



О перспективах использования витаминов и минералов в нутрициальной поддержке беременности и профилактике повторного невынашивания

О.А. Громова¹, И.Ю. Торшин¹, Н.К. Тетрашвили²

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление», Москва, Россия;

²Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

Аннотация

Актуальность. Патопфизиология привычного невынашивания весьма сложна и включает, в частности, нарушения тромбообразования и повышенные уровни системного хронического воспаления. Ассоциации между гиповитаминозами, дисмикрорэлементозами, патопфизиологией тромбофилий и хронического воспаления указывают на перспективность восполнения дефицитов витаминов и минералов для снижения риска повторного невынашивания (ПНВ).

Цель. Систематизация и анализ результатов клинических исследований взаимосвязей между обеспеченностью различными микронутриентами и ПНВ.

Методы. Методами топологического анализа сложных текстовых данных, включая систему ANTIFAKE (www.antifake-news.ru), проведен систематический компьютерный анализ всех доступных публикаций по взаимосвязи обеспеченности различными микронутриентами с риском ПНВ.

Результаты. Детально описаны молекулярные механизмы воздействия микронутриентных дефицитов на патопфизиологию ПНВ для витаминов D₃, E, B₁₂, фолатов, коэнзима Q10, железа, селена, цинка, магния и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Механизмы противодействия каждого из указанных микронутриентов патопфизиологии ПНВ уникальны и достаточно сложны. Например, витамин D₃ влияет на дифференциацию и рост популяций лимфоцитов, экспрессию провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухолей α и др.), подавляет экспрессию циклооксигеназы 2, сигнальный путь Akt/NF- κ B, регулирует баланс лимфоцитов типов Трег/Th17 (Трег – регуляторные Т-лимфоциты), подавляет активность толл-рецепторов в клетках миометрия, способствуя снижению уровней хронического воспаления. Для каждого из перечисленных микронутриентов приведены доказательные данные, наглядно иллюстрирующие вклад эффектов соответствующих микронутриентных дефицитов в негативные исходы беременности и повышение риска ПНВ. Систематизированы данные о применении мультинутриентных комплексов в профилактике ПНВ на ранних сроках беременности и для нутрициальной поддержки беременности до родов и в период кормления.

Заключение. Результаты фундаментальных и клинических исследований подтверждают взаимосвязи между привычным невынашиванием и обеспеченностью витаминами D, E, B₁₂, фолатами, коэнзимом Q10, железом, селеном, цинком, магнием и омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами. Результаты клинических исследований применения многокомпонентных витаминно-минеральных комплексов в целях профилактики рецидивов ПНВ указывают на перспективы снижения риска не только ПНВ, но и железодефицитной анемии, преэклампсии, маловесного плода.

Ключевые слова: невынашивание; фармаконутрициология; фармакоинформационный анализ текстов; витамин; микроэлемент; омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты; Элевит-1; Элевит-2; Элевит-3 Кормление.

Как цитировать: Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетрашвили Н.К. О перспективах использования витаминов и минералов в нутрициальной поддержке беременности и профилактике повторного невынашивания // Фармакоинформатика и фармаконутрициология. Современный анализ данных 2026;2(1):00–00.

DOI: <https://doi.org/10.63769/3034-7459-2026-2-1-00-00>

On the prospects for using vitamins and minerals in nutritional support of pregnancy and the prevention of recurrent miscarriage

Olga A. Gromova¹, Ivan Yu. Torshin¹, Nana K. Tetrushvili²

¹Computer Science and Control RAS, Moscow, Russia;

²Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

BACKGROUND: The pathophysiology of recurrent miscarriage is quite complex and includes, in particular, impaired thrombus formation and elevated levels of systemic chronic inflammation. Associations between hypovitaminosis, micronutrient deficiencies, the pathophysiology of thrombophilia, and chronic inflammation suggest the potential for vitamin and mineral replenishment to reduce the risk of recurrent miscarriage (RM).

AIM: To systematize and analyze the results of clinical studies examining the relationships between various micronutrient status and RM.

METHODS: Using topological analysis of complex text data, including the ANTIFAKE system (www.antifake-news.ru), a systematic computer analysis of all available publications on the relationship between various micronutrient status and RM risk was conducted.

RESULTS: Detailed molecular mechanisms of the impact of micronutrient deficiencies on the pathophysiology of RM are described for vitamins D₃, E, B12, folate, coenzyme Q10, iron, selenium, zinc, magnesium, and omega-3 polyunsaturated fatty acids. The mechanisms by which each of these micronutrients counteracts the pathophysiology of RM are unique and quite complex. For example, vitamin D₃ influences the differentiation and growth of lymphocyte populations, the expression of proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor α , etc.), suppresses the expression of cyclooxygenase-2 and the Akt/NF- κ B signaling pathway, regulates the balance of Treg/Th17 lymphocytes, and suppresses the activity of toll receptors in myometrial cells, thereby contributing to a reduction in chronic inflammation. Evidence is provided for each of the listed micronutrients, clearly illustrating the contribution of the effects of the corresponding micronutrient deficiencies to adverse pregnancy outcomes and an increased risk of RM. The data on the use of multinutrient complexes for the prevention of RM in early pregnancy and for nutritional support of pregnancy before childbirth and during lactation are systematized.

CONCLUSION: Basic and clinical research confirms links between RM and adequate levels of vitamins D, E, B₁₂, folate, coenzyme Q10, iron, selenium, zinc, magnesium, and omega-3 fatty acids. The results of clinical studies of the use of multicomponent vitamin-mineral complexes for the prevention of recurrent miscarriage indicate prospects for reducing the risk of not only RM, but also iron deficiency anemia, preeclampsia, and low birth weight.

Keywords: miscarriage; pharmaconutrition; pharmacoinformational analysis of texts; vitamin; microelement; omega-3 polyunsaturated fatty acids; Elevit-1; Elevit-2; Elevit-3 Kormlenie.

To cite this article: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetrushvili N.K. On the prospects for using vitamins and minerals in nutritional support of pregnancy and the prevention of recurrent miscarriage. *Pharmacoinformatics and pharmaconutritiology. Current trends in data analysis* 2026;2(1):00–00. DOI: <https://doi.org/10.63769/3034-7459-2026-2-1-00-00>

Обоснование

Невынашивание (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра N96 Привычный выкидыш) в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения представляет собой наличие в анамнезе 3 подряд и более самопроизвольных прерываний беременности в сроках до 22 нед. Патогенетические факторы, участвующие в повторном/привычном невынашивании (ПНВ), весьма многообразны и включают нарушения оплодотворения, имплантации, дифференциации органов и тканей при росте плода, дисфункцию Т-клеток и других компонентов иммунной системы, препятствующую имплантацию эмбриона. При этом причины примерно 50 % из диагностируемых ПНВ остаются невыясненными [1].

Клинико-эпидемиологические исследования позволяют вскрыть многочисленные факторы, ассоциированные с повышенным риском ПНВ. Например, применение методов метрического анализа больших данных к клинически однородной выборке женщин 18–35 лет ($n = 623$; 3922 показателей) позволило выявить комплексные взаимодействия между невынашиванием, анамнестическими, биохимическими показателями и недостаточным потреблением витаминов, макро- и микроэлементов, в том числе в составе витаминно-минеральных комплексов (ВМК) [2].

Для пациенток с невынашиванием установлено более низкое потребление витаминов D₃, А, Е, витаминов группы В, фолатов, калия, магния, кальция, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК)

и микроэлементов железа, цинка, меди, марганца и селена. Недостаточное потребление подтверждено результатами анализа микронутриентных маркеров в крови. В целом метрический анализ данных, собранных в исследовании [2], указал на комплекс взаимосвязей между ПНВ и клинико-лабораторными показателями пациентов, включающими:

- артериальное давление;
- поражение функции почек (утечка мочи, общий белок, альбумин, креатинин);
- гормональный статус (фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон);
- вредные привычки (курение активное/пассивное, алкоголь, так называемое употребление «легких» наркотических средств);
- психологические нарушения (депрессия, суицидальные настроения, паника);
- патологии, ассоциированные с хроническим воспалением (астма, хронический бронхит, патологии печени, остеоартрит);
- маркеры воспаления (повышенные уровни аспаргатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гомотеистеина, ферритина, лейкоцитов) и свертывания крови (общее количество и процент тромбоцитов);
- показатели липидного профиля;
- нарушения углеводного обмена (повышенные уровни глюкозы, инсулина, гликированного гемоглобина);
- концентрации токсических «тяжелых» металлов в крови и моче (ртуть, свинец, кадмий);
- микронутриентные дефициты (уровни железа, кальция, магния, калия в крови, анемия, уровни в крови различных форм фолатов, витаминов А, В₁₂, D, общее потребление витаминов А, В₁, В₂, РР, В₆, В₉, В₁₂, С, D, Е, омега-3 ПНЖК, микроэлементов цинка, меди, магния и др.).

