

# Комплексное исследование количества и видов насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот в составе препаратов

О. А. Громова, д.м.н., проф., в.н.с., научный руководитель<sup>1,2</sup>

И. Ю. Торшин, к.х.н., с.н.с.<sup>1,2</sup>

Б. Ц. Зайчик, к.т.н., с.н.с.<sup>3</sup>

А. О. Рузницкий, н.с.<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва

<sup>3</sup>Институт биохимии имени А. Н. Баха ФГУ «Федеральный исследовательский центр „Фундаментальные основы биотехнологии“» Российской академии наук, г. Москва

## Comprehensive study of number and types of saturated and polyunsaturated fatty acids in composition of preparations

O. A. Gromova, I. Yu. Torshin, B. Ts. Zaychik, A. O. Ruzhitsky

Federal Research Centre 'The Informatics and Management', Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov; Federal Research Centre 'The Fundamentals of Biotechnology', Moscow, Russia

### Резюме

При назначении витаминно-минерального комплекса или препарата, содержащего докозагексаеновую кислоту (ДГК), беременной, кормящей матери и ребенку, ожидается получение эффекта именно от дотации этой полиненасыщенной жирной кислоты (омега-3 ПНЖК). В случае же когда препарат содержит дополнительные примеси, величина и характер эффекта могут отличаться от ожидаемых. В настоящей работе мы провели комплексное исследование состава 11 препаратов омега-3 ПНЖК с хроматографическим определением более 40 метаболитов жирных кислот и других соединений. Полученные данные по составу экстрактов анализировались с использованием современных методов интеллектуального анализа. В результате получены количественные маркеры, позволяющие отделять препараты на основе стандартизованных омега-3 ПНЖК от менее стандартизованных на основе хроматографического анализа жирнокислотного состава препаратов: маркер «ЭПК + ДГК», маркер «ω6 + ω11» и коэффициент стандартизации, оценивающий соответствие измеренных уровней омега-3 ПНЖК содержанию, заявляемому производителем. На основе полученных данных были выделены высокостандартизованные (Элевит Кормление, Омакор), средне- и низко стандартизованные препараты. Рекомендуется учитывать эти данные при назначении и выборе витаминных комплексов кормящим женщинам, отдавая предпочтение высокостандартизованным.

Ключевые слова: стандартизация, омега-3 ПНЖК, нутрициальная поддержка, метрический анализ данных.

### Summary

When prescribing a vitamin-mineral complex or a drug containing docosahexaenoic acid (DHA) to a pregnant, lactating mother and child, it is expected to receive the effect from the subsidy of this polyunsaturated fatty acid (omega-3 PUFA). In the case when the preparation contains additional impurities, the magnitude and nature of the effect may differ from the expected ones. In this work, we conducted a comprehensive study of the composition of 11 omega-3 PUFA preparations with chromatographic determination of more than 40 metabolites of fatty acids and other compounds. The obtained data on the composition of the extracts were analyzed using modern methods of intellectual analysis. As a result, quantitative markers were obtained that made it possible to separate preparations based on standardized omega-3 PUFAs from less standardized ones based on chromatographic analysis of the fatty acid composition of the preparations: marker 'EPA + DHA', marker 'ω6 + ω11' and standardization coefficient evaluating the conformity of measured levels of omega-3 PUFAs to manufacturer declared. Based on the data obtained, highly standardized (Elevit Feeding, Omacor), medium and low standardized preparations were selected. It is recommended to take these data into account when prescribing and choosing vitamin complexes for nursing women, preferring highly standardized ones.

Key words: standardization, omega-3 PUFA, nutritional support, metric data analysis.

### Введение

Фундаментальные основы фармакологического действия омега-3 ПНЖК у беременных и кормящих хорошо изучены. Известно, что к моменту родов у женщин развивается относительный дефицит ДГК в эритроцитах (крайняя степень истощения по ДГК эритроцитов приводит к послеродовой депрессии) вследствие активного перемещения ДГК для строительства нервной системы и органа зрения у плода [1, 2]. Такие омега-3 ПНЖК, как эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) образуют важнейшие противовоспалительные медиаторы — эйкозаноиды и докозаноиды, в том числе

нейропротектины, резолвины и маресины. Эйкозаноиды и докозаноиды, синтезируемые из ЭПК и ДГК в каскаде арахидоновой кислоты, имеют ключевое значение для осуществления физиологического окончания воспаления — так называемого разрешения воспаления (англ. 'resolution of inflammation'), в том числе препятствуют избыточной продукции лейкотриенов и развитию многочисленных аллергических патологий (атопический дерматит, астма, пищевая аллергия и др.). Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и препараты на основе омега-3 ПНЖК, приготовляемые из экстрактов жира рыб, эффективны

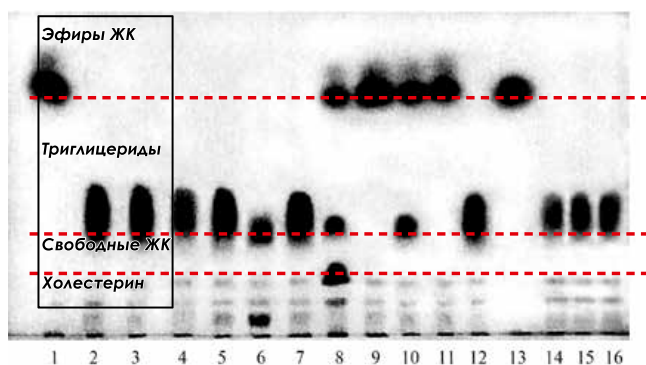


Рисунок 1. Хроматографический анализ некоторых препаратов омега-3 ПНЖК (данные работы, Васильковский, 2010): 1 — Ateroblock; 2 — Doppelherz aktiv omega-3; 3 — Nutrasource omega-3; 4 — Omeganol; 5 — Омега-3 фортекс; 6 — Омега-3 форте плюс; 7 — Tandemax; 8 — заведомые вещества (снизу вверх: холестерин, свободная ЖК, триглицериды, эфиры ЖК); 9 — Викинг омега-3 форте; 10 — Омегатрин; 11 — Vitrum Cardio omega-3; 12 — Океанол; 13 — Омакор; 14 — рыбий жир; 15 — Уник омега-3; 16 — Янтарная капля.

