

© Коллектив авторов, 2019

И.Ю. ТОРШИН^{1,2}, О.А. ГРОМОВА^{1,2}, Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ³, В.М. КОДЕНЦОВА⁴,
А.Н. ГАЛУСТЯН⁵, Н.А. КУРИЦЫНА⁵, Н.В. ЛАВРОВ⁵, Т.Р. ГРИШИНА⁶, О.А. ЛИМАНОВА⁶,
А.Г. КАЛАЧЕВА⁶, Л.Э. ФЕДОТОВА⁶, Н.П. ЛАПОЧКИНА⁶, Н.В. КЕРИМКУЛОВА⁶,
Е.В. МОЗГОВАЯ⁷, Н.И. ТАПИЛЬСКАЯ⁷, В.А. СЕМЕНОВ⁸, С.И. МАЛЯВСКАЯ⁹,
А.В. ЛЕБЕДЕВ⁹, Д.Е. ФРОЛОВА⁶, А.Н. РУБАШКИНА⁶, К.В. РУДАКОВ^{1,2}

МЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СООТНОШЕНИЙ КОМОРБИДНОСТИ МЕЖДУ НЕВЫНАШИВАНИЕМ, ЭНДОМЕТРИОЗОМ, НАРУШЕНИЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА И МИКРОНУТРИЕНТНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬЮ В СКРИНИНГЕ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

¹ФИЦ ИУ РАН, Институт фармакоинформатики, Москва, Россия

²Центр хранения и анализа больших данных, МГУ, Москва, Россия

³ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова МЗ РФ, Москва, Россия

⁴ФГБУН, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» г. Москва, Россия

⁵ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁶ФГБОУ ВО «ИвГМА» МЗ РФ, Иваново, Россия

⁷ФГБУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта, г. Санкт-Петербург, Россия

⁸ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Россия

⁹ФГБОУ ВО «СевГМУ» МЗ РФ, г. Архангельск, Россия

Цель исследования. Оценка взаимосвязей между обеспеченностью микронутриентами и привычным невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла в анамнезе.

Материалы и методы. Клинически однородная выборка женщин 18–35 лет ($n=623$, 3922 показателей) проанализирована метрическими методами анализа больших данных.

Результаты. Установлены комплексные взаимодействия между невынашиванием, анамнестическими, биохимическими показателями и недостаточным потреблением витаминов, макро- и микроэлементов, в том числе в составе витаминно-минеральных комплексов (ВМК). Для пациенток с невынашиванием установлено более низкое потребление витаминов D, A, E, витаминов группы B и фолатов, калия, магния, кальция, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и микроэлементов Fe, Zn, Cu, Mn и Se. Недостаточное потребление подтверждено результатами анализа микронутриентных маркеров в крови.

Заключение. Прием специальных ВМК женщинами репродуктивного возраста является важным ресурсом профилактики невынашивания, эндометриоза и нарушений менструального цикла.

Ключевые слова: невынашивание, микронутриенты, интеллектуальный анализ данных, анализ больших данных

Вклад авторов. Громова О.А.: организация исследования, написание текста статьи, аналитика; Торшин И.Ю.: разработка математических методов оценки, применение методов к массиву исследования, аналитика больших данных, написание текста статьи; Тетруашвили Н.К.: редактирование, сбор материала, написание фрагмента статьи; Коденцова В.М.: редактирование, написание фрагментов статьи; Галустян А.Н., Курицына Н.А., Лавров Н.В., Лиманова О.А., Калачева А.Г., Федотова Л.Э., Лапочкина Н.П., Семенов В.А., Лебедев А.В.: сбор материала; Керимкулова Н.В., Мозговая Е.В., Тапильская Н.И., Малявская С.И., Фролова Д.Е., Рубашкина А.Н.: сбор материала, написание фрагмента статьи; Рудаков К.В.: разработка математических методов оценки, аналитика больших данных, написание фрагмента статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 19-07-00356, 17-07-01419, 17-07-00935.

Для цитирования: Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К., Коденцова В.М., Галустян А.Н., Курицына Н.А., Лавров Н.В., Гришина Т.Р., Лиманова О.А., Калачева А.Г., Федотова Л.Э., Лапочкина Н.П., Керимкулова Н.В., Мозговая Е.В., Тапильская Н.И., Семенов В.А., Малявская С.И., Лебедев А.В., Фролова Д.Е., Рубашкина А.Н., Рудаков К.В. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста.

Акушерство и гинекология. 2019; 5:
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5>

I.YU. TORSHIN^{1,2}, O.A. GROMOVA^{1,2}, N.K. TETRUASHVILI³, V.M. KODENTSOVA⁴,
 A.N. GALUSTYAN⁵, N.A. KURITSYNA⁵, N.V. LAVROV⁵, T.R. GRISHINA⁶,
 O.A. LIMANOVA⁶, A.G. KALACHEVA⁶, L.E. FEDOTOVA⁶, N.P. LAPOCHKINA⁶,
 N.V. KERIMKULOVA⁶, E.V. MOZGOVAYA⁷, N.I. TAPILSKAYA⁷, V.A. SEMENOV⁸,
 S.I. MALYAVSKAYA⁹, A.V. LEBEDEV⁹, D.E. FROLOVA⁶, A.N. RUBASHKINA⁶, K.V. RUDAKOV^{1,2}

METRIC ANALYSIS OF COMORBIDITY RATIOS BETWEEN MISCARRIAGE, ENDOMETRIOSIS, MENSTRUAL DISORDERS, AND MICRONUTRIENT PROVISION IN SCREENING REPRODUCTIVE-AGED WOMEN

¹Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center of Informatics and Management, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

²Big Data Storage and Analysis Center, Moscow State University, Moscow, Russia

³Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia

⁵Saint Petersburg State Pedagogical Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

⁶Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia

⁷D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, Saint Petersburg, Russia

⁸Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia

⁹Northern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Arkhangelsk, Russia

Objective. To evaluate relationships between micronutrient provision and a history of recurrent miscarriage, endometriosis, and menstrual disorders.

Subjects and methods. Metric methods for big data analysis were used to examine a clinically homogeneous sample of 623 women aged 18–35 years (3,922 indicators).

Results. The investigators revealed complex interactions were established between miscarriage, anamnestic and biochemical indicators, and inadequate intake of vitamins, macro- and micronutrients, including those as components of vitamin-mineral complexes (VMCs). lower intake of vitamins D, A, E, B-group, and folate, potassium, magnesium, calcium, omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) and the trace elements Fe, Zn, Cu, Mn, and Se was established for patients with miscarriage. Their inadequate intake was confirmed by blood micronutrient marker testing.

Conclusion. The intake of special VMCs among reproductive-aged women is an important resource for the prevention of miscarriage, endometriosis, and menstrual disorders.

Keywords: miscarriage, micronutrients, data mining, big data analysis.

Author contributions. Gromova O.A.: organization of the investigation; writing the text of the article, and analysis; Torshin I.Yu.: development of mathematical evaluation methods; application of the methods to the investigation array; big data analysis; writing the text of the article; Tetrushvili N.K.: editing; material collection; writing a fragment of the article; Kodentsova V.M.: editing; writing fragments of the article; Galustyan A.N., Kuritsyna N.A., Lavrov N.V., Limanova O.A., Kalacheva A.G., Fedotova L.E., Lapochkina N.P., Semenov V.A., and Lebedev A.V.: material collection; Kerimkulova N.V., Mozgovaya E.V., Tapilskaya N.I., Malyavskaya S.I., Frolova D.E., and Rubashkina A.N.: material collection; writing a fragment of the article; Rudakov K.V.: development of mathematical evaluation methods; big data analysis; writing a fragment of the article.
Financing. The investigation was supported by Russian Science Foundation Grants Nos. 19-07-00356, 17-07-01419, and 17-07-00935.

For citations: Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tetrushvili N.K., Kodentsova V.M., Galustyan A.N., Kuritsyna N.A., Lavrov N.V., Grishina T.R., Limanova O.A., Kalacheva A.G., Fedotova L.E., Lapochkina N.P., Kerimkulova N.V., Mozgovaya E.V., Tapilskaya N.I., Semenov V.A., Malyavskaya S.I., Lebedev A.V., Frolova D.E., Rubashkina A.N., Rudakov K.V. Metric analysis of comorbidity ratios between miscarriage, endometriosis, menstrual disorders, and micronutrient provision in screening reproductive-aged women. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2019; (5): (in Russian) <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5>.