Результаты клинико-эпидемиологического исследования [2], подтверждаемые данными значительного массива независимых клинических исследований (более 8100 исследований, зарегистрированных в PubMed), позволяют утверждать, что тромбофилии, нарушение регуляции артериального давления и хроническое воспаление являются одними из центральных механизмов ПНВ. Усиление синтеза провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерферона (IFN) γ , интерлейкина (IL) 1 β и др.) и повышение пропорций между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами (например, отношение TNF- α : IL-10) – факторы риска ПНВ [3].

Перспективным направлением долговременной профилактики ПНВ, которое может быть реализовано в масштабах популяций, является компенсация сочетанных микронутриентных дефицитов: полигиповитаминозов и полидисмикроэлементозов. В много-

численных клинических и эпидемиологических исследованиях были продемонстрированы эффекты ряда витаминов на торможение патофизиологических процессов, приводящих к тромбофилиям и усилению воспаления [3]. Поэтому восполнение дефицитов витаминов и минералов является патофизиологическим подходом к снижению риска не только ПНВ, но и других патологий беременности, включая анемические состояния, рождение ребенка с малой массой, преэклампсию и др.

Взаимосвязи между обеспеченностью/приемом витаминов и микроэлементов исследуются достаточно давно. В частности, вопросы влияния показателей электролитного обмена у беременных с ПНВ активно изучались советскими учеными еще в 1960 годах [4]. Примеры успешного использования препаратов витамина Е (токоферола) для сохранения беременности при ПНВ были опубликованы в 1940-х [5] и даже в 1930 годах [6]. Дефициты витаминов и микроэлементов в масштабах популяций являются насущной проблемой различных разделов медицины (см. ресурс www.trace-elements.ru).

Актуальность проблемы компенсации микронутриентных дефицитов обусловлена тем, что крупномасштабные клинико-эпидемиологические исследования, проводимые как в России, так и за рубежом, указывают на преобладание микронутриентных дефицитов и на их взаимосвязи с многочисленными хроническими патологиями. Так, анализ когорты женщин репродуктивного возраста (20–45 лет; $n = 2141$) из России и ряда западноевропейских территорий подтвердил преобладание микронутриентных дефицитов: в среднем по выборке обеспеченность каждым из 12 исследованных витаминов составляла 50 % выборки. Одновременно всеми исследованными микронутриентами были обеспечены менее 10 % участниц. Недостаточность витаминов В₆, В₉, Е, магния, кальция была достоверно ассоциирована с нарушениями липидного профиля крови, повышенным риском гипергомоцистеинемии, нарушениями барьерной функции кожи, эндометриозом, ожирением и нарушениями иммунитета [7].

Недостаточная обеспеченность женщин 30–45 лет витаминами А, В₁, РР, В₆, В₉, В₁₂, 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 ($p = 0,0473$), повышенной резистентностью патогенной флоры к антибиотикам ($p = 0,0164$), артериальной гипертензией ($p = 0,0321$), миопией ($p = 0,0329$), тромбофлебитом вен нижних конечностей ($p = 0,0243$), хронической усталостью ($p = 0,0148$) и др. [8].

Таким образом, вполне очевидны сложные взаимосвязи между недостаточной обеспеченностью вита-

минами и микроэлементами и риском различных патологий беременности, включая ПНВ.

Цель настоящей работы — систематизация и анализ результатов клинических исследований взаимосвязей между обеспеченностью различными микронутриентами и ПНВ.

Методы

Методами топологического анализа сложных текстовых данных, включая систему ANTIFAKE (www.antifake-news.ru), проведен систематический компьютерный анализ всех доступных публикаций по взаимосвязи обеспеченности различными микронутриентами с риском ПНВ.

Поиск публикаций

В настоящей работе представлен анализ результатов клинических исследований взаимосвязей между обеспеченностью различными микронутриентами и ПНВ. По запросу “(habitual abortion OR recurrent pregnancy loss OR recurrent abortion OR recurrent miscarriage) AND (vitamin OR vitamins OR magnesium OR zinc OR folate OR folic OR iron OR selenium OR copper OR calcium OR pyridoxine OR cyanocobalamin OR thiamine OR riboflavin OR niacin OR myoinositol OR D-chiroinositol OR PUFA OR polyunsaturated OR biotin OR coenzyme Q10)” в PubMed было найдено 397 публикаций.

Методология анализа

Методами топологического анализа данных [9–11] изучен массив всех имеющихся к настоящему времени публикаций по микронутриентам и ПНВ. Примеры методологии анализа литературы, используемой в данном систематическом анализе, представлены в работах [12, 13]. Анализ основан на нахождении наиболее информативных терминов (ключевых слов, их сочетаний, рубрик Международной классификации болезней 10-го пересмотра, разделов Международной номенклатуры молекулярно-биологических процессов (Gene Ontology, GO), MESH-рубрикаторов базы данных PubMed/Medline и др.) при сравнении выборки литературы с контрольной выборкой. В качестве контрольной использовали описанную выше выборку публикаций из PubMed/Medline. В результате систематического анализа литературы определены наиболее информативные биомедицинские термины, отличающие тексты исследований по теме (микронутриенты и невынашивание) в контроле. На основании полученного списка терминов осуществляли дальнейший поиск и отбор источников.

Поскольку среди публикаций по витаминам повышен процент текстов, носящих выражено манипулятивный характер [14], массив из 397 публикаций

дополнительно был проверен системой ANTIFAKE (www.antifake-news.ru). В результате были идентифицированы 23 публикации с отрицательными значениями бета-балла (см. описание процедуры расчета в работе [14]), т. е. публикации, в которых манипулятивный контент преобладал над содержательным. Типичным примером таких публикаций являлись тексты, содержащие ошибки в области фармакологии (например, использование однократно принимаемых мегадоз витаминов — 200 000 МЕ витамина D и т. п.), анализа данных (попытки метаанализа клинически неоднородных исследований), биохимии. Данные исследования отличались многочисленными нарушениями основ фармакологии и вследствие очевидно низкого научного качества были исключены из дальнейшего рассмотрения.

Результаты

Далее последовательно рассмотрены результаты фундаментальных и клинических исследований взаимосвязей между ПНВ и обеспеченностью витаминами D, E, B₁₂, фолатами, коэнзимом Q10, железом, селеном, цинком, магнием и омега-3 ПНЖК. В заключение рассмотрены результаты применения многокомпонентных ВМК в целях профилактики рецидивов ПНВ.

Витамин D и невынашивание

Витамин D влияет на дифференциацию и рост популяций лимфоцитов и экспрессию провоспалительных цитокинов, в том числе обусловленную бактериальными липополисахаридами. В-клетки, Т-клетки, макрофаги и дендритные клетки могут синтезировать активный витамин D и участвуют в процессах, происходящих при оплодотворении, имплантации и поддержании беременности. Недостаточный уровень 25(OH)D₃ (25-гидроксивитамина D₃) в крови ассоциирован с нарушениями имплантации эмбриона, ПНВ и также с преэклампсией [15].

Витамин D снижает экспрессию циклооксигеназы 2 и воспалительную реакцию, подавляя путь Akt/NF-κB, которые реализует эффекты провоспалительного цитокина TNF-α [16]. Уровни 25(OH)D₃ влияют на транскрипцию RANKL и воспалительных биомаркеров, которые связаны с активацией мононуклеарных клеток периферической крови. Экспрессия гена *CYP27B1* (кодирует 1α-гидроксилазу — фермент биосинтеза активной формы витамина D — кальцитриола) снижена у пациенток с ПНВ с уровнями 25(OH)D₃ <20 нг/мл, что сопровождается повышением экспрессии RANKL, TNF-α, IFN-α, ICAM и LFA-1, провоспалительных цитокинов IL-13 и IL-4 [17]. Важно отметить, что снижение экспрессии и активности 1α-гидроксилазы в плаценте — характерная особенность пациенток с рецидивирующим ПНВ [18]. Уменьшение экспрессии

1 α -гидроксилазы в плаценте сопровождается сниженной концентрацией 25(OH)D₃ и повышением уровней IL-17 и IL-23 [19].