не только в кардиологии [3], для профилактики инсульта, но и для нутрициальной поддержки беременности и кормящей женщины [4, 5].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) — важный фактор быстрого восстановления женщины после родов, при этом ЭПК достоверно ассоциировано с восстановлением нормального веса после беременности, а ДГК — с профилактикой неврологических, аллергических и офтальмологических патологий. Потребность в омега-3 ПНЖК еще более повышается во время первых 6 месяцев лактации, а также у женщин из групп риска (заболевания, ассоциированные с хроническими воспалительными процессами). Результаты обследования группы россиянок репродуктивного возраста (20–45 лет;  $n = 895$ , в том числе 107 беременных) с использованием опросников диеты показали, что среднее суточное потребление составило  $0,021 \pm 0,102$  г в сутки для ЭПК и  $0,052 \pm 0,140$  г в сутки для ДГК при суточной потребности в ЭПК + ДГК более 0,5 г в сутки. Более низкая обеспеченность женщин ЭПК и ДГК была ассоциирована со снижением адаптационного резерва сердечно-сосудистой системы ( $P = 0,04$ ), хроническим бронхитом ( $P = 0,04$ ), депрессией ( $P = 0,035$ ), предрасположенностью к аутоиммунным процессам ( $P = 0,031$ ) [1].

Принимая во внимание крайне низкую обеспеченность россиянок омега-3 ПНЖК, необходимо использование препаратов омега-3 для компенсации нутрициального дефицита. Эффективность препаратов омега-3 ПНЖК в существенной мере зависит от стандартизации содержания экстрактов по ЭПК, ДГК и другим видам жирных кислот. К сожалению, среди врачей все еще встречается терминологическая путаница, при которой все препараты омега-3 ПНЖК называются с использованием такого термина 300–500-летней давности, как «рыбий жир». Данный термин весьма условен и не соответствует реалиям современной фармакологии омега-3 ПНЖК.

Во-первых, препараты, содержащие омега-3 ПНЖК, могут изготавливаться вообще без использования экстрактов жира рыб (с использованием, например, экстрактов жира морских млекопитающих, экстрактов водорослей, синтетических форм омега-3 ПНЖК и др) [2].

Во-вторых, само использование термина «жир» не совсем грамотно биохимически, так как жирами называются сложные эфиры жирных кислот с глицерином. При реальном приготовлении препаратов омега-3 ПНЖК из экстрактов жира рыб зачастую проводится частичное омыление жиров исходного экстракта с удалением глицерина с последующей этерификацией полученной смеси жирных кислот метиловым, этиловым и другими короткоцепочечными одноатомными спиртами. Полученная таким образом смесь никоим образом не является жиром в научном значении этого слова.

В-третьих, и самое главное, препараты омега-3 ПНЖК, из какой бы природной субстанции они не готовились, могут проходить существенную стандартизацию по составу. Например, эфиры жирных кислот в составе препарата Омакор содержат более 90 % омега-3 ПНЖК (по результатам настоящего исследования более 97 %). Конечно же настолько стандартизированный по жирнокислотному составу экстракт, содержащий не более 14 индивидуальных веществ, является фармацевтическим препаратом с высокой степенью очистки, а никак не рыбьим жиром [6, 7]. Например, в работе [8] было проведено качественное исследование состава некоторых из препаратов омега-3 ПНЖК, представленных на российском рынке. По данным тонкослойной хроматографии, основная часть исследованных препаратов относилась к двум группам:

Таблица 1  
Краткая информация об исследованных препаратах омега-3 ПНЖК

Препарат	Омега-3, мг	ЭПК, мг	ДГК, мг
Доппельгерц Актив Омега 3	300	144	96
Рыбий жир — Тева	Рыбий жир 500 мг	Неизвестно	Неизвестно
Омегатрин	397,8	Неизвестно	Неизвестно
Омега-3 концентрат 60%	600	330	220
9 месяцев. ОмегаМама	Рыбий жир MEG-3® — 500 мг, из них омега-3 150 мг	23	105
Фемибон Натакер II	200	0	200
Омеганол	32	Неизвестно	Неизвестно
Омакор	900, из них полиненасыщенных жирных кислот этиловые эфиры 100 мг	460	380
ДГК капс	500	60	400
Двойная омега — 3700 мг ЭПК и ДГК	700	360	240
Элевит Кормление	200	0	200