Репродуктивное здоровье женщин неразрывно связано с соматическим здоровьем, состоянием гормонального фона, отсутствием хронических инфекционных заболеваний, вредных привычек и, конечно же, адекватным потреблением витаминов, макро- и микроэлементов. Восполнение всех имеющихся у женщины микронутриентных дефицитов посредством соответствующих дотаций витаминов и микроэлементов [1] способствует нормализации менструального

цикла, снижает риск эндометриоза, повышает вероятность зачатия и вынашивания ребенка, профилактирует врожденные пороки развития [2], а также программирует соматическое и нервно-психическое развитие детей на долгие годы [3]. Высокая распространенность сочетанных микронутриентных дефицитов у женщин репродуктивного возраста в России и за рубежом [4] делает необходимым применение специальных витаминно-минеральных комплексов (ВМК).

Материалы и методы

В настоящей работе представлены результаты интеллектуального анализа данных выборки женщин репродуктивного возраста 18–35 лет ($n=1127$), в том числе анализа микронутриентной обеспеченности и соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла. Результаты настоящей работы основаны на анализе ИМБД (База Данных Института Микроэлементов) – базы данных разносторонней медицинской информации для нескольких тысяч пациентов, обследованных в рамках исследовательских программ Российского сотрудничающего центра Института Микроэлементов (РСЦ ИМ), ЮНЕСКО.

Для анализа комплексных взаимодействий в сложных биомедицинских данных (несколько тысяч показателей для каждой участницы) были использованы современные методы интеллектуального анализа данных и, прежде всего, топологический [5] и метрический подходы [6–8]. Использование именно этих новейших методов связано с тем, что обычные повсеместно используемые статистические модели и стандартные алгоритмы понижения размерности не позволяют проводить исчерпывающий анализ взаимодействий показателей в больших массивах разнородных признаков описаний (тысячи биомедицинских параметров).

База данных. База данных ИМБД, разрабатываемая в РСЦ ИМ ЮНЕСКО, содержит медицинскую информацию для нескольких тысяч пациентов, обследованных за последние 18 лет в рамках различных исследовательских программ. Для каждого пациента в ИМБД представлены демографические параметры, род занятий, антропометрия, состояние сердечно-сосудистой системы (оцениваемое клинически, по ЭКГ и кардиоинтервалографии), оценка физической активности, употребление алкоголя и курение, клинический и биохимический анализы крови (в том числе глюкоза, инсулин, С-пептид, гликированный гемоглобин, витамины), уровни макро- и микроэлементов в крови и/или в волосах, медицинский анамнез (в том числе эндокринологический, дерматологический, урологический и др.), коморбидные диагнозы, оценки потребления различных витаминов, макро- и микроэлементов по опросникам и по дневникам диеты.

В ходе проведения настоящего исследования из ИМБД были выбраны данные для 1127 женщин 18–35 лет, проживавших в различных регионах России. Невынашивание (код МКБ-10 N96 Привычный выкидыш) определялось в соответствии с критерием ВОЗ (наличие в анамнезе подряд трех и более самопроизвольных прерываний беременности в сроках до 22 недель). Нарушения менструального цикла (N92 Обильные, частые и нерегулярные менструации) определялись как не связанное с наступлением беременности укорочение или удлинение нормальной длительности цикла, отмеченные у пациентки в течение последних 4 лет. Эндометриоз (код МКБ-10 N80) опреде-

лялся по клинической симптоматике, результатам кольпоскопии и был подтвержден гистологически.

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. Использовалась прикладная программа STATISTICA 10.0 и электронные таблицы Microsoft Excel. Помимо стандартных методов статистики, в ходе анализа данных исследования были использованы новые математические подходы для установления интервалов информативных значений численных показателей, нахождение метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования и построения метрических карт [6, 7]. Математическое описание использованного алгоритма анализа данных вынесено в приложение; математические детали использованных методов (в том числе сравнение с другими подходами и алгоритмами) приведены в нашем цикле работ по метрическому анализу данных [5–9]. Метод анализа метрических сгущений отличается высокой чувствительностью [6, 7] и позволяет детектировать кластеры (сгущения точек), даже если различия в плотности точек не превышают нескольких процентов.

Результаты исследования

В изучаемой выборке женщин репродуктивного возраста ($n=1127$) из базы данных ИМБД описание данных каждой из участниц представлено вектором значений 3922 показателей. Поскольку анализ клинически неоднородных выборок зачастую приводит к недостоверным результатам, мы провели метрический анализ расстояний между 3922-мерными векторами, описывающими анамнез пациенток. В результате был выделен кластер, формирующий клинически однородную подвыборку участниц ($n=623$). Все дальнейшие анализы были проведены именно для этой подвыборки участниц исследования.

В рамках выделенной однородной подвыборки участниц был проведен анализ коморбидных взаимодействий у пациенток с невынашиванием ($n=51$), нарушениями менструальной функции ($n=173$) и эндометриозом ($n=44$) в анамнезе, группы женщин без патологии ($n=455$, рис. 1). Наиболее часто встречались несмешанные формы трех патологий: только нарушения менструации (23,6%, $n=135$), только невынашивание (5,77%, $n=33$) или только эндометриоз (3,50%, $n=20$). Несмотря на то что для эндометриоза характерны нарушения менструальной функции, сочетание эндометриоза с нарушениями цикла наблюдалось у половины пациенток

с эндометриозом (3,50% всей клинически однородной выборки, $n=20$). Сочетание невынашивания и нарушений менструации отмечено у одной трети всех пациенток с невынашиванием (2,80% всей выборки, $n=16$). Сочетание невынашивания и эндометриоза или всех трех патологий наблюдалось всего у 0,7% всех обследованных ($n=4$).

Сравнение подгруппы пациенток с невынашиванием и подгруппы пациенток, не страдающих ни одной из трех рассматриваемых патологий (60,14%, $n=344$), позволило установить достоверные отличия для 203 из 3922 проанализированных показателей, среди которых были результаты общего и биохимического анализа крови, признаки анемии, распространенность деструктивных привычек, анамнестические данные (табл. 1), а также разнообразные показатели микронутриентной обеспеченности (см. далее).

Анализ клинико-лабораторных показателей показал, что пациентки с невынашиванием характеризовались не только сниженными уровнями фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) ($P=0,000006$) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) ($P=0,000166$) при условии забора крови в первую неделю цикла (референсные значения ФСГ 3,5–12,5 мМЕ/мл, ЛГ 2,4–12,6 мМЕ/мл), но и форменных элементов крови (лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, эритроцитов, все $P<0,0001$), гемоглобина ($P=0,000002$), альбумина ($P=0,000002$).

В ходе анализа роли микронутриентов в формировании невынашивания были подтверждены известные факторы, ассоциированные с повышенным риском невынашивания: нарушения менструации ($P=0,0015$), более ранний возраст начала половой жизни ($P=0,00163$), более ранний возраст формирования патологии печени ($P=0,0016$), употребление алкоголя ($P=0,003$) и других психоактивных веществ ($P=0,0037$), более ранний возраст начала курения ($P=0,051$), анемия ($P=0,005$), приливы ($P=0,033$) и эндометриоз ($P=0,05$).

В целом детальное описание каждого из 203 установленных различий между подгруппами женщин (с невынашиванием и без невынашивания) не представляется возможным: ведь 203 показателям соответствует $203 \times 202 / 2 = 20\,503$ парных взаимодействий. Поэтому для адекватного проведения анализа всего массива этих парных взаимодействий был использован метод метрических сгущений и метрических карт.

Метрическая карта исследования представляет собой наглядную диаграмму, на которой каждый из исследованных показателей состояния пациентки представлен точкой на плоскости. Расстояние между каждой парой точек соответствует степени взаимодействия между соответствующими показателями: чем ближе точки, тем сильнее взаимодействуют показатели. Кластеры (сгущения) отражают степень взаимосвязанности между группами показателей. В результате анализа метрических сгущений [6, 7] был выделен единственный кластер коморбидных соотношений невынашивания, включающий два подкластера показателей нутриентной обеспеченности, указывающих на наличие определенных нутриентных дефицитов у пациенток с невынашиванием (рис. 2).

Анализ метрической карты исследования существенно расширяет результаты оценки коморбидных взаимодействий между невынашиванием, нарушениями менструации и эндометриозом и комплексом показателей микронутриентной обеспеченности (табл. 2).