Витамин D ослабляет вызванный липополисахаридами воспалительный ответ в эндотелиальных клетках за счет ингибирования сигнального пути PI3K/Akt/NF- κ B [20]. Более того, *витамин D вызывает противовоспалительный ответ, подавляет активность толл-рецепторов* в клетках миометрия человека (линия UtSM), стимулированных липополисахаридами или IL-1 β . Под воздействием витамина D на культуру клеток показано подавление активности хемокинов, хемоаттрактантного белка моноцитов MCP-1, хемокинов CXCL-10, CXCL-11, CX3CL-1, провоспалительных цитокинов IL-13 и TNF, толл-рецепторов TLR-4 и TLR-5 и триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках (TREM) 2, и повышение уровней противовоспалительного цитокина IL-10 [21].

Важно отметить, что дотации витамина D₃ (холекальциферола) способствуют снижению уровней хронического воспаления. Например, показано влияние дотаций витамина D₃ на некоторые метаболические и воспалительные маркеры у пациентов с диабетической нефропатией с маргинальным статусом витамина D. Пациенты с диабетической нефропатией ($n = 50$) с маргинальным статусом витамина D получали витамин D₃ (50 000 МЕ/нед, 3 мес); более низкие уровни инсулина ($p < 0,069$), НОМА-IR ($p < 0,001$), TNF- α ($p < 0,002$) и IL-6 ($p < 0,037$) были обнаружены после приема дотаций в группе лечения [22].

Метаанализ 33 исследований подтвердил влияние дотаций витамина D на *биомаркеры воспаления и окислительного стресса у больных сахарным диабетом*. Добавка витамина D значительно снизила уровень сывороточного высокочувствительного C-реактивного белка ($-0,27$; 95 % доверительный интервал (ДИ) $-0,35...-0,20$; $p < 0,001$), малонового диальдегида ($-0,43$; 95 % ДИ $-0,62...-0,25$; $p < 0,001$), повысила высвобождение оксида азота ($+4,33$; 95 % ДИ $0,96-7,70$), общую антиоксидантную способность сыворотки ($+57,34$; 95 % ДИ $33,48-81,20$; $p < 0,001$) и общий уровень глутатиона ($82,59$; 95 % ДИ $44,37-120,81$; $p < 0,001$) [23].

Восполнение недостаточности витамина D₃ *увеличивает количество регуляторных T-лимфоцитов* (Трег) у женщин с дефицитом витамина D и с необъяснимой рецидивирующей потерей беременности. Процент Трег у пациенток с ПНВ ($n = 20$) был значительно ниже ($2,42 \pm 0,27$), чем в контрольной группе ($3,41 \pm 0,29$; $p = 0,01$). Обработка мононуклеарных клеток периферической крови кальцитриолом значительно увеличивала процент Трег ($1,23 \pm 0,03$) по сравнению с исходным уровнем в крови пациенток с НПВ ($1,00 \pm 0,03$; $p = 0,01$) [24].

Витамин D регулирует баланс лимфоцитов типов Трег/Th17. Как известно, при НПВ уровни 25(OH)D₃ и соотношение Трег/Th17 значительно снижены. Через 2 мес приема дотаций витамина D₃ установлено значительное повышение соотношения Трег/Th17 по сравнению с таковым у пациенток, не получавших дотаций витамина D₃ [25].

Витамин D₃ играет ключевую роль в децидуализации и имплантации плаценты, поэтому сниженные концентрации 25(OH)D₃ в сыворотке крови (< 30 нг/мл) являются предиктором риска преэклампсии. Беременные с тяжелым дефицитом витамина D₃ (25(OH)D₃ < 10 нг/мл; $n = 164$) были включены в исследование и рандомизированы для приема дотаций витамина D₃ 400 МЕ/сут (группа 1) или 4000 МЕ/сут (группа 2). Средний материнский 25(OH)D₃ был значительно увеличен в группе 2 с $6,4 \pm 2$ до 29 ± 11 нг/мл по сравнению с группой 1 (с $7,0 \pm 3$ до 14 ± 8 нг/мл; $p < 0,001$). В группе 2 отмечено меньшее число случаев преэклампсии в течение периода исследования (8,6 % против 1,2 %; $p < 0,05$). Общее количество случаев внутриутробной задержки развития плода было также меньше во группе 2 (9,6 %) по сравнению с группой 1 (22,2 %; $p = 0,027$) [26].

Витамин E и невынашивание

Эффекты витамина E (также известен как токоферол; греч.: «несущий рождение») на невынашивание исследуются более 80 лет [6]. Одним из важных эффектов витамина E является его антитромботическое действие. Так, влияние витамина E (600 МЕ каждые 2 дня) на возникновение венозной тромбоэмболии (ВТЭ) изучено в крупномасштабном исследовании Women's Health Study (Исследование здоровья женщин; $n = 26 779$). В течение периода наблюдения 10,2 года ВТЭ произошла у 482 женщин: у 213 в группе витамина E и у 269 в группе плацебо, что является значительным снижением риска на 21 % (относительный риск (ОР) 0,79; 95 % ДИ 0,66–0,94; $p = 0,010$). У женщин с врожденными повреждениями генов, кодирующих факторы коагуляции крови (F5 (фактор Лейдена), F2 20210A и др.), риск ВТЭ снижался на 49 % на фоне лечения витамином E (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,30–0,87; $p = 0,014$). Эти данные свидетельствуют о том, что дотации витамина E могут снизить риск ВТЭ у женщин, особенно с генетической предрасположенностью к данной патологии [27].

У женщин с самопроизвольными ПНВ в анамнезе ($n = 35$) установлены статистически значимое снижение ($p < 0,05$) уровней сывороточного цинка, меди и витамина E и значительное повышение ($p < 0,05$) уровней сывороточного свинца и кадмия по сравнению с контролем ($n = 34$) [28]. Уровни глутатиона, витаминов A, E, β -каротина были значительно ниже у женщин

с ПНВ, чем в контрольной группе. Наоборот, уровни перекисного окисления липидов, щелочной фосфатазы, глюкозы и гемоглобина в плазме крови были достоверно выше при ПНВ, чем в контроле [29].

Показано влияние витамина Е и аспирина на кровоток в маточной артерии у женщин с индексом пульсации матки более 2,5 и более 2 невынашиваниями в анамнезе ($n = 99$). Женщины, получавшие витамин Е вместе с аспирином, имели наименьшее среднее значение индекса пульсации маточной артерии, чем женщины, получавшие только аспирин ($p < 0,001$) [30].

Дефицит фолатов и невынашивание

Фолаты, витамины B_6 и B_{12} необходимы для метилирования ДНК (обуславливающего вызревание эритроцитов и лимфоцитов) и также для обезвреживания гомоцистеина. Общеизвестно, что недостаточность фолатов и витамина B_{12} во время беременности и лактации остается важной причиной формирования врожденных пороков развития плода, низкой массы тела при рождении, риска развития и долгосрочных неблагоприятных последствий для здоровья матери. Фолатзависимая анемия, обусловленная нарушениями формирования эритроцитов, может предрасполагать детей к инфекциям и хроническим коморбидным патологиям [3].

В частности, недостаточность фолатов ассоциирована с НПВ и способствует преждевременным родам [31]. Полиморфизмы генов, участвующих в нарушении метаболизма фолатов, являются предикторами необъяснимого ПНВ (вариант MTHFR 677T – фактор риска, вариант MTR 2756G – протективный фактор и др.) [32].

Повышенные уровни гомоцистеина и сниженные уровни фолатов в крови являются факторами риска ПНВ на ранних сроках ($n = 123$). Повышенный уровень гомоцистеина натощак более 18,3 мкмоль/л был фактором риска ПНВ на ранних сроках (ОР 3,6; 95 % ДИ 1,2–12,7). Концентрации фолатов в сыворотке менее 8,4 нмоль/л также соответствовали риску ПНВ (отношение шансов (ОШ) 2,1; 95 % ДИ 0,9–4,8) [33]. Метаанализ подтвердил, что ассоциированная с дефицитом фолатов гипергомоцистеинемия натощак соответствует 3-кратно повышенному риску рецидивирующей потери беременности на ранних сроках (ОШ 2,7; 95 % ДИ 1,4–5,2) [34]. В другом метаанализе 8 исследований показано, что гипергомоцистеинемия ассоциирована с повышенным риском отслойки плаценты (ОШ 5,3; 95 % ДИ 1,8–15,9) и спонтанного прерывания беременности [35].