**Таблица 2**  
**Соединения, найденные в исследованных образцах в результате проведения хроматографического анализа**

Соединение (англ.)	Соединение	ПНЖК	MW
11-Eicosenoic acid, methyl ester	11-эйкозеновая к-та, метиловый эфир	Омега-9	325
11-Eicosenoic acid, propyl ester	11-эйкозеновая к-та, пропиловый эфир	Омега-9	353
13-Docosenoic acid, methyl ester	13-докозеновая к-та, метиловый эфир	Омега-9	353
13-Docosenoic acid, propyl ester	13-докозеновая к-та, пропиловый эфир	Омега-9	381
13-methyl Tetradecanoic acid, methyl ester	13-метилтетрадекановая к-та, метиловый эфир	Нас.	256
4,7,10,13,16,19-Docosahexaenoic acid, butyl ester	4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, бутиловый эфир	ДГК	384
4,7,10,13,16,19-Docosahexaenoic acid, methyl ester	4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, метиловый эфир	ДГК	342
5,11,14,17-Eicosatetraenoic acid, methyl ester	5,11,14,17-эйкозатетраеновая к-та, метиловый эфир	ЭТК	318
5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic acid, ethyl ester	5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, этиловый эфир	ЭПК	330
5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic acid, methyl ester	5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, метиловый эфир	ЭПК	316
5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic acid, propyl ester	5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, пропиловый эфир	ЭПК	344
6,9,12,15-Hexadecatetraenoic acid, methyl ester	6,9,12,15-гексадекатетраеновая к-та, метиловый эфир	Омега-3	262
6,9,12,15-Octadecatetraenoic acid, butyl ester	6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, бутиловый эфир	Омега-3	332
6,9,12,15-Octadecatetraenoic acid, ethyl ester	6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, этиловый эфир	Омега-3	304
6,9,12,15-Octadecatetraenoic acid, methyl ester	6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, метиловый эфир	Омега-3	290
6,9,12-Hexadecatrienoic acid, methyl ester	6,9,12-гексадекатриеновая к-та, метиловый эфир	Омега-3	264
6-Octadecenoic acid, ethyl ester	6-октадеценовая к-та, этиловый эфир	Омега-11	310
6-Octadecenoic acid, methyl ester	6-октадеценовая к-та, метиловый эфир	Омега-11	296
7,10,13,16,19-Docosahexaenoic acid, butyl ester	7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, бутиловый эфир	ДГК	384
7,10,13,16,19-Docosapentaenoic acid, methyl ester	7,10,13,16,19-докозапентаеновая к-та метиловый эфир	ДПК	342
7-methyl-6-Hexadecenoic acid, methyl ester	7-метил-6-гексадеценовая к-та	Омега-9	282
9,12-Octadecadienoic acid, ethyl ester	Линолевая к-та, этиловый эфир	Омега-6	308
9,12-Octadecadienoic acid, methyl ester	Линолевая к-та, метиловый эфир	Омега-6	294
9-Hexadecenoic acid, ethyl ester	Пальмитолеиновая к-та, этиловый эфир	Омега-7	282
9-Hexadecenoic acid, methyl ester	Пальмитолеиновая к-та, метиловый эфир	Омега-7	268
9-Octadecenoic acid, ethyl ester	Олеиновая к-та, этиловый эфир	Омега-9	310
9-Octadecenoic acid, methyl ester	Олеиновая к-та, метиловый эфир	Омега-9	296
Decanoic acid, methyl ester	Декановая к-та, метиловый эфир	Нас.	186
Dodecanoic acid, methyl ester	Додекановая к-та, метиловый эфир	Нас.	214
Eicosanoic acid, methyl ester	Эйкозановая к-та, метиловый эфир	Нас.	327
Eicosanoic acid, propyl ester	Эйкозановая к-та, пропиловый эфир	Нас.	355
Heptadecanoic acid, methyl ester	Мargarinовая к-та, метиловый эфир	Нас.	284
Hexadecanoic acid, ethyl ester	Мargarinовая к-та, этиловый эфир	Нас.	298
Hexadecanoic acid, methyl ester	Пальмитиновая к-та, метиловый эфир	Нас.	270
Methyl nicotinate	Метилникотинат	–	137
Octadecanoic acid, ethyl ester	Стеариновая к-та, этиловый эфир	Нас.	312
Octadecanoic acid, methyl ester	Стеариновая к-та, метиловый эфир	Нас.	298
Octanoic acid, methyl ester	Каприловая к-та, метиловый эфир	Нас.	158
Pantolactone	Пантолактон	–	130
Pentadecanoic acid, methyl ester	Пентадекановая к-та, метиловый эфир	Нас.	256
Tetradecanoic acid, ethyl ester	Миристиновая к-та, этиловый эфир	Нас.	257
Tetradecanoic acid, methyl ester	Миристиновая к-та, метиловый эфир	Нас.	243
Tetradecanoic acid, methyl ester	Миристиновая к-та, метиловый эфир	Нас.	243
Tridecanoic acid, 12-methyl-, methyl ester	12-метил-тридекановая к-та, метиловый эфир	Нас.	242
Tridecanoic acid, 12-methyl-, methyl ester	12-метил-тридекановая к-та, метиловый эфир	Нас.	242
Tridecanoic acid, methyl ester	Тридекановая к-та, метиловый эфир	Нас.	228

Примечание: MW — молекулярная масса (г/моль); Нас.— насыщенная жирная кислота.

основным компонентом препаратов 1, 9, 11 и 13 на рис. 1 являются эфиры ЖК, а препаратов 2–4, 12, 14 (рыбьего жира), 15 и 16 — триглицериды (рис. 1).

В настоящей работе мы представляем результаты количественного хроматографического анализа 11 образцов омега-3 ПНЖК, полученных на основе экстрактов жира рыб. Полученные данные по составу экстрактов анализировались с использованием современных методов интеллектуального анализа данных (тополого-метрический подход

к распознаванию [9–11], метод метрических сгущений [12], многомерное шкалирование и метод принципиальных компонент с расшифровкой осей [13]).

### Материалы и методы

Препараты, исследованные в настоящей работе, перечислены в табл. 1. Отметим, что все исследованные препараты изготавливались на основе жира тех или иных сортов рыбы в качестве исходного сырья.

## Хроматографическое определение жирнокислотного состава

Образцы растворяли в гексане и подвергали солянокислому гидролизу в присутствии метанола (Methanolic-HCl (3N) Supelco) в плотно закупоренных флаконах при 90 °C в течение часа. Полученные таким образом метиловые эфиры жирных кислот анализировали на хроматографе Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra при следующих условиях. Газ-носитель — гелий, линейная скорость 35,6 см/с (0,9 мл/мин.), деление потока — 4 : 1. Колонка капиллярная MDN-5 (Supelco), длина 30 м, внутренний диаметр 0,25 мм. Параметры хроматографа: в режиме градиента температур, детектор 200 °C, интерфейс 205 °C, режим измерения от 45 до 450 m/z. Качественный состав полученных смесей определялся с использованием библиотеки масс-спектров NIST11.

В результате проведения настоящей серии экспериментов каждый препарат описывался вектором из 44 позиций, в каждой из которых представлена площадь пика, соответствующая тому или иному соединению. Соединения, установленные в ходе настоящего исследования, перечислены в табл. 2.