Совместный анализ опросников диеты и оценки поступления витаминов и микроэлементов в ВМК дает более объективную информацию о микронутриентной обеспеченности женщин репродуктивного возраста, чем использование только опросников диеты. Например, диетарное потребление меди было крайне низким у женщин с невынашиванием ($0,07 \pm 0,06$ мг/сут при норме 1,1 мг/сут, группа сравнения: $0,18 \pm 0,07$ мг/сут, $P=0,0452$). В то же

Рис. 1. Частоты коморбидных сочетаний невынашивания, нарушений менструального цикла и эндометриоза в исследуемой выборке пациенток 18–35 лет ($n=623$). А) Кумулятивная кривая. Б) Диаграмма процентных соотношений

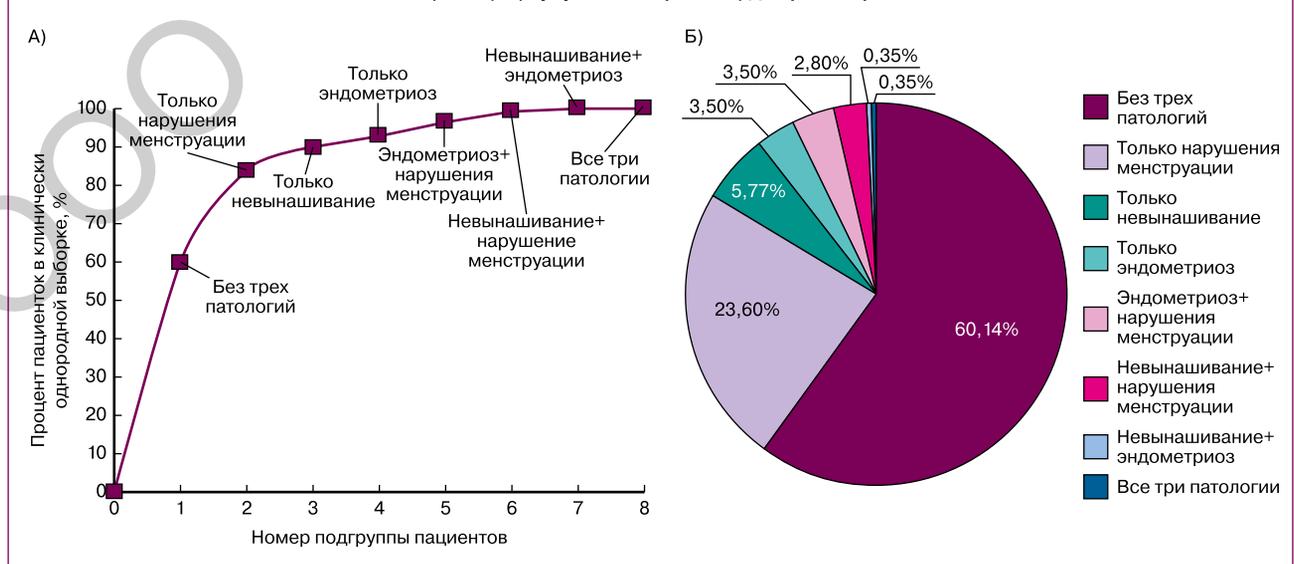


Таблица 1. Отдельные клинико-лабораторные показатели, значения которых достоверно отличались между группой женщин 18–35 лет с привычным невынашиванием ($n=51$), и группа сравнения женщин без невынашивания, эндометриоза или нарушений цикла ($n=344$). Для каждого показателя приведено среднее значение (в случае числовых показателей) или процент встречаемости соответствующего признака (в случае категориальных показателей). m — стандартное отклонение для числовых показателей; P — достоверность различий.

Показатель	Невынашивание	m	Группа сравнения	m	P
Форменные элементы крови					
Эритроциты, млн кл./мкл	3,95	0,64	4,29	0,39	0,000102
Лимфоциты, млн кл./мкл	1,83	0,55	2,16	0,61	10–11
Моноциты	0,47	0,12	0,58	0,19	0,000056
Моноциты, %	5,51	0,93	7,10	1,63	2,69E-10
Лимфоциты, %	23,38	9,66	27,29	9,81	0,00652
Базофилы, %	0,35	0,19	0,53	0,32	0,000035
Эозинофилы, %	2,02	1,25	2,36	1,87	0,000052
Гематокрит, %	35,00	4,90	38,19	3,37	0,000012
Анемия					
Средний размер тромбоцитов (MPV), фл.	7,98	0,72	8,36	0,84	1,27E-11
Fe, мкМ	9,14	3,29	13,84	7,38	0,000003
Гемоглобин, г/л	117,2	18,7	130,2	12,2	0,000002
Диагноз «анемия», %	17	-	7	-	0,00598
Ферритин, нг/мл	31,49	38,29	38,37	44,20	0,001121
Биохимический анализ крови					
Общий белок, г/дл	6,89	0,62	7,18	0,53	3,33E-16
Общий билирубин, мкмоль/л	7,79	2,27	10,34	3,32	4,75E-07
Альбумин, г/дл	3,56	0,48	3,96	0,48	0,000002
ЛГ, мЕ/мл	4,16	5,76	7,23	10,25	0,000166
ФСГ, МЕ/л	3,61	3,06	5,95	5,36	0,000006
Инсулин, мкЕ/мл	9,44	5,08	13,20	16,69	0,000065
Деструктивные привычки					
Число курильщиков дома, чел.	1,50	0,50	1,13	0,33	0,0464
Возраст начала курения, лет	15,86	3,74	16,45	5,87	0,0515
Психоактивные в-ва в анамнезе, %	35	-	16	-	0,0038
Алкоголь, ежедневно, %	17	-	6	-	0,0034
Алкоголь, ежемесячно, %	75	-	53	-	0,0521
Акушерско-гинекологический анамнез					
Нарушения менструации, %	79	-	56	-	0,0015
Начало половой жизни, лет	16,94	3,14	17,49	3,39	0,0016
Число беременностей	5,08	1,93	2,62	1,22	0,0078
Приливы, %	8,8	-	5,3	-	0,0339
Эндометриоз, %	3,5	-	0	-	0,050
Другие анамнестические данные					
Впервые астма, возраст, лет	10,01	6,74	16,28	11,42	0,00002
Подтекание мочи, %	13	-	3	-	0,00067
Патология печени, возраст, лет	20,02	0,99	28,75	6,36	0,00160
Боли в икроножных мышцах, %	41	-	16	-	0,00331
Велосипед >1 раз/мес, %	8	-	25	-	0,01716
Одышка, %	10	-	1,4	-	0,01795
Боли в пояснице, %	62	-	44	-	0,01799
ДАД, мм рт. ст.	57,5	30,8	63,7	13,9	0,01922
Хронический бронхит, %	12	-	3	-	0,02589

время потребление меди в составе ВМК, хотя и не достигало нижней границы нормы суточной потребности, было гораздо выше ($0,62 \pm 0,060$ мг/сут, группа сравнения: $0,73 \pm 0,071$ мг/сут, $P=0,04044$). Суммарное потребление меди (диета+ВМК) было достоверно ниже у пациенток с невынашиванием ($0,69 \pm 0,062$ мг/сут, группа сравнения: $0,91 \pm 0,069$ мг/сут, $P=0,0527$).

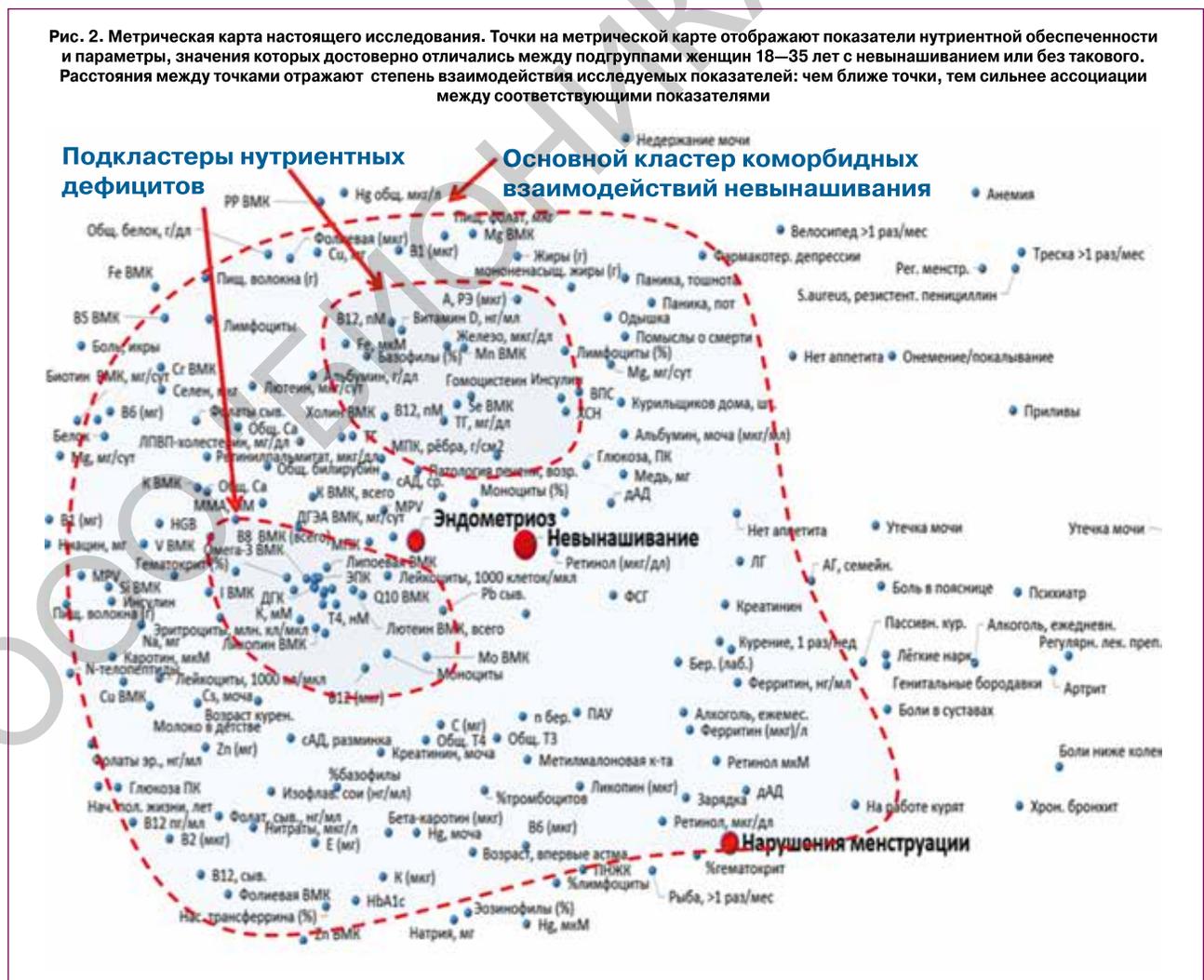
Дефицит меди у женщин репродуктивного возраста ассоциирован с дисплазией соединительной ткани и многочисленными осложнениями беременности. И наоборот, более высокое содержание меди в плаценте способствует снижению риску патологических состояний плаценты, таких, как фибриноидный некроз ($p=0,00005$), аномалии сосудов плаценты и пуповины ($p=0,001$), преждевременная отслойка плаценты ($p=0,04$), гиперплазия и гипоплазия плаценты ($p<0,05$) [10].