Дотации фолатов и его синергиста пиридоксина в составе комплексной фармакотерапии способствуют эффективной профилактике ПНВ у пациенток с предрасположенностью к тромбофилии. При обследовании 351 пациентки с ПНВ только у 29 (8 %) не было най-

дено выраженных нарушений свертывания крови. Из оставшихся 322 пациенток у 12 % были нарушения свертываемости крови (дисфункция тромбоцитов, дефицит фактора XIII, дефицит протеина S, генетический вариант фактора V, дефицит антитромбина, дефицит гепарин-кофактора II, дефицит протеина C). У 195 (60 %) пациенток установлен антифосфолипидный синдром, у 64 (20 %) выявлен синдром липких тромбоцитов. Все пациентки проходили курс терапии ацетилсалициловой кислотой, низкомолекулярным гепарином, фолиевой кислотой 1 мг/сут + пиридоксином 50 мг/сут. В результате такой терапии только у 2 пациенток случился очередной выкидыш, у всех остальных вынашивание и роды были нормальные. При этом не было отмечено тромбозов, связанных с беременностью, осложнений при родах и эпизодов послеродового тромбоза [36].

Витамин B_{12} и невынашивание

Низкий уровень витамина B_{12} – фактор риска очень раннего ПНВ. Обследование женщин с низким уровнем сывороточного B_{12} ($n = 100$) показало, что у 87,5 % было ПНВ в анамнезе [37]. Уровень витамина B_{12} был значительно снижен у пациенток с ПНВ по сравнению с контрольной группой (средние концентрации 197 пг/мл против 300 пг/мл; $p = 0,004$). Самый низкий уровень витамина B_{12} в сыворотке крови (172 пг/мл) наблюдался у пациенток с первичным прерыванием беременности [38].

В группе пациенток с ПНВ ($n = 30$) изучены корреляции между концентрациями гомоцистеина, фолатов и витамина B_{12} . Средняя концентрация витамина B_{12} в сыворотке крови составила 178,3 пг/мл и была ниже по сравнению с контрольной группой (268,6 пг/мл; $p < 0,001$). Выявлены выраженная отрицательная корреляция ($R = -0,5397$; $p < 0,01$) между уровнем фолиевой кислоты и концентрацией гомоцистеина в группе женщин с ПНВ и очень высокая отрицательная корреляция ($r = -0,9586$; $p < 0,001$) в контрольной группе. Вместе с увеличением числа невынашиваний средние концентрации гомоцистеина выросли, а средние концентрации фолиевой кислоты снизились [39].

Эффекты других витаминов

Альфа-липовая кислота снижает экспрессию инфламмосомы эндометрия у женщин с повторяющейся потерей беременности. Дотации альфа-липовой кислоты (600 мг) и витамина Е (400 МЕ) значительно снижали концентрацию IL-6 у пациентов, находящихся на гемодиализе ($n = 85$) [40].

Мононуклеарные клетки периферической крови от женщин с идиопатической рецидивирующей потерей беременности, получавших **коэнзим Q10**, показали значительно меньший процент Th1 леток ($p < 0,005$)

у беременных женщин с ПНВ в анамнезе, чем у нелеченых. Кроме того, уровни IFN- γ и TNF- α были значительно снижены [41].

Метаанализ 9 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 509$) подтвердил, что дотации коэнзима Q10 (60–500 мг/сут в течение 8–12 нед) могут снижать уровни TNF- α и IL-6 при хронических воспалительных заболеваниях. Пероральный прием коэнзима Q10 привел к значительному снижению уровней TNF- α ($-0,44$ мг/дл; 95 % ДИ $-0,81...-0,07$) и IL-6 ($-0,37$; 95 % ДИ $-0,65...-0,09$; $p = 0,01$). Анализ подгрупп показал значительное снижение уровней TNF- α и IL-6 у пациентов с индексом массы тела <26 кг/м² [42].

Железо и невынашивание

Уровень ферритина в сыворотке обратно пропорционален количеству невыношенных беременностей у женщин с повторным невынашиванием. Исследование женщин с ПНВ ($n = 84$) и женщин репродуктивного возраста без известных проблем фертильности ($n = 150$) показало, что у женщин с ПНВ было более низкое содержание s-ферритина (39,9 мкг/л), чем в контрольной группе (62,2 мкг/л), что сопровождалось более высокой распространенностью низких запасов железа (s-ферритин <30 мкг/л, 35,7 % в ПНВ по сравнению только с 13,7 % в контроле). Поэтому женщинам с низкими уровнями s-ферритина могут быть полезны дотации железа [43].

Компенсация дефицита железа также полезна при обострении сердечной недостаточности, связанной со снижением потреблением белка, задержкой жидкости, воспалением и использованием антитромбоцитарных средств. Например, протеомное исследование данных 2357 пациентов с обострением сердечной недостаточности показало, что независимыми предикторами дефицита железа (насыщение трансферрина <20 %) являлись женский пол, более низкое потребление белка, более высокая частота сердечных сокращений, наличие периферических отеков и ортопноэ, хроническая болезнь почек, более низкий уровень гемоглобина, более высокие уровни C-реактивного белка и более низкие уровни сывороточного альбумина [44].

Селен и невынашивание

Установлено снижение среднего содержания селена в волосах в группе пациенток с ПНВ (0,14 мкг/г) по сравнению с контрольной группой (0,34 мкг/г) [45]. Средние уровни селена в эритроцитах у пациенток с ПНВ составили $119,55 \pm 32,94$ (55–170) нг/мл, что было достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ($150,85 \pm 37,63$ (87–225) нг/мл; $p < 0,01$) [46].

Цинк и невынашивание

Цинк стимулирует функцию и рост Т-лимфоцитов и является одним из важнейших микронутриентов для поддержки врожденного и приобретенного противовирусного иммунитета [3]. В исследовании пациентов среднего возраста ($n = 1055$) установлены обратные взаимосвязи между уровнями цинка в сыворотке крови и воспалительными маркерами у женщин: IL-6 ($p = 0,0236$), TNF- α ($p = 0,0017$), C-реактивного белка ($p = 0,0301$) [47]. Цинк способствует снижению воспаления и выведению тяжелых токсических металлов у пациенток с самопроизвольными ПНВ в анамнезе. Как было отмечено выше, при ПНВ наблюдается снижение уровней цинка, меди и витамина E в сыворотке крови [28].

Магний и невынашивание

Дефицит магния способствует развитию провоспалительных реакций и нарушению обмена сахаров, что влияет на риск ПНВ [48]. Например, как недостаточное потребление магния (<250 мг/сут), так и концентрация магния в сыворотке ($<0,75$ ммоль/л) были связаны с повышенной концентрацией C-реактивного белка в сыворотке [49]. Достаточное потребление магния с пищей и препаратами снижает риск диабета 2-го типа за счет улучшения инсулинорезистентности и уменьшения воспаления. Пациенты без диабета в возрасте 40–79 лет проспективно наблюдались в среднем в течение 15,6 года ($n = 1999$); у 417 пациентов развился диабет 2-го типа. Заболеваемость диабетом 2-го типа значительно снижалась с увеличением квартиля потребления магния ($\geq 148,5$; 148,6–171,5; 171,6–195,5 и $\geq 195,6$ мг/сут; p для тенденции = 0,01). В стратифицированном анализе наблюдались статистически значимые взаимодействия между потреблением магния и уровнями гомеостаза, моделируемыми для оценки инсулинорезистентности, высокочувствительного C-реактивного белка или потребления алкоголя на риск сахарного диабета 2-го типа (все $p < 0,05$) [50].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и невынашивание

Уровни свободных насыщенных жирных кислот были значительно выше у пациенток с ПНВ ($16,8 \pm 6,7$ мг/100 мл), чем в контрольной группе ($8,6 \pm 3,7$ мг/100 мл; $p < 0,01$) [51]. Более низкое соотношение омега-3 ПНЖК докозагексаеновой кислоты к арахидоновой кислоте ассоциировано с более высоким уровнем сывороточного IL-8, плохим качеством сна и абнормальным укорочением срока беременности [52]. Более высокое потребление омега-3 ПНЖК с пищей было ассоциировано с более низким риском рецидива ВТЭ. При обследовании 595 пациенток уста-

новлено 98 рецидивов ВТЭ и 227 летальных исходов за время наблюдения. Обратные корреляции установлены между более высоким потреблением омега-3 ПНЖК и риском ВТЭ (ОР 0,45; 95 % ДИ 0,20–1,01) и тромбоза глубоких вен (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,24–0,97) [53].