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 в электронных таблицах Microsoft Excel.

Помимо стандартных методов статистики, в ходе анализа данных скрининга были использованы новые математические подходы к интеллектуальному анализу данных, основанные на методе метрических сгущений. Использован подход, основанный на фундаментальной концепции «метрики» (в математике метрика — функция измерения расстояния между точками, которая удовлетворяет аксиоме треугольника). Точками в данном случае являются изученные параметры пациентов. Набор точек с заданной метрикой называется *метрической конфигурацией*. Измеряя попарные расстояния между этими точками, становится возможным установление *метрических сгущений* (кластеров близко лежащих точек) и затем построение *метрических карт* (проекций метрических конфигураций на плоскость), которые являются наглядными диаграммами, отражающими весь массив исследованных корреляций изучаемых параметров.

Ниже приведены краткое описание алгоритма поиска метрических сгущений на основе  $\rho$ -сетей, выбор вершин  $\rho$ -сети, построение метрической конфигурации как матрицы попарных расстояний и процедур поиска собственно метрических сгущений.

Пусть  $X$  — таблица описаний исследуемых объектов, в настоящем случае — препаратов омега-3 ПНЖК. Каждый из препаратов описывается набором числовых признаков (44 компонента жирнокислотного состава,

перечисленные в табл. 2). Будем считать, что каждому из  $N$  препаратов соответствует 44-мерный вектор в пространстве соответствующей размерности, так что таблица  $X = \{x_1, \dots, x_N\}$  соответствует множеству из  $N$  точек. Задана метрика  $\rho_{ij} = \rho(x_i, x_j)$ , определенная на всех парах точек из  $X$ . *Метрическим сгущением* называется множество близких, в смысле заданной метрики, точек, образующих компактные области.

Полученные в работах [9–13] результаты позволили разработать семейство новейших алгоритмов поиска сгущений (или так называемых алгоритмов кластеризации), которые основаны на восстановлении множества по компонентам его проекции на оси метрической конфигурации. Параметрами произвольного алгоритма из этой группы являются способ вычисления значений метрики  $\rho_{ij}$  и распределение  $\sigma$ . Алгоритмы могут отличаться друг от друга используемым определением обобщенной плотности  $\eta$ , способом построения непрерывных представлений  $i$ -спектров  $\{\gamma_i^\sigma(r)\}$  (осуществляемым причем с точностью до  $\sigma$ ), способом выбора окрестности точки при анализе сгущений, способом выбора границ сгущений (или, наоборот, разрежений), критериями оценки качества набора сгущений и др.

В целом алгоритм данного семейства строится следующим образом. На первом шаге алгоритма, при заданном распределении  $\sigma$ -изоморфизма, для каждой  $i$ -й точки  $\rho$ -конфигурации  $\alpha$  вычисляются  $i$ -спектры  $\{F_i(r) = \gamma_i(r)\}$ , их непрерывные представления  $\{F_i^\sigma(r) = \gamma_i^\sigma(r)\}$  и профили обобщенной плотности  $\{\eta_i(r) = F_i^\sigma(r) = f_i(r)\}$ . *I-спектром* называется функция  $\{\gamma_i(r)\}$ , которой соответствует подстановка  $\gamma_i = ((\rho_{ij_1}, |\hat{O}_i(\alpha, \rho_{ij_1})| / N), \rho_{ij_1} \leq \rho_{ij_2} \leq \dots \leq \rho_{ij_N})$ , где  $\hat{O}_i(\alpha, x) = \{j \in \alpha \mid \rho_{ij} \leq x\}$  — замкнутая сферическая  $x$ -окрестность  $i$ -й точки в  $\alpha$ .

На втором шаге для каждой точки находится соответствующее множество  $\tilde{S}_j$  — множество множеств  $S_{ik}$ , в которые входит  $j$ -я точка  $\alpha$ ,  $\tilde{S}_j = \{S_{ik} \mid j \in S_{ik}\}$ . Множества  $S_{ik}$  определяются как  $S_{ik} = \{s_{ikm} = j \mid \rho_{ij} \in \pi_{ik}, m = 1..n_{ik}, j = 1..N\}$ , где  $n_{ik} = |S_{ik}|$ , а множества  $\{\pi_{ik}\}$  представляют собой множества интервалов, локализирующих пики обобщенной плотности  $\eta_i(r)$  на  $i$ -й оси. Множества  $p_i = \{\pi_{ik}\} = \{[lb(r_k, \kappa_{i,min}) \dots rb(r_k, \kappa_{i,max})] \mid r_k \in \kappa_{i,max}\}$ ,  $k = 1..|\kappa_{i,max}|$  вычисляются с использованием функции выделения элемента множества  $\kappa$ , ближайшего к  $r$  слева,  $lb(r, \kappa) = a \in \kappa, a < r \mid \forall b \in \kappa, b < r : r - b > r - a$ , функции выделения элемента множества  $\kappa$ , ближайшего к  $r$  справа,  $rb(r, \kappa) = a \in \kappa, a > r \mid \forall b \in \kappa, b > r : b - r > a - r$ . Множества  $\kappa_{i,min}$  и  $\kappa_{i,max}$  вычисляются на основании определенных на первом этапе профилей обобщенной плотности  $\{\eta_i(r) = F_i^\sigma(r) = f_i(r)\}$ ,  $\kappa_{i,min} = \{r \in R \mid (\eta_i'(r) = 0) \wedge (\eta_i''(r) > 0)\}$ , а множество координат всех максимумов обобщенной плотности — как  $\kappa_{i,max} = \{r \in R \mid (\eta_i'(r) = 0) \wedge (\eta_i''(r) < 0)\}$ .