Проведенный анализ метрической карты (рис. 2) показал, что эндометриоз был достоверно ассоциирован со сниженными уровнями лейкоцитов ($P=0,00916$), тиреоидных гормонов Т4 ($P=1,61E-08$), Т3 ($P=0,000065$), пониженной минеральной плотностью кости ($P=1,76E-08$) и сниженным объемом тромбоцитов ($P=0,000001$, что является одним из признаков анемии). У пациен-

ток достоверно чаще наблюдались онемение/покалывание конечностей ($P=0,00235$), боли в икрах ($P=6,37E-07$), артрит ($P=0,03908$), отсутствие аппетита ($P=0,01853$) и более частые приступы паники ($P=0,01399$). Для пациенток с эндометриозом были характерны: (1) регулярный прием лекарственных препаратов ($P=0,02007$), в том числе для фармакотерапии депрессии ($P=0,000003$); (2) наличие папилломавирусной инфекции ($P=0,00592$) и (3) регулярное курение ($P=0,01414$).

Несмотря на очевидные различия в клинической характеристике подгруппы пациенток с невынашиванием и подгруппы пациенток с эндометриозом, профили микронутриентной недостаточности в обеих подгруппах были достаточно схожи. Так, у пациенток с эндометриозом отмечены сниженные уровни фолатов ($12,76 \pm 8,1$ нг/мл, $P=0,002944$), ретинола ($0,28 \pm 0,23$ мкг/мл, $P=0,000064$), витамина В₁₂ (273 ± 100 пмоль/л, $P=0,01918$) и калия ($3,6 \pm 0,3$ ммоль/л, $P=0,000071$) в сыворотке крови и более низкие уровни фолатов в эритроцитах (274 ± 106 нг/мл, $P=1,99E-09$). При сопоставлении с группой сравнения пациентки с эндометриозом потребляли достоверно меньше витаминов С (71 ± 65 мг/сут, группа сравнения: $89,4 \pm 79$ мг/сут, $P=0,000173$), В₁ ($1,3 \pm 0,74$ мг/сут, группа сравнения: $1,49 \pm 0,76$ мг/сут, $P=0,000148$), В₂ ($0,1 \pm 0,08$ мг/сут,

Рис. 2. Метрическая карта настоящего исследования. Точки на метрической карте отображают показатели нутриентной обеспеченности и параметры, значения которых достоверно отличались между подгруппами женщин 18–35 лет с невынашиванием или без такового. Расстояния между точками отражают степень взаимодействия исследуемых показателей: чем ближе точки, тем сильнее ассоциации между соответствующими показателями



группа сравнения: $0,14 \pm 0,11$ мг/сут, $P=0,000159$), РР ($0,72 \pm 0,65$ мг/сут, группа сравнения: $0,94 \pm 0,00516$), В₉ (170 ± 112 мкг/сут, группа сравнения: 193 ± 111 мкг/сут, $P=0,000296$), В₁₂ ($0,18 \pm 0,11$ мкг/сут, группа сравнения: $0,31 \pm 0,22$ мкг/сут, $P=0,000049$), а также магния (126 ± 108 мг/сут, группа сравнения: 150 ± 111 мг/сут, $P=0,000078$) и микроэлемента Zn ($0,41 \pm 0,33$ мг/сут, группа сравнения: $0,62 \pm 0,54$ мг/сут, $P=0,000017$) с пищей. Несмотря на употребление ВМК, у пациенток с эндометриозом установлено недостаточное потребление микроэлементов Fe ($10,1 \pm 7,9$ мг/сут, группа сравнения: $21,8 \pm 19,2$ мг/сут, $P=2,40E-10$) и Zn ($6,7 \pm 5,6$ мг/сут, группа сравнения: $10,9 \pm 8,4$ мг/сут, $P=4,06E-08$) из ВМК.

Нарушения менструального цикла в анамнезе достоверно ассоциированы с наличием эндометриоза и невынашивания. Для пациенток с нарушениями менструального цикла были характерны сниженные уровни ретинола в крови ($0,31 \pm 0,19$ мкг/мл, $P=1,1E-11$), недостаточное потребление витамина А, калия ($1,7 \pm 1,5$ г/сут, группа сравнения: $3,7 \pm 2,3$ г/сут, $P=0,001$), магния (129 ± 115 мг/сут, группа сравнения: 150 ± 111 мг/сут, $P=0,001$), микроэлементов Mn ($0,58 \pm 0,39$ мг/сут, группа сравнения: $0,92 \pm 0,79$ мг/сут, $P=0,00008$), Mo (12 ± 9 мкг/сут, группа сравнения: 24 ± 19 мкг/сут, $P=0,00007$) и Se (9 ± 7 мкг/сут, группа сравнения: 15 ± 14 мкг/сут, $P=0,0012$) из ВМК. В отличие от участниц из подгрупп с невынашиванием или с эндометриозом, для женщин с нарушениями менструального цикла в анамнезе было установлено недостаточное потребление хрома (18 ± 15 мкг/сут, группа сравнения: 39 ± 32 мкг/сут, $P=0,00004$) и йода из ВМК (29 ± 22 мкг/сут, группа сравнения: 42 ± 36 мкг/сут, $P=0,0011$).

В целом, с учетом потребления микронутриентов с пищей и в составе ВМК, в исследованной выборке женщин 18–35 лет ($n=623$) установлено преобладание многочисленных микронутриентных дефицитов (рис. 3). Среди изученных микронутриентов наибольшая обеспеченность была установлена для витамина Е ($461/623$, т.е. 74% обследованных) и для витамина С ($394/623$, т.е. 63,2% обследованных). Остальными исследованными микронутриентами (витамины А, В₁, В₂, РР, В₅, В₆, фолаты, В₁₂; микроэлементы Fe, Zn, Cu, Se, Mn, I, Cr, Mo) было обеспечено всего лишь от 30% до 50% обследованных, причем, как показано на рис. 3, в зависимости от подгруппы. Например, среди пациенток с невынашиванием достоверно чаще встречалась недостаточная обеспеченность витаминами РР, В₅ и микроэлементами Cu, Se, Mn. Среди пациенток с эндометриозом – достоверная недостаточная обеспеченность фолатами, Fe, Zn, а среди пациенток с нарушениями менструального цикла – недостаточная обеспеченность витамином А и микроэлементами Se, Mn, Mo (рис. 3).