Противовирусный иммунитет

Беременность зачастую характеризуется ослаблением иммунной системы женщины и повышает риск ПНВ, что указывает на необходимость принятия специальных мер для укрепления иммунитета. Данные фундаментальных и клинических исследований позволяют утверждать, что микронутриентные дефициты отрицательно сказываются на функционировании систем приобретенного иммунитета и, следовательно, отрицательно влияют на эффективность и безопасность вакцинации, в том числе против различных РНК вирусов (вирусы гриппа, кори, RS-вирус, коронавирусы и др.). Например, дотации витаминов А и D во время иммунизации вакциной против вируса гриппа улучшали слабый ответ антител в слизистой оболочке мышей с дефицитом витаминов [54]. Дотации витаминов мышам во время вакцинации против пневмококка повышали иммуногенность и выживаемость после заражения *Streptococcus pneumoniae* [55].

Анализ молекулярной биологии коронавируса SARS-CoV-2 показал, что увеличение обеспеченности организма витаминами А, D, магнием, цинком является важным, но мало востребованным ресурсом повышения активности систем врожденного иммунитета против коронавирусов и других РНК-вирусов (прежде всего, интерфероновой системы). В то же время имеющиеся данные показывают, что эти и другие микронутриенты, а также ряд фармацевтических препаратов могут характеризоваться прямым противовирусным действием, ингибируя репликацию вируса в культурах клеток [56].

Многокомпонентные витаминно-минеральные комплексы и невынашивание

Приверженность к упрощенным взглядам и выделение «наиболее важных» микронутриентов (фолаты, йод, железо, витамин А) существенно снижают эффективность профилактики патологий беременности и врожденных пороков развития плода. Доказательные данные показывают, что применение мультикомпонентных ВМК с фолиевой кислотой в течение всего срока беременности способствует более эффективному снижению риска патологий беременности и плода, чем прием фолиевой кислоты или других микронутриентов по отдельности [57]. Приведем несколько аргументов преимущественного использования мультикомпонентных ВМК во время беременности для профилактики ПНВ.

Во-первых, использование именно многокомпонентных ВМК у пациенток с ПНВ оправдано вследствие наличия у таких пациенток полигиповитаминозов. Например, изучение роли микроэлементов, минералов, витаминов у женщин с ПНВ ($n = 39$) показало, что при ПНВ были более характерны низкие уровни холекальциферола, филлохинона, микроэлементов селена, цинка, меди, магния, калия, сниженный антиоксидантный статус крови и повышенное соотношение кальций/магний в крови [58]. В исследовании клинически однородной выборки женщин 18–35 лет ($n = 623$; 3922 показателей) были установлены ассоциации между ПНВ и более низким потреблением витаминов D, А, Е, витаминов группы В и фолатов, калия, магния, кальция, омега-3 ПНЖК и микроэлементов железа, цинка, меди, марганца и селена [2].

Во-вторых, дотации мультивитаминов способствуют снижению риска потери беременности вследствие отслоения плаценты/преэклампсии. Например, метаанализ 17 исследований показал, что у женщин, получавших ВМК, риск развития преэклампсии был ниже (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,54–0,85), а шансы формирования многоплодной беременности, наоборот, выше (ОР 1,38; 95 % ДИ 1,12–1,70) [59].

В-третьих, дотации определенных витаминов и микроэлементов мужчинам из супружеских пар, в которых наблюдалось невынашивание, также способствуют профилактике ПНВ. Например, дотации витамина Е и цинка улучшают параметры хроматина сперматозоидов и уменьшают фрагментацию ДНК сперматозоидов в парах с ПНВ [60]. Витамин С влияет на профиль экспрессии генов, кодирующих белки протамины в составе сперматозоидов у партнеров-мужчин в парах с ПНВ. Существенные различия были обнаружены в морфологии сперматозоидов, дефиците протамин и апоптозе между двумя группами до и после приема витамина С [61].

В-четвертых, ВМК способствуют нормализации профиля провоспалительных цитокинов, тем самым снижая хроническое системное воспаление. Прием омега-3, витамина D₃ и комплекса витаминов группы В в течение 10 нед вызывает нормализацию уровня повышенных внутриклеточных цитокинов у пациенток с репродуктивной недостаточностью ($n = 150$). Соотношение TNF- α : IL-10 снизилось с 71,6 до 21,0 ($p < 0,0001$), а соотношение IFN- γ : IL-10 – с 24,5 до 12,5 ($p < 0,0001$). Улучшенные соотношения были достигнуты в первую очередь за счет увеличения экспрессии IL-10 ($p = 0,0007$), но также за счет умеренного снижения стимулированной экспрессии TNF- α ($p = 0,008$) [3].

Приведем и другие примеры эффективности ВМК для профилактики ПНВ. Показана эффективность тройной терапии аспирином, преднизолоном и поливитаминами при лечении *необъяснимых случаев ПНВ* ($n = 106$)

по сравнению с монотерапией фолиевой кислотой ($n = 65$). Эффективность лечения оценивалась как показатель успешного лечения (12-недельная беременность с очевидным эмбрионом и эмбриональным сердцем, толщина затылочной кости $< 0,25$ см, размер соответствует сроку беременности, отсутствие ранних пороков развития). Хотя частота успешных беременностей была одинаковой при поливитаминной терапии (89,6 %) и в контроле (92,3 %; $p = 0,343$), частота успешного лечения была выше при поливитаминной терапии (86,3 %, в контроле – 53,3 %; $p < 0,001$) [62].

Эффективность комбинированной терапии ПНВ аспирином, преднизолоном и ВМК Элевит продемонстрирована в исследовании, включившем 155 пациенток с необъяснимой рецидивирующей потерей беременности на ранних сроках: 89 (57,42 %) пациенток получали аспирин, преднизон и Элевит и 66 (42,58 %) пациенток контрольной группы принимали только фолиевую кислоту. Толщину гиалинового слоя зародыша, сердца и шейки плода исследовали с помощью ультразвукового исследования через 12 нед. Видимые зародыши плода, сердце плода и толщина затылочной кости $< 0,3$ см использовались как индикаторы успешного лечения. Успешно были пролечены 67 пациенток экспериментальной группы (показатель успешного лечения составил 83,75 % (67/80)) и 33 пациентки контрольной группы (показатель успешного лечения составил 54,10 % (33/61)). Таким образом, эффект тройной терапии аспирином, преднизолоном и Элевитом у пациенток с необъяснимой рецидивирующей потерей беременности на ранних сроках является значительным [63].

Среди различных мультимикронутриентных ВМК для беременных следует особо выделить препарат Элевит Пронаталь (Байер, Германия), для которого собрана наиболее представительная доказательная база. Получены данные по эффективности и безопасности этого ВМК для профилактики врожденных пороков развития и патологических состояний при беременности, связанных с ПНВ.

Дефициты микронутриентов во время беременности ассоциированы с очевидными врожденными пороками развития (сращение пальцев и другие дефекты конечностей, нарушения прорезывания зубов, грыжи и др.) и врожденными пороками развития, проявляющимися в период раннего детства (врожденные пороки сердца, дефекты мочевого пузыря, желчного пузыря и др.). В профилактике пороков прорезывания зубов, развития пальцев, ушных раковин, легких, диафрагмы, желчного пузыря не менее важную роль играют, например, цинк, регулирующий активность более 1200 цинкзависимых белков, витамин А, витамин РР. Дефициты цинка, витаминов А, Е, D, С и любого из витаминов группы В (включая фолаты, пиридоксин и ци-

анокобаламин) стимулируют формирование и «малых», и «больших» пороков развития. Все эти микронутриенты входят в состав Элевита Пронаталь [64].

Применение Элевита Пронаталь у пациенток с гиперандрогенией достоверно снижало встречаемость таких осложнений беременности, как гестоз и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Ни у одной пациентки, получавшей Элевит Пронаталь, не обнаружено врожденных пороков развития у новорожденных, а частота угрозы прерывания беременности была достоверно выше у беременных, которые не принимали Элевит Пронаталь. Высокая клиническая эффективность Элевита Пронаталь при его профилактическом применении доказывается также достоверно значимым снижением частоты развития железодефицитной анемии у беременных [65].

Обследование женщин с ПНВ ($n = 220$), проведенное в НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта (Санкт-Петербург), показало, что прием Элевита Пронаталь за 3 мес до предполагаемой беременности приводит к нормализации уровня гомоцистеина у женщин с ПНВ, тем самым оказывая эффективное противодействие патофизиологии ПНВ [66].

Крупномасштабные клинико-эпидемиологические рандомизированные и когортные контролируемые исследования, проведенные в Венгрии, показали, что применение поливитаминного препарата Элевит Пронаталь в периконцептуальный период достоверно снижает распространенность пороков развития в исследуемых популяциях по сравнению с монопрепаратами фолиевой кислоты. Так, сравнение данных крупномасштабного ($n = 5000$) рандомизированного исследования, проведенного в Венгрии, с применением поливитаминов, содержащих 0,8 мг/сут фолиевой кислоты, и многолетних данных венгерской службы наблюдения за врожденными аномалиями позволило сделать важный вывод: ВМК Элевит Пронаталь, содержащий 0,8 мг/сут фолиевой кислоты, более эффективен в профилактике пороков развития нервной трубки и пороков сердца, чем высокие дозы монопрепаратов фолиевой кислоты [67].