На третьем шаге на основании множества  $\{\tilde{S}_j\}$  находится множество  $X_\alpha = \{\chi_j = |\tilde{S}_j| / N\}$ , каждый элемент которого является оценкой того, насколько часто  $j$ -я точка входит в пики плотности (и потенциально входит в сгущение). Строится упорядоченное множество  $\hat{1}X_\alpha$ , в котором точки  $\alpha$  расположены по убыванию значений оценок  $|\tilde{S}_j| / N$ . Одновременно для каждой точки в списке



$\hat{V}_\alpha$  определяется система  $\beta$ -окрестностей  $\hat{O}_\beta(j, r)$  и находится соответствующее зерно  $\hat{O}_\beta(j, 0)$ . Альтернативно возможно вычислить значения  $V_\alpha = \{\frac{1}{N} \sum \lambda_i(j), i=1 \dots N\}$ , где  $\lambda_i(j)$  оценивает выполнимость условия вхождения  $j$ -ой точки в максимум обобщенной плотности  $i$ -й оси,  $\lambda_i(j) = (\exists r \in \kappa_{i, \max} | \sigma(|r - \rho_{ij}|) < 1)$  и провести упорядочение точек и зерен по списку  $\hat{V}_\alpha$ . Далее на основании упорядоченного списка зерен и окрестностей  $\hat{O}_\beta(j, r)$  строится дерево возможных  $(\xi, \gamma)$ -разбиений [14] точек  $\alpha$ , и на основании тех или иных критериев оценки качества набора сгущений проводится анализ дерева возможных  $(\xi, \gamma)$ -разбиений. Пример реализации такого алгоритма нахождения сгущений посредством итеративной процедуры более подробно описан в работах [15].

Многомерное шкалирование, необходимое для визуализации получаемых результатов, и метод принципиальных компонент с расшифровкой осей основаны на построении *метрических карт*. Карта метрической конфигурации или просто метрическая карта является наглядной диаграммой, отражающей весь массив исследованных корреляций. С математической точки зрения, метрическая карта представляет собой проекцию метрической конфигурации на плоскость. Эта проекция осуществляется на основе определенной ранее матрицы  $D$  расстояний точек  $\rho$ -сети до остальных точек  $X$ . Посредством гомоморфного преобразования метрическая конфигурация  $(X, \rho)$ , описанная матрицей  $D$ , проецируется в декартово пространство  $R^n$  размерности  $n$ . Подпространство  $R^3 \subseteq R^n$ , построенное на двух главных вершинах  $\rho$ -сети, содержит искомую проекцию исследуемой метрической конфигурации на плоскость.

## Результаты

В результате проведения экспериментов были получены хроматограммы для каждого из 11 препаратов, перечисленных в табл. 1 (табл. 3). Каждый из пиков на хроматограмме был идентифицирован по библиотеке масс-спектров NIST11; площадь пика отображает процентное содержание соответствующего соединения в исследованном образце.

Даже простой визуальный анализ полученных хроматограмм показывает, что есть некоторая группа препаратов с широким диапазоном пиков (например, Fish oil-Teva и др.) и есть препараты с более узким диапазоном пиков (Элевит Кормление и др.), что соответствует более высокому качеству состава.

По составу (наличие этиловых, пропиловых бутиловых эфиров жирных кислот) (табл. 2) 11 образцов можно условно разделить на два типа: 1) естественные жиры, которые, судя по жирнокислотному составу, аналогичны рыбьему жиру (например, хроматограмма образца № 2 Fish oil-Teva), и 2) синтетические жиры, содержащие в большом количестве не липиды, а эфиры жирных кислот, ведь этиловые, пропиловые и бутиловые эфиры жирных кислот имеют явно искусственное происхождение (например, хроматограмма образца № 8 Омакор, рис. 2).

Таблица 3  
Примеры хроматограмм исследованных соединений

Образцы	Хроматограмма
Омега-3 Доппельгерц Актив	
Fish oil-Teva	
Омега-3 концентрат	
Омегамама	
Фемибион Натакер-2	
Омегапол	
Элевит Кормление	

Примечание: цифры над пиками обозначают соединения, которые соответствуют данному пику.

Для установления более четких количественных критериев различий в качестве экстрактов омега-3 ПНЖК мы применили методы интеллектуального анализа данных к собранным нами результатам хроматографического исследования состава препаратов. Каждый препарат был представлен концентрациями 44 веществ (табл. 2).

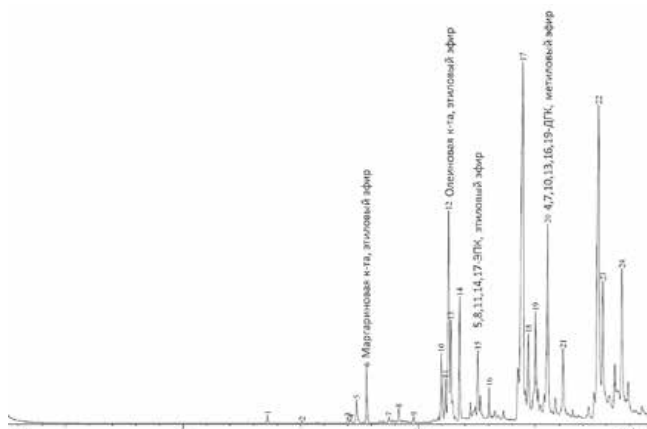


Рисунок 2. Расшифровка хроматограммы препарата омега-3 ПНЖК (на примере образца № 8 Омакор). Пики: 1 — миристиновая к-та, метиловый эфир; 2 — 6,9,12,15-гексадекатетраеновая к-та, метиловый эфир; 3 — пальмитолеиновая к-та, метиловый эфир; 4 — пальмитиновая к-та, метиловый эфир; 5 — пальмитолеиновая к-та, этиловый эфир; 6 — маргаритиновая к-та, этиловый эфир; 7 — линолевая к-та, метиловый эфир; 8 — олеиновая к-та, метиловый эфир; 9 — стеариновая к-та, метиловый эфир; 10 — 6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, этиловый эфир; 11 — линолевая к-та, этиловый эфир; 12 — олеиновая к-та, этиловый эфир; 13 — стеариновая к-та, этиловый эфир; 14 — 5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, метиловый эфир; 15 — 5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, этиловый эфир; 16 — 6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, бутиловый эфир; 17 — 11-эйкозеновая к-та, пропиловый эфир; 18 — эйкозановая к-та, пропиловый эфир; 19 — 5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, пропиловый эфир; 20 — 4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, метиловый эфир; 21 — 4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, бутиловый эфир; 22 — 7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, бутиловый эфир; 23 — 13-докозеновая к-та, пропиловый эфир.