Обсуждение результатов

Метрический анализ данных настоящего скринингового исследования указал на обширный ком-

плекс взаимосвязей между невынашиванием, нарушениями менструации и эндометриозом и показателями нутриентной обеспеченности. Результаты анализа позволяют утверждать, что информация о нутриентном статусе обследуемых, устанавливаемая только на основании опросников диеты, не всегда позволяет установить факт недостаточной (или достаточной) обеспеченности конкретной пациентки микронутриентами. Действительно, биодоступность микронутриентов зависит от кислотности желудочного сока, состояния печени, характеристик желчи, микробиоты, скорости кишечного транзита. Внешние факторы, такие, как переохлаждение, прием алкоголя, жирной пищи и другие резко снижают биодоступность различных микронутриентов. Поэтому с практической точки зрения для оценки микронутриентной обеспеченности важно использовать не только дневники диеты, но и определение концентраций микронутриентов в крови и, конечно же, оценки потребления микронутриентов в составе ВМК.

Например, по данным опросников диеты, у пациенток с невынашиванием потребление витамина А составило приблизительно 790 мкг рет. экв./сут, что достоверно не отличалось от оценки потребления в группе сравнения (833 мкг/сут). В то же время уровни ретинола в крови у пациенток с невынашиванием были достоверно ниже ($0,39 \pm 0,12$ мкг/мл при норме $0,33–0,78$ мкг/мл, табл. 2), чем в группе сравнения ($0,49 \pm 0,16$ мкг/мл, $P=1,2E-8$). Данному различию в обеспеченности витамином А соответствовало достоверно более частое ежедневное ($P=0,0034$) и ежемесячное ($P=0,0521$) употребление алкоголя в группе пациенток с невынашиванием в анамнезе (табл. 1, рис. 2).

Оценки потребления микронутриентов в составе ВМК также существенно дополняют картину микронутриентной обеспеченности женщин репродуктивного возраста. Например, в соответствии с данными опросников диеты, у пациенток с невынашиванием отмечено достоверно сниженное (по сравнению с группой сравнения) потребление витаминов В₁, В₂, РР, фолатов, а также Zn и Cu. В то же время оценки потребления микронутриентов в составе ВМК были достоверно более низкими для витаминов РР, В₅, В₈ и микроэлементов Mg, Cu, Mn, Se – существенно отличного списка микронутриентов.

Также подчеркнем, что недостаточная обеспеченность исследованными микронутриентами была характерна и для группы сравнения женщин 18–35 лет без невынашивания, без эндометриоза и без нарушений цикла ($n=344$). Обеспеченность каждым из микронутриентов была, конечно же, выше для участниц в группе сравнения (см. рис. 3, в среднем по всем микронутриентам – 45,9% участниц), чем в остальных группах: невынашивание – 35,7%, эндометриоз – 38,4%, нарушения менструального цикла – 40,6%. Тем не менее столь высокая распространенность недостаточной обеспеченности микронутриентами в группе сравнения соответствует повышенному риску соматической патологии, в том числе артериальной гипертонии,

Таблица 2. Достоверные отличия в значениях показателей нутриентной обеспеченности женщин 18–35 лет с привычным невынашиванием (n=51) и группой сравнения (женщины без невынашивания, эндометриоза или нарушений цикла, n=344). m – стандартное отклонение для числовых показателей; P – достоверность различий.

Показатель	Невынашивание	m	Группа сравнения	m	P
Биохимические показатели, сыв. крови					
Ретинол, мкг/мл	0,39	0,12	0,49	0,16	1,23E-08
Фолаты, нМ	25,40	8,84	31,80	15,49	0,001328
V ₁₂ , пг/мл	436	168	507	464	0,00722
Витамин D, нг/мл	18,72	6,31	23,60	9,45	0,000272
Са, ммоль/л	2,19	0,09	2,28	0,11	1,61E-07
Fe, мкМ	9,14	3,29	13,84	7,38	0,000003
Диетарное потребление (по опроснику)					
Пищ. волокна, г/сут	0,71	1,42	0,88	0,51	0,01261
Молоко до 10 лет, р/нед	2,0	0,8	2,8	0,9	0,02459
V ₁ , мг/сут	0,06	0,09	0,08	0,08	0,000468
V ₂ , мкг/сут	0,12	0,16	0,14	0,13	0,0173
PP, мг/сут	0,52	1,16	1,01	1,0	1,96E-07
Вит. К, мкг/сут	1,87	5,05	3,51	3,18	0,001193
Фолаты, мкг/сут	181,60	140,10	209,60	199,90	0,004566
Zn, мг/сут	0,51	1,06	0,60	0,57	0,04427
Cu, мг/сут	0,07	0,06	0,18	0,07	0,0452
Потребление из ВМК					
PP ВМК, мг/сут	13,52	14,60	20,92	19,18	0,0121
V ₅ ВМК, мг/сут	2,83	1,72	5,85	5,51	0,00535
V ₈ ВМК, мг/сут	1	5	21,6	19,5	0,00988
Mg ВМК, мг/сут	38,0	32,6	50,2	43,3	0,0383
Cu ВМК, мг/сут	0,62	0,60	0,73	0,71	0,04044
Mn ВМК, мг/сут	0,62	0,59	0,76	0,77	0,0608
Se ВМК, мкг/сут	6	5	15	14	0,000191

Рис. 3. Обеспеченность исследованными микронутриентами в различных группах обследованных пациенток репродуктивного возраста. НМЦ, нарушения менструального цикла, эндометриоз, группа сравнения

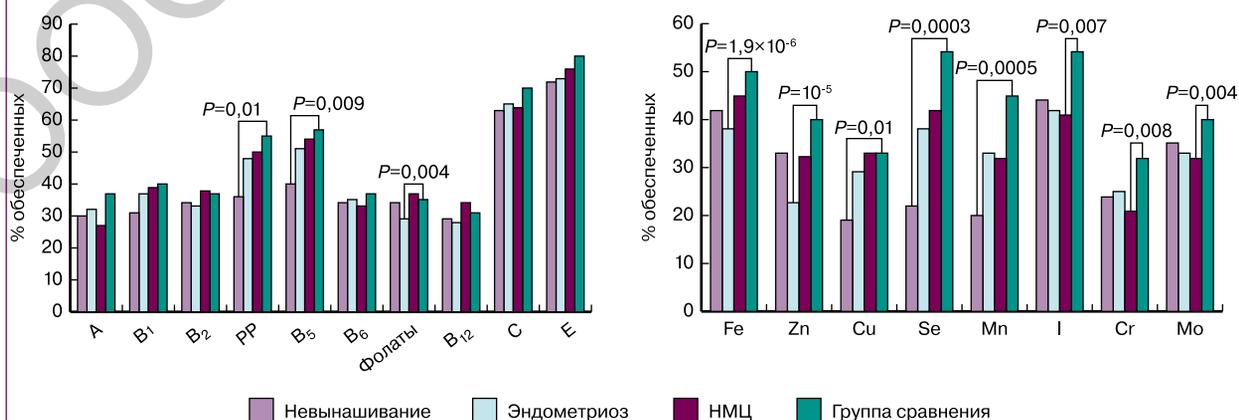


Таблица 3. Примеры состава ВМК для нутрициальной поддержки беременности (количество в мг, мкг, МЕ/процент от рекомендуемой суточной нормы потребления; норма микроэлемента приведена в 1 столбце).