В целом линейка ВМК Элевит-1/-2/-3 (табл. 1) ориентирована на дифференцированный подход к нутрициальной поддержке женщины в разные периоды беременности и при кормлении. Например, ВМК Элевит-1 и Элевит-2 содержат активную форму фолатов – метафолин, характеризующийся максимальным уровнем усвоения по сравнению с фолиевой кислотой. Поскольку не требуются метаболические превращения для образования этого биологически активного витамина В₉, он эффективен для восполнения дефицита фолатов у беременных с генетическими дефектами метилентетрагидрофолатредуктазы и на фоне повышенного уровня гомоцистеина в крови. Витамин А в составе Элевит-1 важен для формирования плаценты,

Таблица 1. Микронутриентный состав витаминно-минеральных комплексов Элевит-1, Элевит-2 и Элевит-3 Кормление
Table 1. Micronutrient composition of vitamin-mineral complexes Elevit-1, Elevit-2 and Elevit-3 Kormlenie

Микронутриенты Micronutrients	Элевит-1, 1 таблетка Elevit-1, 1 tablet	Суточная потребность, 1-я половина беременности, % Daily requirement, 1 st half of pregnancy, %	Элевит-2, 1 таблетка Elevit-2, 1 tablet	Суточная потребность, 2-я половина беременности, % Daily requirement, 2 st half of pregnancy, %	Элевит-3, 1 таблетка Elevit-3, 1 tablet	Суточная потребность, кормящие, % Daily requirement for nursing mothers, %
Докозагексаеновая кислота (омега-3), мг Docosahexaenoic acid (omega-3), mg	—	—	200	29	200	29
Эйкозапентоеновая кислота (омега-3), мг	—	—	80	13	—	—
Витамин А, мкг (ретинол эквивалент) Vitamin A, µg (retinol equivalent)	770	86	771	77	721	55
Витамин В ₁ , мг Vitamin B ₁ , mg	1,4	93	1,4	82	1,4	78
Витамин В ₂ , мг Vitamin B ₂ , mg	1,4	78	1,4	70	1,6	76
Витамин В ₅ , мг Vitamin B ₅ , mg	6	120	6	100	7	100
Витамин В ₆ , мг Vitamin B ₆ , mg	1,9	95	1,9	83	2	80
Витамин В ₁₂ , мкг Vitamin B ₁₂ , µg	2,6	87	2,6	74	2	57
Витамин С, мг Vitamin C, mg	85	94	85	85	60	50
Витамин D, мкг Vitamin D, µg	5	50	5	40	5	40
Витамин Е, мг ТЭ (токоферол эквивалент) Vitamin E, mg TE (tocopherol equivalent)	10	67	10	59	5	26
Ниацин, мг Niacin, mg	18	90	18	82	17	74
Активный фолат метафо- лин® (кальция L-метил- фолат), мкг Active folate metafolin® (calcium L-methylfolate), µg	451	—	225	33	—	—
в пересчете на фолиевую кислоту, мкг in terms of folic acid, µg	400	100	200	33	—	—
Фолиевая кислота, мкг Folic acid, µg	—	—	200	33	200	40
Биотин, мкг Biotin, µg	30	60	30	60	35	70

Окончание табл. 1
End of table 1

Микронутриенты Micronutrients	Элевит-1, 1 таблетка Elevit-1, 1 tablet	Суточная потребность, 1-я половина беременности, % Daily requirement, 1 st half of pregnancy, %	Элевит-2, 1 таблетка Elevit-2, 1 tablet	Суточная потребность, 2-я половина беременности, % Daily requirement, 2 st half of pregnancy, %	Элевит-3, 1 таблетка Elevit-3, 1 tablet	Суточная потребность, кормящие, % Daily requirement for nursing mothers, %
Кальций, мг Calcium, mg	125	13	—	—	120	9
Магний, мг Magnesium, mg	100	25	57	88	—	—
Железо, мг Iron, mg	14	78	29	91	9	50
Медь, мг Copper, mg	1	100	1	68	—	—
Йод, мкг Iodine, µg	150	100	150	67	150	52
Цинк, мг Zinc, mg	11	92	10	92	9,5	63
Марганец, мг Manganese, mg	2	100	—	—	—	—
Селен, мкг Selenium, µg	60	109	60	—	35	54
Лютеин, мкг Lutein, µg	—	—	—	—	250	5

выработки гонадотропина, плацентарного лактогена и иммуноглобулинов. Комбинация витаминов С, D₃ и цинка необходима для поддержки клеточного, и гуморального иммунитета.

Элевит-2 назначается во II триместре и содержит 2 типа омега-3 ПНЖК — эйкозапентоеновую и докозагексаеновую кислоты, которые необходимы для тонкой регуляции воспаления, развития всех видов клеток плода, в том числе клеток зрительного анализатора, нейронов и кардиомиоцитов. Витамин А необходим для формирования легких ребенка, так как обеспечивает синтез сурфактанта, который стабилизирует состояние альвеол и обеспечивает расправление легкого при первом вдохе и для формирования плода с нормальными антропометрическими показателями.

В частности, метаанализ 9 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 5710$) показал, что дотации докозагексаеновой кислоты (450–800 мг/сут) ассоциированы со значительно более высокой массой тела новорожденных (+101,7; 95 % ДИ

57,36–146,06; $p = 0,00001$) и с меньшим количеством случаев низкой массы тела при рождении (ОШ 0,53; 95 % ДИ 0,33–0,86; $p = 0,01$) [68].

Элевит-3 Кормление содержит витамины и минералы, включая докозагексаеновую кислоту, йод и витамин А, помогая обогащать материнское молоко необходимыми микронутриентами, способствуя поддержке ребенка после рождения, здоровому развитию головного мозга и зрения. Кроме того, докозагексаеновая кислота эффективно способствует профилактике послеродовой депрессии и долговременному интеллектуальному развитию новорожденного.

Метаанализ 9 исследований показал, что прием докозагексаеновой кислоты ассоциирован с более высоким индексом психомоторного развития, чем группа плацебо (+1,47; 95 % ДИ 0,23–2,72; $p = 0,02$). Анализ подгрупп продемонстрировал, что дотации докозагексаеновой кислоты ассоциированы с лучшими показателями по шкалам языковых навыков (+2,05 балла; 95 % ДИ –0,16...4,26; тренд $p = 0,07$) [69].

Заключение

Патофизиология ПНВ весьма сложна и включает, в частности, нарушения тромбообразования и повышенные уровни системного хронического воспаления. Ассоциации между гиповитаминозами, дисмикрэлементозами, патофизиологией тромбофилий и хронического воспаления указывают на перспективность восполнения дефицитов витаминов и минералов для снижения риска ПНВ. В работе представлены результаты фундаментальных и клинических исследова-

ний взаимосвязей между ПНВ и обеспеченностью витаминами D, E, B₁₂, фолатами, коэнзимом Q10, железом, селеном, цинком, магнием и омега-3 ПНЖК и также результаты применения многокомпонентных ВМК в целях профилактики рецидивов ПНВ, пороков развития, преэклампсии, рождения ребенка с малой массой тела. Описаны перспективы применения микронутриентных комплексов Элевит-1, Элевит-2 и Элевит-3. Кормление для нутрициальной поддержки здоровья беременных и кормящих женщин.

Дополнительная информация / Additional information

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке публикации.
Funding source. The authors declare that there was no external funding for the preparation of this publication.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interests. The authors declare that she has no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Все авторы внесли равнозначный вклад в написании статьи.

Authors' contribution. All authors confirm that they meet the international ICMJE criteria for authorship (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, preparation of the article, and have read and approved the final version before publication). All authors contributed equally to the writing of the article.