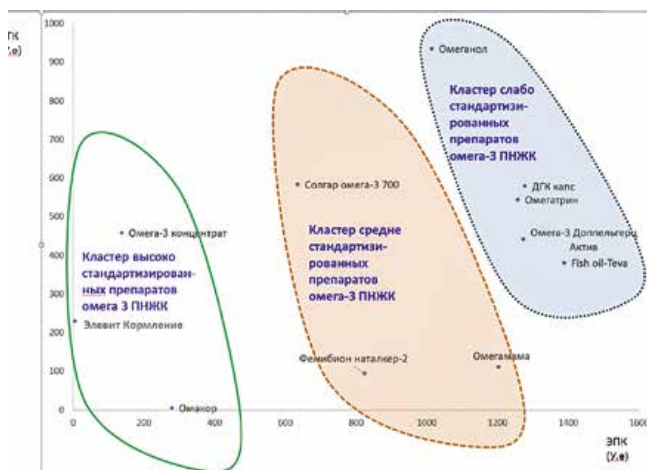


Рисунок 3. Метрическая карта жирнокислотного состава исследованных препаратов. Оси X (ЭПК) и Y (ДГК) отражают (в условных единицах) главные компоненты состава, которые расшифровываются далее в тексте настоящей статьи.

Следует отметить, что концентрации каждого из молекулярных компонентов, перечисленных в табл. 2, коррелируют друг с другом в исследованных препаратах омега-3 ПНЖК. Данные корреляции настолько выражены, что возможно прогнозировать концентрации любой из молекул в табл. 2 посредством тополого-метрического подхода к распознаванию при условии, если известны концентрации определенных «компонентов-предикторов» (табл. 3). Аккуратность получаемых таким образом прогнозов была достаточно высока: коэффициент корреляции между прогнозируемыми и измеренными концентрациями составил, в среднем,  $r = 0,77 \pm 0,22$ . Отметим, что среди предикторов перечислены концентрации различных форм

Таблица 3  
Информативные предикторы, на основании концентраций которых можно прогнозировать концентрации всех остальных компонентов

Рейтинг	Предиктор
100%	Эйкозановая к-та, метиловый эфир нас.
99%	4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, бутиловый эфир ДГК
80%	13-докозеновая к-та, метиловый эфир омега-9
70%	6,9,12,15-гексадекатетраеновая к-та, метиловый эфир омега-3
70%	5,11,14,17-эйкозатетраеновая к-та, метиловый эфир ЭТК
53%	7,10,13,16,19-докозапентаеновая к-та метиловый эфир ДПК
50%	Линолевая к-та, этиловый эфир омега-6
50%	11-эйкозеновая к-та, пропиловый эфир омега-9
47%	5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, метиловый эфир ЭПК
43%	6,9,12-гексадекатриеновая к-та, метиловый эфир омега-3
43%	7-метил-6-гексадеценовая к-та омега-9
40%	11-эйкозеновая к-та, метиловый эфир омега-9
23%	4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, метиловый эфир ДГК

Примечание: рейтинг предиктора соответствует проценту молекулярных компонентов экстрактов, для прогнозирования концентраций которых данный предиктор необходим.

ДГК, ЭПК, омега-6 линолевая кислота и омега-9 жирные кислоты. Некоторые из перечисленных предикторов оказались важны для получения информативных маркеров стандартизации экстрактов омега-3 ПНЖК (см. далее).

Возвращаясь к анализу жирнокислотного состава исследованных препаратов, в результате проведения хроматографического анализа каждый препарат был представлен вектором из 44 позиций, соответствующих веществам в табл. 2. С использованием метрики Колмогорова-Смирнова в приложении к этим 44-мерным векторам мы рассчитали «расстояния» между препаратами, исследовали наличие кластеров и представили полученные результаты на метрической карте (рис. 3).

Чем ближе точки проекций препаратов к отметке «0», соответствующей полному отсутствию примесей, тем выше соблюдение стандарта качества по ЭПК и ДГК. Удаление от «0» означает нарастание присутствия в составе других жирных кислот. Как видно из данных, представленных на рис. 3, максимально нестандартизированными препаратами являются Омеганол и Fish oil-Teva, представляющие собой не концентраты определенных видов омега-3 ПНЖК, а рыбий жир с широкой палитрой различных жирных кислот. БАД Омега-3 Допельгерц, например, содержит не только ДГК и ЭПК, но до 30–35 % других видов омега-3 ПНЖК.

Метрическая карта представляет собой проекцию матрицы попарных расстояний между всеми препаратами на плоскость рисунка. Более близкие точки на карте соответствуют препаратам, более близким по жирнокислотному составу. Методом анализа метрических сгущений установлено наличие единственного кластера, соответствующего препаратам со слабой, средней и высокой стандартизацией состава.

В результате проведения анализа метрических сгущений мы выделили кластер препаратов на основе рыбьего жира, без стандартизации по ДГК (рис. 3, табл. 1). Стандартизация состава разными производителями омега-3 ПНЖК проводится по-разному, поэтому точки, соответствующие остальным препаратам, расположены в различных направлениях от кластера слабостандартизированных препаратов.



НОВИНКА

ЭЛЕВИТ®



## Элевит® планирование и первый триместр заботится о правильном формировании органов и систем ребенка



Единственный<sup>1</sup> комплекс для беременных, содержащий 400 мкг фолатов<sup>2</sup> в форме «чистого» метафолина со 100%\* усвоением.



Уникальная<sup>1</sup> полная формула<sup>3</sup>, в которую согласно самым современным рекомендациям, включены йод, железо и витамин D.