Название комплекса (* – лекарственный препарат, ** – БАД)	Мать и дитя, Ренессанс**	Витрум пренатал плюс*	Элевит пронаталь*	Доппельгерц „V.I.P.“ для беременных и кормящих**	Прегнакеа**	Фемибийон Наталкеа 1**	Фемибийон Наталкеа 2**	Витажиналь**	Даморе**
Компоненты состава/страна производитель	Россия	Япония	Германия	Германия	Великобритания	Австрия	Австрия	Франция	Италия
Минеральные вещества									
Кальций (1300 мг)	250 мг/19	200 мг/15	125 мг/10	100 мг/8					
Железо (33 мг)	60 мг/182	32 мг/97	60 мг/182	7,5 мг/23	20 мг/61				
Магний (450 мг)	25 мг/6	-	100 мг/22	45 мг/10	150 мг/33				
Цинк (12 мг)	25 мг/167	18 мг/120	7,5 мг/50	5 мг/33	15 мг/100				
Марганец (2,2 мг)	5 мг/227	3,3 мг/150	1 мг/45	-	-				
Медь (1,1 мг)	2 мг/182	2 мг/182	1 мг/91	-	1 мг				
Йод (220 мкг)	150 мкг/68	150 мкг/68	150 мкг/68	50 мкг/23	140 мкг/64		150 мкг/68	50 мкг/23	
Хром (50 мкг)	25 мкг/50	25 мкг/50	25 мкг/50						
Селен (65 мкг)	25 мкг/38	25 мкг/38	25 мкг/38						
Молибден (70 мкг)	25 мкг/36	-	-	-	-				
Фосфор (1000 мг)	-	-	125 мг/13						
Витамины									
А (1000 мкг рет. экв.) (74–125 мкг)	-	75 мкг/100	3600 МЕ = 148 мг/111	167 мкг/133					
Бета-каротин (5 мг)	-	1,5 мг/30	-	-	4,2 мг/84				
С (100 мг)	100 мг/100	120 мг/120	100 мг/100	55 мг/55	70 мг/70		100 мг/100		
Е (17 мг = 17 МЕ)	30 мг (30 МЕ)/176	20,1 мг (20,1 МЕ)/118	15 мг (15 МЕ)/44	6,5 мг (6,5 МЕ)/38,2	20 мг (20 МЕ)/118		5 мг (13 мг+12 мг) (25 МЕ)/147	12 мг (12 МЕ)/70,5	
Никотинамид (22 мг)	20 мг/90,9	20 мг/90,9	19 мг/86,3	7,5 мг/34	20 мг/86,3		15 мг/68		
В ₅ (6 мг)	10 мг/166	7 мг/142	10 мг/166	3 мг/50			6 мг/100		
В ₆ (2,3 мг)	10 мг/434	3 мг/130	2,6 мг/113		10 мг/434	1,9 мг/83	1,9 мг/83		1,4 мг/61
В ₂ (2,0 мг)	3,4 мг/170	3,4 мг/170	1,8 мг/90	0,75 мг/38	2 мг/100	1,6 мг/80	1,6 мг/80		
В ₁ (1,7 мг)	3 мг/176	3 мг/176	1,6 мг/94	0,6 мг/35	3 мг/176	1,2 мг/31	1,2 мг/31		
Фолиевая кислота (фолаты) 0,6 мг	1 мг/167	0,4 мг/67	0,8 мг/133	0,3 мг/50	0,4 мг/67	0,2 мг/33	0,2 мг/33	0,4 мг/67	0,4 мг/67
Л-метилфолат (фолаты) 0,6 мг	-	-	-	-	-	0,2 мг/33	0,208 мг/33	-	-
Биотин (50 мкг)	30 мкг/60	30 мкг/60	200 мкг/400	60 мкг/120	-	-	60 мкг/120		
В ₁₂ (3,5 мкг)	12 мкг/342	4,5 мкг/129	4 мкг/114		6 мкг/171		3,5 мкг/100		
D ₃ (600 МЕ)	400 МЕ/80	400 МЕ/80	500 МЕ/100	100 МЕ/20	100 МЕ/20			200 МЕ/40	400 МЕ/80
K ₁ (120 мкг)					200 мкг/167				
Омега 3 полиненасыщенные жирные кислоты									
ДГК (400 мг)				100 мг/25			200 мг/50		50 мг/12,5
Пробиотики									
Бифидобактерии BB-12 (штамм DSM 15954)									6 × 10 ⁹ КОЕ

тромбофлебита вен, снижения иммунитета, бронхита, бронхиальной астмы, патологий суставов и др. [11], что требует использования специальных ВМК для компенсации этих дефицитов.

В России используются самые различные ВМК, направленные на решение разных задач нутрициальной поддержки беременности (табл. 3). К комплексам для беременных и кормящих с максимальным покрытием микронутриентов относятся «Элевит Пронаталь», «Витрум Пренатал Плюс» и «Мать и Дитя» Ренессанс, зарегистрированный в соответствии с потребностями в микронутриентах российских женщин. «Мать и Дитя» производится на современных производственных площадях завода «Марбиофарм» из субстанций производства DSM (Швейцария) и BASF (Германия); содержит витамины E, D, C, B₁, B₂, PP, B₅, B₆, B₉, B₁₂, биотин и микроэлементы Fe, Zn, Cu, Se, Mn, I, Cr, Mo в дозах, находящихся в пределах суточной потребности, не превышая установленные нормы потребления микронутриентов, принятые для России и стран Таможенного Союза (Белоруссия, Киргизия, Казахстан, Узбекистан, Армения) [12, 13]. ВМК «Мать и Дитя» Ренессанс, как и все другие комплексы для беременных, рекомендуется начинать принимать еще на этапе планирования беременности.

Следует подчеркнуть, что применение микронутриентов закреплено в нормативных документах Министерства здравоохранения России [12], в том числе: «Стандарт медицинской помощи женщинам с нормальным течением беременности, приказ МЗ РФ №662 от 14.09.06 г.» (в котором прописаны рекомендуемые наборы продуктов для питания беременных женщин, кормящих матерей и детей до 3 лет), приказ № 395н «Об утверждении норм лечебного питания» от 21.06.2013, в ГОСТе 58040-2017 «Комплексы витаминно-минеральные. Общие технические условия» (приказ № 2094-ст от 26 декабря 2017), в методических рекомендациях «О применении специализированных продуктов и витаминно-минеральных комплексов в лечебном питании» и др. [13, 14]. Отметим, что приказы № 662 и 395н зарегистрированы в Минюсте РФ и являются нормативными правовыми актами, исполнение которых обязательно всеми медицинскими учреждениями РФ. В этих и других нормативных актах подчеркивается, что композиционный состав комплексов и доз, включенных в него микронутриентов, должны одновременно обеспечивать их эффективность и безопасность [15].

Заключение

Представлены результаты анализа выборки россиянок репродуктивного возраста 18–35 лет ($n=1127$). Выделен кластер пациенток, формирующий клинически однородную подгруппу ($n=623$), в рамках которого был проведен анализ коморбидных взаимодействий невынашивания, нарушений менструального цикла и эндометриоза. В анамнезе пациентки с невынашиванием характеризовались нарушениями менструации ($P=0,0015$), более ранним возрастом формирования патологии печени

($P=0,0016$), начала половой жизни ($P=0,00163$), курения ($P=0,051$), употреблением алкоголя ($P=0,003$) и психоактивных веществ ($P=0,0037$), анемией ($P=0,005$), приливами ($P=0,033$). Для пациенток с невынашиванием установлено более низкое потребление витаминов A, D, E, всех витаминов группы B (в том числе фолатов), калия, магния, кальция, микроэлементов Zn, Fe, Se, Cu, I, Mn, Mo и более низкие уровни соответствующих метаболитов в плазме крови. Анализ метрической карты исследования указал на два подкластера показателей нутриентной обеспеченности, указывающие на наличие нутриентных дефицитов у пациенток с невынашиванием. Невынашивание и недостаточная обеспеченность микронутриентами ассоциированы со сниженными уровнями гормонов ФСГ ($P=0,000006$), ЛГ ($P=0,000166$), форменных элементов крови (лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, эритроцитов, все $P<0,0001$), гемоглобина ($P=0,000002$), альбумина ($P=0,000002$). В целом по выборке, даже с учетом потребления микронутриентов из диеты и ВМК, недостаточная обеспеченность каждым из 19 исследованных микронутриентов была установлена для 30–70% обследованных женщин. Поскольку недостаточная обеспеченность микронутриентами наблюдалась не для 1–2, а для 19 микронутриентов (витамины A, B₁, B₂, PP, B₅, B₆, B₉, B₁₂, D, C, E; микроэлементы Fe, Zn, Cu, Se, Mn, I, Cr, Mo), то нутрициальная поддержка беременности обязательно должна включать использование ВМК, включающих эти микронутриенты. Необходимо иметь в виду, что многие ВМК зарубежного производства, как правило, не учитывают особенности дефицита микронутриентов и особенно ультрамикроэлементов (марганец, селен, молибден) у российских женщин. Таким образом, эти ВМК не могут восполнить имеющийся дефицит микронутриентов и обеспечить нормальное течение физиологической беременности и полноценное развитие плода.