Список литературы / References

1. Pei C.Z., Kim Y.J., Baek K.H. Pathogenetic factors involved in recurrent pregnancy loss from multiple aspects. *Obstet Gynecol Sci* 2019;62(4):212–23. DOI: 10.5468/ogs.2019.62.4.212
2. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетрашвили Н.К. и др. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология* 2019;(5):160–72. DOI: 10.18565/aig.2019.5
3. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tetruashvili N.K. et al. Metric analysis of the relationship between comorbidity between miscarriage, endometriosis, menstrual irregularities, and micronutrient status in screening of women of reproductive age. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2019;(5):160–72. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.5
4. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 672 с. Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Micronutrients and Reproductive Health. Guide*. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 672 p. (In Russ.).
4. Ryvkis I.K. Electrolyte metabolism in pregnant women with habitual miscarriage. *Vopr Okhr Materin Det* 1967;12(6):58–62. PMID: 5611426.
5. Falco A.J. Treatment of habitual abortion with progesterone and vitamin E. *Prensa Med Argent* 1948;35(45):2163–5. PMID: 18894467.
6. Currie D. Vitamin E in habitual abortion. *Br Med J* 1937;2(4015):1218–9. DOI: 10.1136/bmj.2.4015.1218
7. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2014;13(2):5–15. Limanova O.A., Torshin I.Yu., Sardaryan I.S. et al. *Micronutrient status and women's health: an intelligent analysis of clinical and epidemiological data*. *Voprosy ginekologii. akusherstva i perinatologii = Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2014;13(2):5–15. (In Russ.).
8. Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Громова О.А. и др. Метрический анализ данных по взаимосвязям между показателями микронутриентной обеспеченности и состоянием здоровья женщин 18–45 лет. *Медицинский алфавит* 2018;2(21 (358)):6–19. Torshin I.Yu., Limanova O.A., Gromova O.A. et al. *Metric analysis of data on the relationship between micronutrient status indicators and health status of women aged 18–45 years*. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2018;2(21 (358)):6–19. (In Russ.).
9. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Topological data analysis in materials science: the case of high-temperature cuprate superconductors. *Pattern Recognition and Image Analysis* 2020;30(2):262–74. DOI: 10.1134/S1054661820020157
10. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognition and Image Analysis* 2019;29(4):654–67. DOI: 10.1134/S1054661819040175
11. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of the 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. DOI: 10.1134/S1054661815040252
12. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М., 2012. 748 с. Torshin I.Yu., Gromova O.A. *Expert analysis of data in molecular pharmacology*. Moscow, 2012. 748 p. (In Russ.).
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., Рудаков К.В. Хемореактомный скрининг воздействия фармакологических препаратов на SARS-CoV-2 и на вирус человека как информационная основа для принятия решений по фармакотерапии

- COVID-19. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2021.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Chuchalin A.G., Rudakov K.V. Chemoreactome screening of the effects of pharmacological drugs on SARS-CoV-2 and the human virome as an information basis for decision-making on pharmacotherapy of COVID-19. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Pharmacoconomics. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology* 2021. (In Russ.).
14. Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В. и др. Анализ 19,9 млн публикаций базы данных PubMed/Medline методами искусственного интеллекта: подходы к обобщению накопленных данных и феномен “fake news”. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* 2020;13(2):146–63. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.021
 - Torshin I.Yu., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V. et al. Analysis of 19.9 million publications from the PubMed/Medline database using artificial intelligence methods: approaches to generalizing accumulated data and the “fake news” phenomenon. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Pharmacoconomics. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology* 2020;13(2):146–63. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.021
 15. Schröder-Heurich B., Springer C.J.P., von Versen-Höyneck F. Vitamin D effects on the immune system from periconception through pregnancy. *Nutrients* 2020;12(5):1432. DOI: 10.3390/nu12051432
 16. Wang Q., He Y., Shen Y. et al. Vitamin D inhibits COX-2 expression and inflammatory response by targeting thioesterase superfamily member 4. *J Biol Chem* 2014;289(17):11681–94. DOI: 10.1074/jbc.M113.517581
 17. Currò M., Ferlazzo N., Costanzo M.G. et al. Vitamin D status influences transcriptional levels of RANKL and inflammatory biomarkers which are associated with activation of PBMC. *Clin Chim Acta* 2020;507:219–23. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.041
 18. Wang L.Q., Yan X.T., Yan C.F. et al. Women with recurrent miscarriage have decreased expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase by the fetal-maternal interface. *PLoS One* 2016;11(12):e0165589. DOI: 10.1371/journal.pone.0165589
 19. Li N., Wu H.M., Hang F. et al. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface. *Braz J Med Biol Res* 2017;50(11):e6527. DOI: 10.1590/1414-431X20176527
 20. Zhou W., Yuan G., Wang Q. Vitamin D attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory response in endothelial cells through inhibition of PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway. *Pharmazie* 2019;74(7):412–7. DOI: 10.1691/ph.2019.9373
 21. Thota C., Farmer T., Garfield R.E. et al. Vitamin D elicits anti-inflammatory response, inhibits contractile-associated proteins, and modulates Toll-like receptors in human myometrial cells. *Reprod Sci* 2013;20(4):463–75. DOI: 10.1177/1933719112459225
 22. Esfandiari A., Pourghassem Gargari B., Noshad H. et al. The effects of vitamin D(3) supplementation on some metabolic and inflammatory markers in diabetic nephropathy patients with marginal status of vitamin D: a randomized double blind placebo controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13(1):278–83. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.09.013
 23. Mansournia M.A., Ostadmohammadi V., Doosti-Irani A. et al. The effects of vitamin D supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Horm Metab Res* 2018;50(6):429–40. DOI: 10.1055/a-0630-1303
 24. Abdollahi E., Rezaee S.A., Saghafi N. et al. Evaluation of the effects of 1,25 vitamin D3 on regulatory T cells and T helper 17 cells in vitamin D-deficient women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Curr Mol Pharmacol* 2020;13(4):306–17. DOI: 10.2174/1874467213666200303130153
 25. Ji J., Zhai H., Zhou H. et al. The role and mechanism of vitamin D-mediated regulation of Treg/Th17 balance in recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2019;81(6):e13112. DOI: 10.1111/aji.13112
 26. Ali A.M., Alobaid A., Malhis T.N., Khattab A.F. Effect of vitamin D3 supplementation in pregnancy on risk of pre-eclampsia – randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2019;38(2):557–63. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.02.023
 27. Glynn R.J., Ridker P.M., Goldhaber S.Z. et al. Effects of random allocation to vitamin E supplementation on the occurrence of venous thromboembolism: report from the Women’s Health Study. *Circulation* 2007;116(13):1497–503. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716407
 28. Ajayi O.O., Charles-Davies M.A., Arinola O.G. Progesterone, selected heavy metals and micronutrients in pregnant Nigerian women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Afr Health Sci* 2012;12(2):153–9. DOI: 10.4314/ahs.v12i2.12
 29. Simsek M., Naziroglu M., Simsek H. et al. Blood plasma levels of lipoperoxides, glutathione peroxidase, beta carotene, vitamin A and E in women with habitual abortion. *Cell Biochem Funct* 1998;16(4):227–31. PMID: 9857484.
 30. Mesdaghinia E., Mohammad-Ebrahimi B., Foroozanfard F., Banafshe H.R. The effect of vitamin E and aspirin on the uterine artery blood flow in women with recurrent abortion: a single-blind randomized controlled trial. *Int J Reprod Biomed* 2017;15(10):635–40. PMID: 29387829.
 31. Molloy A.M., Kirke P.N., Brody L.C. et al. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food Nutr Bull* 2008;29(2 Suppl):S101–11; discussion S112–5. DOI: 10.1177/15648265080292S114
 32. Luo L., Chen Y., Wang L. et al. Polymorphisms of genes involved in the folate metabolic pathway impact the occurrence of unexplained recurrent pregnancy loss. *Reprod Sci* 2015;22(7):845–51. DOI: 10.1177/1933719114565033
 33. Nelen W.L., Blom H.J., Steegers E.A. et al. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2000;95(4):519–24. DOI: 10.1016/s0029-7844(99)00610-9
 34. Nelen W.L., Blom H.J., Steegers E.A. et al. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000;74(6):1196–9. DOI: 10.1016/s0015-0282(00)01595-8
 35. Ray J.G., Laskin C.A. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review. *Placenta* 1999;20(7):519–29. DOI: 10.1053/plac.1999.0417
 36. Bick R.L., Hoppensteadt D. Recurrent miscarriage syndrome and infertility due to blood coagulation protein/platelet defects: a review and update. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005;11(1):1–13. DOI: 10.1177/107602960501100101
 37. Reznikoff-Etiévant M.F., Zittoun J., Vaylet C. et al. Low Vitamin B(12) level as a risk factor for very early recurrent abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;104(2):156–9. DOI: 10.1016/s0301-2115(02)00100-8
 38. Hübner U., Alwan A., Jouma M. et al. Low serum vitamin B12 is associated with recurrent pregnancy loss in Syrian women. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(9):1265–9. DOI: 10.1515/CCLM.2008.247
 39. Sikora J., Magnucki J., Zietek J. et al. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 concentration in patients with recurrent miscarriages. *Neuro Endocrinol Lett* 2007;28(4):507–12. PMID: 17693963.
 40. Ahmadi A., Mazooji N., Roozbeh J. et al. Effect of alpha-lipoic acid and vitamin E supplementation on oxidative stress, inflammation, and malnutrition in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis* 2013;7(6):461–7. PMID: 24241092.
 41. Talukdar A., Sharma K.A., Rai R. et al. Effect of coenzyme Q10 on Th1/Th2 paradigm in females with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2015;74(2):169–80. DOI: 10.1111/aji.12376