1. По результатам исследования, проведенного ЗАО ДСМ групп, по состоянию на август 2017.

2. 400 мкг метафолина — это количество в пересчете на фолиевую кислоту, т. к. согласно инструкции его 451 мкг.

3. Под полной формулой подразумевается наличие в составе 12 витаминов и основных минералов, необходимых матери и ребенку.

\* В отличие от фолиевой кислоты, не требует предварительной активации, поэтому не зависит от полиморфизмов гена MTHFR.

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Элевит®





## Индивидуальный подход к каждой женщине и забота о рождении здорового ребенка

### Для женщин без осложненного анамнеза

Планирование и 1 триместр	2-3 триместры беременности	Кормление
 <p>Элевит® планирование и первый триместр:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• правильное формирование плода;</li><li>• полная<sup>1</sup> формула с 400<sup>3</sup> мкг метафолина, йодом и железом.</li></ul>	 <p>Элевит® Пронаталь<sup>**</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• правильное развитие ребенка;</li><li>• оптимальная формула с фолиевой кислотой, витамином Д и железом.</li></ul>	 <p>Элевит® Кормление<sup>***</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• единственный<sup>2</sup> ВМК для кормления, усилен йодом, железом и омега-3.</li></ul>

### Для женщин с осложненным анамнезом

алиментарные ограничения, персональный или семейный анамнез ВПР, ожирение и сахарный диабет, курение, заболевание щитовидной железы

Планирование и 1, 2, 3 триместры беременности	Кормление
 <p>Элевит® Пронаталь<sup>**</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• с первых дней и на протяжении всей беременности поддерживает правильное развитие ребенка, т.к. это полная формула с 800 мкг фолиевой кислоты, витамином Д и железом.</li></ul>	 <p>Элевит® Кормление<sup>***</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• единственный ВМК<sup>2</sup> для кормления, усилен йодом, железом и омега-3.</li></ul>

**\*\* Элевит® Пронаталь Лекарственное средство.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** профилактика и лечение гиповитаминоза, дефицита минеральных веществ и микроэлементов на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** принимать внутрь по 1 таблетке в сутки во время еды, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность приема составляет 1 месяц до наступления беременности (в случае планирования беременности), в течение всего периода беременности и грудного вскармливания. **Противопоказания:** повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, гипервитаминоз витамина А, витамина D, гиперкальциемия, гиперкальциурия, тяжелая форма почечной недостаточности, нарушения обмена железа, нарушения обмена меди (болезнь Вильсона), непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** заболевания печени и почек, мочекаменная болезнь. **Побочное действие:** возможны аллергические реакции к компонентам препарата (крапивница, отек лица, гиперемия кожи, сыпь, анафилактический шок), расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, гиперкальциурия. Могут наблюдаться головная боль, головокружение, бессонница, повышенная возбудимость. **Особые указания:** необходимо учитывать дополнительное поступление витаминов А и D во избежание передозировки. **Рег. номер:** П N015935/01, **инструкция по применению** от 01.06.2016. Полную информацию смотрите в инструкции по применению.

1. Под полной формулой подразумевается наличие в составе 12 витаминов и основных минералов, необходимых матери и ребенку.

2. По результатам исследования проведенного ЗАО ДСМ групп по состоянию на август 2017.

3. 400 мкг метафолина - это количество в пересчете на фолиевую кислоту, т.к. согласно инструкции его 451 мкг.

АО «БАЙЕР», 107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2.

Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02.

L.RU.MKT.CC.12.2017.2064

\* Элевит первый триместр и планирование и \*\*\* Элевит Кормление - биологически активные добавки, не являются лекарственным средством

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Таблица 4

Различия жирнокислотного состава препаратов омега-3 ПНЖК (площади пиков хроматограмм, %) и маркеры, позволяющие отличать более стандартизированные препараты от менее стандартизированных (кластер)

Соединение	ЖК	Стандартизированные	Менее стандартизированные	P
6-октадеценовая к-та, метиловый эфир	$\omega 11$	$1,26 \pm 1,53$	$3,25 \pm 1,67$	0,009
13-метилтетрадекановая к-та, метиловый эфир	Нас.	$0,02 \pm 0,04$	$0,11 \pm 0,10$	0,013
Миристиновая к-та, метиловый эфир	Нас.	$0,62 \pm 1,18$	$3,03 \pm 2,78$	0,016
Миристиновая к-та, метиловый эфир	Нас.	$0,62 \pm 1,18$	$3,03 \pm 2,78$	0,016
Додекановая к-та, метиловый эфир	Нас.	$0,01 \pm 0,02$	$0,05 \pm 0,06$	0,018
Пальмитолеиновая к-та, метиловый эфир	Омега-7	$1,28 \pm 2,00$	$5,09 \pm 4,81$	0,019
6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, метиловый эфир	Омега-3	$0,93 \pm 0,89$	$2,18 \pm 1,88$	0,029
Линолевая к-та, метиловый эфир	Омега-6	$0,72 \pm 0,67$	$6,35 \pm 3,90$	0,035
<b>5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, пропиловый эфир</b>	<b>ЭПК</b>	<b><math>1,44 \pm 1,16</math></b>	<b><math>0,43 \pm 0,74</math></b>	<b>0,041</b>
Пальмитиновая к-та, метиловый эфир	Нас.	$3,76 \pm 7,80$	$10,6 \pm 7,74$	0,042
6,9,12,15-гексадекатетраеновая к-та, метиловый эфир	Омега-3	$0,08 \pm 0,09$	$0,68 \pm 1,12$	0,047
6,9,12-гексадекатриеновая к-та, метиловый эфир	Омега-3	$0,11 \pm 0,10$	$0,55 \pm 0,90$	0,053
<b>4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, бутиловый эфир</b>	<b>ДГК</b>	<b><math>12,50 \pm 12,40</math></b>	<b><math>3,95 \pm 6,84</math></b>	<b>0,055</b>
Олеиновая к-та, метиловый эфир	Омега-9	$4,43 \pm 6,12$	$18,80 \pm 15,60$	0,057
<b>4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, метиловый эфир</b>	<b>ДГК</b>	<b><math>19,30 \pm 14,60</math></b>	<b><math>8,97 \pm 2,67</math></b>	<b>0,059</b>
<b>Маркеры стандартизации</b>				
Маркер «ЭПК + ДГК»		$33,30 \pm 10,30$	$13,3 \pm 4,92$	0,0016
Маркер « $\omega 6 + \omega 11$ »		$2,06 \pm 2,20$	$10,2 \pm 1,89$	0,0004