Литература/References

1. 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; 12(6): 24-34. [Serov V.N., Torshin I.Yu., Gromova O.A. A subprime approach to the designation of vitamin-mineral complexes based on a systematic analysis of the biological significance of vitamins and trace elements in the mother-placenta-fetus system. Gynecology. 2010. T. 12. No. 6. P. 24-34. (in Russian)].
2. Цейцель Э. Первичная профилактика врожденных дефектов: поливитамины или фолиевая кислота? Гинекология. 2012; 14(5): 38-46. [Tseitsel E. Primary prevention of birth defects: multivitamins or folic acid? Gynecology 2012. No. 5. P. 38-46. (in Russian)].
3. Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Сардарян И.С., Громова О.А., Малавская С.И., Гришина Т.Р., Галустян 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; 94(2): 175-84. [Torshin I.Yu., Limanova O.A., Sardaryan I.S., Gromova O.A., Malavskaya S.I., Grishina T.R., Galustyan A.N., Volkov A.Yu., Kalacheva A.G.,

- Gromov A.N., Rudakov K.V. Vitamin D availability for children and adolescents 7-14 years of age and the relationship of vitamin D deficiency with children's health disorders: analysis of a large-scale sample of patients through data mining. *Pediatrics. Journal them. G.N. Speransky*. 2015. T. 94. № 2. S. 175-184. (in Russian)].
4. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Калачева А.Г., Хабарпасhev А., Карпучин Д., Кудрин А., 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 женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; 13(2): 5-15. [Limanova O.A., Torshin I.Yu., Sardaryan S., Kalacheva A.G., Hababpashev A., Karpuchin D., Kudrin A., Yudin N.V., Egorova E.Yu., Belinskaya Yu., Grishina T.R., Gromov N., Fedotov L.E., Rudakov K.V., Gromova O.A. Micronutrient availability and women's health: intellectual analysis of clinical and epidemiological data. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2014; 13(2): 5-15. (in Russian)].
 5. 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; 25(4): 577-87.
 6. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016; 26(2): 274.
 7. 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; 26(3): 483-96.
 8. Torshin I.Yu., 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; 27 (1): 16-28.
 9. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017; 27 (2): 184-99.
 10. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Торшин И.Ю., Гоголева И.В., Волков А.Ю., Громова О.А. Беременность и роды у женщин с дисплазией соединительной ткани и железодефицитной анемией. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; 13(5): 11-21. [Kerimkulova N.V., Nikiforova N.V., Torshin I.Yu., Gogoleva I.V., Volkov A.Yu., Gromova O.A. Pregnancy and childbirth in women with connective tissue dysplasia and iron deficiency anemia. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2014. Vol. 13. No. 5. P. 11-21. (in Russian)].
 11. Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Громова О.А., Тетруашвили Н.К., Коденцова В.М., Малавская С.И., Гришина Т.Р., Калачева А.Г., Мозговая Е.В., Захарова И.Н., Галустян А.Н., Семенов В.А., Громов А.Н., Лебедев А.В., Керимкулова Н.В., Лапочкина Н.П., Никифорова Н.В., Назаренко О.А., Богачева Т.Е., Федотова Л.Э., Гоголева И.В., Жидоморов Н.Ю., Фролова Д.Е., Рубашкина А.Н., Серов В.Н. Метрический анализ данных по взаимосвязям между показателями микронутриентной обеспеченности и состоянием здоровья женщин 18–45 лет. *Медицинский алфавит*. 2018; 2(21): 6-19. [Torshin I.Yu., Limanova O.A., Gromova O.A., Tetruashvili N.K., Kodentsova V.M., Malyavskaya S.I., Grishina T.R., Kalacheva A.G., Mozgovaya E.V., Zakharova I.N., Galustyan A.N., Semenov V.A., Gromov A.N., Lebedev A.V., Kerimkulova N.V., Lapochkina N.P., Nikiforova N.V., Nazarenko O.A., Bogacheva T.E., Fedotova L.E., Gogoleva I.V., Zhidomorov N.Yu., Frolova D.E., Rubashkina A.N., Serov V.N. A metric analysis of data on the relationship between micronutrient security indicators and the health status of women aged 18–45 years. *Medical alphabet* 2018; 2(21): 6-19. (in Russian)].
 12. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.). [Norms. Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation, 2008, Methodical recommendations 2.3.1.2432-08. (in Russian)].
 13. 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».
 14. Рекомендуемые наборы продуктов для питания беременных женщин, кормящих матерей и детей до 3-х лет. Письмо Минздрава России от 15.05.2006 N 15-3/691-04. [The standard of medical care for women with a normal course of pregnancy: the order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 662 of September 14, 2006. Recommended sets of products for the nutrition of pregnant women, nursing mothers and children up to 3 years. Letter of the Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation of 15.05.2006 N 15-3 / 691-04. (in Russian)].
 15. <https://www.rlsnet.ru/>

Поступила 08.04.2019

Принята в печать 19.04.2019

Received 08.04.2019

Accepted 19.04.2019

Сведения об авторах:

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н., с.н.с. Институт фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН. Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, д. 42. Телефон: 8 (499) 135-24-89. Scopus Author ID: 7003300274, РИНЦ SPIN-код: 1375-1114, Author ID: 54104, ORCID iD 0000-0002-2659-7998, WOS ID C-7683-2018

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф., в.н.с., научный руководитель Института фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН. Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, д. 42. Телефон: 8 (916) 108-09-03. E-mail: unesco.gromova@gmail.com, сайт: pharmacoinformatics.ru; <http://bigdata-mining.ru> в.н.с. Центра хранения и анализа больших данных, МГУ, Россия РИНЦ SPIN-код: 6317-9833, Author ID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812, ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, WOS ID J-4946-2017

Тетруашвили Нана Карлосовна, д.м.н., зав. 2-м отделением акушерским патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. Кулакова» МЗ РФ. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-11-83. E-mail: n_tetruashvili@oparina4.ru

Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., профессор, г.н.с., лаборатория витаминов и микроэлементов, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Адрес: 109240, Россия, Москва, Устьинский пр., д. 2/14. Телефон: 8 (495)698-53-46

Галустян Анна Николаевна, к.м.н., доцент, зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» МЗ РФ. Адрес: 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Телефон: 8 (812)416-54-04; 8 (812)542-80-14. E-mail: klinika.spb@gmail.com ORCID iD <https://orcid.org/0000-0001-9679-632X>

Курицына Наталья Андреевна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» МЗ РФ. Адрес: 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Телефон: 8 (812) 416-54-04; 8 (812) 542-80-14. E-mail: klinika.spb@gmail.com

Лавров Никанор Васильевич, к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Телефон: 8 (906) 253-63-00. E-mail: nikanlavr@rambler.ru РИНЦ SPIN-код: 8721-5300, Author ID: 532935; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3622-9160>

Гришина Татьяна Романовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 153012, Россия, Ивановская область, г. Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8. Телефон: 8 (493) 230-17-66. SPIN-код: 1241-0701, ORCID ID 0000-0002-1665-1188, AURHOR ID: 113019

Лиманова Ольга Адольфовна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава РФ.

Адрес: 153000, Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8. Телефон: 8 (4932) 41-65-25. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Калачева Алла Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава РФ.

Адрес: 153000, Россия, Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8. Телефон: 8 (4932) 41-65-25. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6144-5781>

Федотова Любовь Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА Минздравсоцразвития РФ.

Адрес: 153000, Россия, Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8. Телефон: 8 (4932) 41-65-25. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Лапочкина Нина Павловна, д.м.н., доц., зав. кафедрой онкологии, акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 153012, Россия, Ивановская область, г. Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8. Телефон: 8 (493) 230-17-66.

Керимкулова Надежда Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры онкологии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 153012, Россия, Ивановская область, г. Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8. Телефон: 8 (493) 230-17-66.

Мозговая Елена Витальевна, д.м.н., доцент, руководитель акушерского отдела с перинатологией ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» РАН.

Адрес: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. Телефон: 8 (911) 929-99-47. E-mail: elmozg@mail.ru профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета СПбГУ. Researcher ID WoS L-1432-2017. Author ID Scopus 24822403200. Author ID РИНЦ 386830.

Тапильская Наталья Игоревна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» РАН.

Адрес: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. Телефон: 8 (921) 933-61-26. E-mail: tapnatalia@yandex.ru Author ID РИНЦ: 3605-0413

Author ID Scopus : 23013489000 Researcher ID WoS : A-7504-2016 ORCID ID: 0000-0001-5309-0087 индивидуальный номер ученого в map of science: 00052162

Семенов Владимир Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А. Телефон: 8 (384) 273-28-39. E-mail: semenov_v_a.717@mail.ru

Малышкая Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, проректор по научной работе ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России.

Адрес: 163000, Россия, Северо-Западный федеральный округ, Архангельская область, Архангельск, Троицкий пр-т, д. 51.

Телефон: 8 (8182) 28-57-91; факс: 8182/28-65-95. E-mail: nauka@nsmu.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2521-0824>; eLibrary SPIN: 6257-4400

Лебедев Андрей Викторович, к.м.н., доцент кафедры физиологии, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России.

Адрес: 163000, Россия, Северо-Западный федеральный округ, Архангельская область, Архангельск, Троицкий пр-т, д. 51. Телефон: 8 (8182) 28-57-91;

факс: 8182/28-65-95. E-mail: nauka@nsmu.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1865-6748>; eLibrary SPIN: 5656-7983

Фролова Дарья Евгеньевна, ассистент кафедры онкологии, акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 153012, Россия, Ивановская область, Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8.

Телефон: 8 (493)2301766. E-mail: Frolova.D37@yandex.ru, РИНЦ SPIN-код: 6668-6245, ORCID ID 0000-0002-1912-4607

Рубашкина Анна Николаевна, аспирант кафедры онкологии, акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ.