42. Farsi F., Heshmati J., Keshtkar A. et al. Can coenzyme Q10 supplementation effectively reduce human tumor necrosis factor- α and interleukin-6 levels in chronic inflammatory diseases? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2019;148:104290. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104290
43. Georgsen M., Krog M.C., Korsholm A.S. et al. Serum ferritin level is inversely related to number of previous pregnancy losses in women with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2021;115(2):389–96. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.08.1410
44. Van der Wal H.H., Grote Beverborg N., Dickstein K. et al. Iron deficiency in worsening heart failure is associated with reduced estimated protein intake, fluid retention, inflammation, and antiplatelet use. *Eur Heart J* 2019;40(44):3616–25. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz680
45. Al-Kunani A.S., Knight R., Haswell S.J. et al. The selenium status of women with a history of recurrent miscarriage. *BJOG* 2001;108(10):1094–7. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2001.00253.x
46. Kumar K.S., Kumar A., Prakash S. et al. Role of red cell selenium in recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol* 2002;22(2):181–3. DOI: 10.1080/01443610120113373
47. Jung S., Kim M.K., Choi B.Y. The relationship between zinc status and inflammatory marker levels in rural Korean adults aged 40 and older. *PLoS One* 2015;10(6):e0130016. DOI: 10.1371/journal.pone.0130016
48. Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 800 с.
Gromova O.A., Torshin I.Yu. Magnesium and the “diseases of civilization”. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 800 p. (In Russ.).
49. Nielsen F.H. Effects of magnesium depletion on inflammation in chronic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17(6):525–30. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000093
50. Hata A., Doi Y., Ninomiya T. et al. Magnesium intake decreases Type 2 diabetes risk through the improvement of insulin resistance and inflammation: the Hisayama Study. *Diabet Med* 2013;30(12):1487–94. DOI: 10.1111/dme.12250
51. Nicotra M., Muttinelli C., Sbracia M. et al. Blood levels of lipids, lipoperoxides, vitamin E and glutathione peroxidase in women with habitual abortion. *Gynecol Obstet Invest* 1994;38(4):223–6. DOI: 10.1159/000292486
52. Christian L.M., Blair L.M., Porter K. et al. Polyunsaturated Fatty Acid (PUFA) status in pregnant women: associations with sleep quality, inflammation, and length of gestation. *PLoS One* 2016;11(2):e0148752. DOI: 10.1371/journal.pone.0148752
53. Isaksen T., Evensen L.H., Brkkan S.K., Hansen J.B. Dietary intake of marine polyunsaturated n-3 fatty acids and risk of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2019;119(12):2053–63. DOI: 10.1055/s-0039-1697663
54. Surman S.L., Penkert R.R., Jones B.G. et al. Vitamin supplementation at the time of immunization with a cold-adapted influenza virus vaccine corrects poor mucosal antibody responses in mice deficient for vitamins A and D. *Clin Vaccine Immunol* 2016;23(3):219–27. DOI: 10.1128/CVI.00739-15
55. Penkert R.R., Rowe H.M., Surman S.L. et al. Influences of vitamin A on vaccine immunogenicity and efficacy. *Front Immunol* 2019;10:1576. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01576
56. Торшин И.Ю., Громова О.А. Микронутриенты против коронавируса. Вчера, сегодня, завтра. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 448 с.
Torshin I.Yu., Gromova O.A. Micronutrients against coronaviruses. Yesterday, today, tomorrow. Ed.: A.G. Chuchalin. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 448 p. (In Russ.).
57. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Витамины и микроэлементы для нутрициальной поддержки беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2023;22(2):115–23.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. Vitamins and microelements for nutritional support of pregnancy. *Voprosy ginekologii. akusherstva i perinatologii = Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2023;22(2):115–23. (In Russ.).
58. Sami A.S., Suat E., Alkis I. et al. The role of trace element, mineral, vitamin and total antioxidant status in women with habitual abortion. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;34(7):1055–62. DOI: 10.1080/14767058.2019.1623872
59. Rumbold A., Middleton P., Pan N., Crowther C.A. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD004073. DOI: 10.1002/14651858.CD004073.pub3
60. Nazari A., Sabeti P., Pourmasumi S. Comparison between sperm parameters and chromatin in recurrent pregnancy loss couples after antioxidant therapy. *J Family Med Prim Care* 2020;9(2):597–601. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1105_19
61. Hamidian S., Talebi A.R., Fesahat F. et al. The effect of vitamin C on the gene expression profile of sperm protamines in the male partners of couples with recurrent pregnancy loss: a randomized clinical trial. *Clin Exp Reprod Med* 2020;47(1):68–76. DOI: 10.5653/term.2019.03188
62. Ou H., Yu Q. Efficacy of aspirin, prednisone, and multivitamin triple therapy in treating unexplained recurrent spontaneous abortion: a cohort study. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;148(1):21–6. DOI: 10.1002/ijgo.12972
63. Ou H., Yu Q. Effects of combination therapy with aspirin, prednisone, and Elevit in patients with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2017;97(41):3250–4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.41.011
64. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Витамины и микроэлементы в профилактике малых пороков развития. *Акушерство и гинекология* 2017;(8):10–20.
Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. Vitamins and microelements in the prevention of minor birth defects. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2017;(8):10–20. (In Russ.).
65. Пасман Н.М., Дударева А.В., Демина С.Г. и др. Опыт применения поливитаминного комплекса «Элевит Пронаталь» в предгравидарной подготовке и во время беременности в целях профилактики гестационных осложнений при гиперандрогенных состояниях. *Гинекология* 2005;7(1):18–21.
Pasman N.M., Dudareva A.V., Demina S.G., et al. Experience of using the multivitamin complex “Elevit Pronatal” in pre-pregnancy preparation and during pregnancy for the prevention of gestational complications in hyperandrogenic conditions. *Ginekologiya = Gynecology* 2005;7(1):18–21. (In Russ.).
66. Аржанова О.Н., Алябьева Е.А., Шляхтенко Т.Н. Гипергомоцистеинемия у женщин с привычным невынашиванием беременности. *Гинекология* 2009;11(5):53–5.
Arzhanova O.N., Alyabyeva E.A., Shlyakhtenko T.N. Hyperhomocysteinemia in women with habitual miscarriage. *Ginekologiya = Gynecology* 2009;11(5):53–5. (In Russ.).
67. Цейцель Э. Первичная профилактика врожденных дефектов: поливитамины или фолиевая кислота? *Гинекология* 2012;5:38–46. Доступно по: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/609/609717788d6cddb900a2727ca144201.pdf>
Zeytzel E. Primary prevention of birth defects: multivitamins or folic acid? *Gynecology* 2012;5:38–46. Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/609/609717788d6cddb900a2727ca144201.pdf> (In Russ.).
68. Bilgundi K., Viswanatha G.L., Purushottam K.M. et al. Docosahexaenoic acid and pregnancy: a systematic review and meta-analysis of the association with improved maternal and fetal health. *Nutr Res* 2024;128:82–93. DOI: 10.1016/j.nutres.2024.06.008
69. Hu R., Xu J., Hua Y. et al. Could early life DHA supplementation benefit neurodevelopment? A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2024;15:1295788. DOI: 10.3389/fneur.2024.1295788

Об авторах / Authors' info

Громова Ольга Алексеевна, д-р мед. наук, профессор;

Olga A. Gromova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-7663-710X; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич, канд. физ.-мат. наук, канд. хим. наук;

Ivan Yu. Torshin, Cand. Sci. (Physics and Mathematics), Cand. Sci. (Chemical); ORCID: 0000-0002-2659-7998; e-mail: tiy135@yahoo.com

Тетруашвили Нана Картлосовна, д-р мед. наук;

Nana K. Tetrushvili, MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-9201-2281; e-mail: n_tetrushvili@oparina4.ru

Рукопись получена: 15.03.2026. **Рукопись одобрена:** 22.04.2026. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.

Submitted: 15.03.2026. **Accepted:** 22.04.2026. **Published online:** 00.00.0000.

*Автор, ответственный за переписку

*Corresponding author