярно-биологические основы нейропротекторных эффектов магния. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 12. С. 90-101.
5. Серов В. Н., Торшин И. Ю., Громова О. А. Потриместровый подход к назначению витаминно-минеральных комплексов на основе систематического анализа биологической значимости витаминов и микроэлементов в системе мать — плацента — плод. Гинекология. 2010. Т. 12. № 6. С. 24-34.
6. Громова О. А., Торшин И. Ю., Тетрашвили Н. К., Лисицына Е. Ю. Систематический анализ взаимосвязи дефицита витаминов и врожденных пороков развития. Consilium Medicum. 2012. Т. 14. № 6. С. 34-40.
7. Громова О. А., Торшин И. Ю., Егорова Е. Ю. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и когнитивное развитие детей. Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. № 1. С. 66-72.
8. Торшин И. Ю., Лиманова О. А., Сардарян И. С., Громова О. А., Маявская С. И., Гришина Т. Р., Гаустян А. Н., Волков А. Ю., Калачева А. Г., Громов А. Н., Рудаков К. В. Обеспеченность витамином D детей и подростков 7-14 лет и взаимосвязь дефицита витамина D с нарушениями здоровья детей: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2015. Т. 94. № 2. С. 175-184.
9. Лиманова О. А., Торшин И. Ю., Сардарян И. С., Калачева А. Г., Nababpashev A., Karpuchin D., Kudrin A., Юдина Н. В., Егорова Е. Ю., Белинская А. Ю., Гришина Т. Р., Громов А. Н., Федотова Л. Э., Рудаков К. В., Громова О. А. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т. 13. № 2. С. 5-15.
10. Громова О. А., Гоголева И. В. Селен — впечатляющие итоги и перспективы применения. Трудный пациент. 2007. Т. 5. № 14. С. 25-30.
11. Громова О. А., Калачева А. Г., Торшин И. Ю., Гришина Т. Р., Семенов В. А. Диагностика дефицита магния. Концентрации магния в биосубстратах в норме и при различной патологии. Кардиология. 2014. Т. 54. № 10. С. 63-71.
12. О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Н. К. Тетрашвили, В. Н. Серов, В. М. Коденцова, С. И. Маявская, Е. В. Мозговая, Т. Р. Гришина, А. Н. Громов; А. Г. Калачева, Н. В. Керимкулова, О. А. Лиманова, О. Н. Грачева. Интеллектуальный анализ данных по течению и исходу беременности: роли различных витаминно-минеральных комплексов. Медицинский алфавит № 6/2018, том № 1. Современная гинекология. С. 10-23.
13. Громова О. А., Калачева А. Г., Торшин И. Ю., Рудаков К. В., Грустилова У. Е., Юдина Н. В., Егорова Е. Ю., Лиманова О. А., Федотова Л. Э., Грачева О. Н., Никифорова Н. В., Сатарина Т. Е., Гоголева И. В., Гришина Т. Р., Курамшина Д. Б., Новикова А. Б., Лисицына Е. Ю., Керимкулова Н. В., Владимирович И. С., Чекмарева М. Н. с соавт. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. Фарматека. 2013. № 6 (259). С. 116-129.
14. Керимкулова Н. В., Никифорова Н. В., Владимирович И. С., Торшин И. Ю., Громова О. А. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных. Земский врач. 2013. № 2 (19). С. 34-38.
15. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. part 2: density properties. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2016. Т. 26. № 3. С. 483-496.
16. Рудаков К. В., Торшин И. Ю. Анализ информативности мотивов на основе критерия разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. Информатика и ее применения. 2012. Т. 6. № 1. С. 79-90.
17. Torshin I. Y. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2010. Т. 20. № 3. С. 386-395.
18. Torshin I. Y. 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. Т. 21. № 4. С. 652-662.
19. Torshin I. Y., Rudakov K. V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. part 1: fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2014. Т. 24. № 1. С. 11-23.
20. Torshin I. Y., Rudakov K. V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 1: factorization approach. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2017. Т. 27. № 1. С. 16-28.
21. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2015. Т. 25. № 4. С. 577-587.
22. Torshin I. Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2013. Т. 23. № 2. С. 319-327.
23. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамины D. Смена парадигмы; под ред. Е. И. Гусева, И. Н. Захаровой. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 568 с.
24. Громова О. А., Торшин И. Ю., Захарова И. Н., Спиричев В. Б., Лиманова О. А., Боровик Т. Э., Язык Г. В. О дозировании витамина D у детей и подростков. Вопросы современной педиатрии. 2015. Т. 14. № 1. С. 38-47.
25. Спиричев В. Б., Громова О. А. Витамин D и его синергисты. Земский врач. 2012. № 2. С. 33-38.
26. Громова О. А., Торшин И. Ю., Фролова Д. Е., Лапочкина Н. П., Громов А. Н. Витамин D и эстрогензависимые опухоли. Гинекология. 2018. Т. 20. № 1. С. 23-30.
27. О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Д. Е. Фролова, А. Н. Громов, Н. П. Лапочкина. Противовирусные эффекты витамина D как фактор повышения сопротивляемости папилломавирусной инфекции и опухолевым заболеваниям шейки матки. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология № 1 (13), 2018.
28. Громова О. А., Торшин И. Ю., Учайкин В. Ф., Лиманова О. А. Роль витамина D в поддержании противотуберкулезного, антивирусного и общего противоифекционного иммунитета. Инфекционные болезни. 2014. Т. 12. № 4. С. 65-74.
29. Громова О. А., Торшин И. Ю. Магний и «болезни цивилизации». Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 800 с
30. Торшин И. Ю., Громова О. А. 25 мгновений молекулярной фармакологии. О развитии клинико-фармакологического мышления. РСЦ Ин-та микроэлементов ЮНЕСКО. [Иваново], А-Гриф, 2012.
31. Белинская А. Ю., Торшин И. Ю., Гришина Т. Р., Громова О. А. Сравнительное фармакоэкономическое исследование витаминно-минеральных комплексов для реабилитации в период повышенных потребностей в микронутриентах. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2015. Т. 8. № 3. С. 3-13.
32. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, 2008, Методические рекомендации 2.3.1.2432-08.
33. Стандарт медицинской помощи женщинам с нормальным течением беременности: приказ МЗ РФ № 662 от 14.09.06 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи женщинам с нормальным течением беременности». Рекомендуемые наборы продуктов для питания беременных женщин, кормящих матерей и детей до трех лет. Письмо Минздравсоцразвития РФ от 15.05.2006 N 15-3/691-04.