Адрес: 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский пр-т, 8. Телефон: 8 (493)230-17-66

Рудаков Константин Владимирович, академик РАН, зам. директора Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН,

зав. кафедрой интеллектуальных систем МФТИ. Адрес: 119333, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 42. www.frccsc.ru

РИНЦ Author ID: 102, Scopus Author ID: 6603540895

Коденцова Вера Митрофановна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 109240, Россия, г. Москва, Устьинский пр-д, д. 2/14. Телефон: 8 (495) 698-5330

About the authors:

Torshin, Ivan Yu., PhD in Applied Mathematics, Institute of Pharmacoinformatics. 119333, Russian Federation, Moscow, Vavilova, 42. Tel.: +74997833327.

E-mail: tiy135@ccas.ru Scopus Author ID: 7003300274, SPIN-код: 1375-1114 AuthorID: 54104, ORCID ID 0000-0002-2659-7998, WOS ID C-7683-2018

Gromova, Olga A., MD, professor, science head of the Institute of Pharmacoinformatics, leading researcher of the Department of Intellectual Systems FRCCSC RAS,

Federal Research Center «Computer Science and Control» of Russian Academy of Sciences. 119333, Russian Federation, Moscow, Vavilova str. 42. Tel.: +74997833327.

E-mail: unesco.gromova@gmail.com SPIN-код: 6317-9833,

AuthorID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812 ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, WOS ID J-4946-2017

Tetrushvili, Nana K., MD, head of the Department of Pregnancy Loss Prevention and Therapy, Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,

Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954381183. E-mail: tetrauly@mail.ru

Kodentsova, Vera M., Doctor of Biological Sciences, professor, senior researcher, Laboratory of Vitamins and Microelements, FGBUN «FITS Nutrition and Biotechnology».

109240, Russia, Moscow, Ustyinsky Ave., 2/14. Tel.: +74956985346.

Galustyan, Anna N., PhD, associate professor, head of the Department of Pharmacology with the course of clinical pharmacology and pharmacoecomics

of St. Petersburg State Pediatric University, Ministry of Health of the Russian Federation.

194100, Russia, Spb, Litovskaya str. 2. Tel.: +78124165404; +78125428014. E-mail: klinika.spb@gmail.com ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9679-632X>

Kuritsyna, Natalia A., associate professor of the Department of Pharmacology with a course of clinical pharmacology and pharmacoecomics, Federal State budgetary

Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation.

194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str. 2. E-mail: klinika.spb@gmail.com ORCID 0000-0002-0200-5097 SPIN-код 4361-7365

Fedotova, Lyubov E., PhD, associate professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of the State Budgetary Educational Institution of Higher

Professional Education IvGMA Ministry of Social Development and Health of the Russian Federation. 153000, Russia, Ivanovo, Sheremetevskiy pr. 8. Tel.: +74932301766.

Lavrov, Nikanor V., associate professor of the Department of Pharmacology with a course of clinical pharmacology and pharmacoecomics, Federal State budgetary

Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation.

194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str. 2. Tel.: +79062536300. E-mail: nikanlavr@rambler.ru Author ID: 6603540895.

Grishina, Tatiana R., head of the Department of Pharmacology, Ivanovo State Medical Academy.

153012, Russia, Ivanovo, Sheremetevskiy pr. 8. Tel.: +74932301766. E-mail: farma37@bk.ru, ORCID ID 0000-0002-1665-1188, AURHOR ID: 113019

Limanova, Olga A., PhD, associate professor of the Department of Pharmacology, FSBEI HE IvGMA of the Ministry of Health of the Russian Federation.

153012, Russia, Ivanovo, Sheremetevskiy pr. 8. Tel.: +74932301766. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6144-5781> Ivanovo, Sheremetevskiy pr. 8 Tel.: +74932301766.

Kalacheva, Alla G., PhD, associate professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of the State Budgetary Educational Institution of Higher

Professional Education IvGMA Ministry of Social Development and Health of the Russian Federation. 153012, Russia, Ivanovo, Sheremetevskiy pr. 8. Tel.: +74932301766.

Lapochkina, Nina P., MD, Department of Oncology, Obstetrics and Gynecology, Ivanovo State Medical Academy.

153012, Russia, Ivanovo, Sheremetevskiy pr. 8. Tel.: +74932301766. 153040, Ivanovo, Lyubimova, d. 5, Russian Federation. E-mail: lapochkina_n@mail.ru

Kerimkulova, Nadezhda V., associate professor of the Department of Oncology, Obstetrics and Gynecology, Ivanovo State Medical Academy. 153012, Russia, Ivanovo,

Sheremetevskiy pr. 8. Tel.: +74932301766.

Mozgovaya, Elena V., PhD, associate professor, D.O. Doctor of Medical Sciences, associate professor, head of the Obstetric Department with Perinatology,

«D.O. Ott Research Institute of Obstetrics», Gynecology and Reproductology; professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine,

Faculty of Medicine, St. Petersburg State University. 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3. Tel.: +79119299947.

E-mail: elmozg@mail.ru; Researcher ID WoS L-1432-2017. Author ID Scopus - 24822403200.

Tapilskaya, Natalia I., MD, professor, leading researcher of the Department of Assisted Reproductive Technologies «D.O. Ott Research Institute of Obstetrics»,

Gynecology and Reproductology. St. Petersburg, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>, SPIN-код: SPIN-код: 3605-0413.

Semenov, Vladimir A., MD, professor, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 650056, Russia, Kemerovo, Voroshilova str. 22A. Tel.: +73842732839. E-mail: semenov_v_a.717@mail.ru

Malyuskaya, Svetlana I., MD, professor, head of sciences FGBOU VO SevGMU of the Ministry of Health of Russia, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Northern State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation.

163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51. Tel.: +78182285791, fax: + 78182286595. E-mail: nauka@nsmu.ru

Lebedev, Andrey V., Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Northern State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, FGBOU in the SSMU (Arkhangelsk) Ministry of Health of Russia. E-mail: nauka@nsmu.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1865-6748>; eLibrary SPIN: 5656-7983;

Frolova, Darya E., assistant of the Department of Oncology, Obstetrics and Gynecology, Ivanovo State Medical Academy.

153012, Russia, Ivanovo, Sheremetevskiy pr. 8. Tel.: +74932301766. E-mail: Frolova.D37@yandex.ru РИНЦ SPIN-код: 6668-6245, ORCID iD 0000-0002-1912-4607

Rubashkina, Anna N., gynecologist, Department of Oncology, Obstetrics and Gynecology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ivanovo State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 153012, Russia, Ivanovo, Sheremetevskiy pr. 8. Tel.: +74932301766.

E-mail: Zima_1990@mail.ru. РИНЦ SPIN-код: 2512-2383

Rudakov, Konstantin V., academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Federal Research Center for Informatics and Management RAS, head of the Department of Intellectual Systems MIPT. 119333, Russia, Moscow, Vavilova str. 42. Tel.: +74997833327. 42.www.frccsc.ru

AuthorID: 102, Scopus Author ID: 6603540895

Kodentsova, Vera M., Doctor of Biological Sciences, professor, chief of the Laboratory of vitamins and minerals, Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology 109240, Russia, Moscow, Ustyinskiy proezd 2/14. Tel.: +74956985330. E-mail: kodentsova@ion.ru

ООО "БИОННИКА МЕДИА"

Мать и дитя

для планирующих
беременность, беременных
и кормящих матерей

маминьвитамины.рф

ренессансмед.рф

www.renaissance-med.ru



«Мать и дитя» – уникальный
сбалансированный витаминно-
минеральный комплекс.

*Создан для
мамы и малыша!*



- Содержит 1 мг фолиевой кислоты + 150 мкг йода¹: способствует нормальному формированию нервной трубки, конечностей, костного мозга и других тканей плода, здоровому умственному, моторному развитию и обмену веществ грудничка².
- Не содержит витамина А: нулевой риск накопления, передозировки и проявления тератогенных свойств³ этого вещества.
- Специальная пленочная оболочка таблеток защищает слизистую оболочку желудка и обеспечивает высокий уровень всасывания компонентов в тонкой кишке.
- Наряду с традиционным для «пренатальных» ВМК набором витаминов и минералов содержит адекватные дозы кальция, хрома, молибдена и селена: помогает нормальному развитию костей, поддержке здорового обмена веществ, снижению риска эклампсии и преждевременных родов².
- ВМК разработан с учетом дефицита витаминов и микроэлементов в рационе, особенностей питьевой воды, образа жизни беременных и кормящих женщин в России.

Дистрибуция и дополнительная информация: ООО «БИОТЭК», тел.: +7 (495) 780-03-82, e-mail: rnsc@biotec.ru

¹ Экспертное заключение ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». ² О.А. Громова и соавт. Акушерство и гинекология, 2018, №1. – С.21-26.

³ Е.О. Борисова. Назначение витаминов во время беременности. Лечебное дело, 2010, №3. – С. 20-29.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