Примечание: маркер «ЭПК + ДГК» — сумма площадей пиков 5,8,11,14,17-ЭПК (пропиловый эфир) 4,7,10,13,16,19-ДГК (бутиловый эфир), 4,7,10,13,16,19-ДГК (метиловый эфир); маркер « $\omega 6 + \omega 11$ » — сумма площадей пиков следующих компонентов — 6-октадеценовая к-та, метиловый эфир, 6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, метиловый эфир, линолевая к-та, метиловый эфир.

Представляет интерес рассмотреть, наличие каких же конкретных компонент жирнокислотного состава позволяет отличать препараты в кластере с низкой степенью стандартизации состава от препаратов с более высокой. Полученные при построении метрической картой условные оси X и Y должны соответствовать содержанию каких-то более конкретных веществ или групп веществ. Для установления конкретных показателей биохимического качества стандартизации мы сравнили содержание всех 44 веществ в кластере слабостандартизированных препаратов с содержанием этих веществ во всех остальных препаратах. Установленные различия суммированы в табл. 4.

В результате анализа данных и расшифровки осей метрической карты было получено два наиболее информативных маркера жирнокислотного состава, которые позволяют максимально эффективно отличать более стандартизированные препараты омега-3 ПНЖК от менее стандартизированных.

Маркер «ЭПК + ДГК» представляет собой сумму площадей пиков 5,8,11,14,17-ЭПК (пропиловый эфир), 4,7,10,13,16,19-ДГК (бутиловый эфир), 4,7,10,13,16,19-ДГК (метиловый эфир). Значения маркера «ЭПК + ДГК» были достоверно выше в группе более стандартизированных препаратов ( $33,3 \pm 10,3\%$ ), чем в группе менее стандартизированных ( $13,3 \pm 4,9\%$ ;  $P = 0,0016$ ).

Маркер « $\omega 6 + \omega 11$ » — сумма площадей пиков следующих компонентов: 6-октадеценовая к-та, метиловый эфир, 6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, метиловый эфир, линолевая к-та, метиловый эфир. Значения маркера « $\omega 6 + \omega 11$ » были достоверно ниже в группе более стандартизированных препаратов ( $2,06 \pm 2,2 \pm 10,3\%$ ), чем в группе менее стандартизированных ( $10,2 \pm 1,9\%$ ;  $P = 0,0004$ ).

Диаграмма состава исследованных препаратов в осях « $\omega 6 + \omega 11$ » — «ЭПК + ДГК» представлена на рис. 4. Очевидно, что более стандартизированные препараты лежат в области диаграммы, соответствующей значениям

маркеров «ЭПК + ДГК»  $> 23\%$ , « $\omega 6 + \omega 11$ »  $< 5\%$ . Менее стандартизированные препараты лежат в области диаграммы, соответствующей «ЭПК + ДГК»  $< 20\%$ , « $\omega 6 + \omega 11$ »  $> 8\%$ .

Полученные нами маркеры позволяют проводить своего рода скрининговое исследование качества стандартизации субстанций для изготовления препаратов омега-3 ПНЖК. Предположим, что в результате хроматографического анализа получены следующие значения маркеров: «ЭПК + ДГК» =  $13\%$ , « $\omega 6 + \omega 11$ » =  $9\%$ . Такие значения соответствуют высокому уровню примесей, характерных для так называемого рыбьего жира.

В дополнение к маркерам «ЭПК + ДГК» и « $\omega 6 + \omega 11$ », позволяющим классифицировать препараты омега-3 ПНЖК как более стандартизированные и менее стандартизированные, мы также вводим коэффициент стандартизации (КСТ), оценивающий соответствие реально измеренных уровней омега-3 ПНЖК содержанию омега-3 ПНЖК, заявляемому производителем. КСТ рассчитывается как композиция четырех компонент:  $\text{КСТ}(\%) = 1 - \omega_{\text{соотв}} - \text{ЭПК}_{\text{соотв}} - \text{ДГК}_{\text{соотв}} - \text{Др. } \omega_{\text{соотв}}$ , где

- $\omega_{\text{соотв}} = \omega_{\text{заявл}}(\%) - \omega_{\text{изм}}(\%)$  соответствие заявленного общего содержания омега-3 ПНЖК измеренному. Если препарат содержит больше омега-3, чем заявлено, то это увеличивает  $\omega_{\text{соотв}}$ ;
- $\text{ЭПК}_{\text{соотв}} = \text{ЭПК}_{\text{заявл}}(\%) - \text{ЭПК}_{\text{изм}}(\%)$ , если заявлено содержание ЭПК. Если нет, то назначается штрафной процент (мы использовали величину  $15\%$ , которая отражает среднее содержание ЭПК в слабостандартизированных препаратах);
- $\text{ДГК}_{\text{соотв}} = \text{ДГК}_{\text{заявл}}(\%) - \text{ДГК}_{\text{изм}}(\%)$ , если заявлено содержание ДГК, в противном случае — штрафной процент ( $10\%$ );
- $\text{Др. } \omega_{\text{соотв}} = |\text{Др. } \omega_{\text{заявл}} - \text{Др. } \omega_{\text{изм}}|$  — абсолютное значение разности между заявленным измеренным содержанием других омега-3 ПНЖК. Др.  $\omega_{\text{заявл}}$  определяется как разница между общим содержанием омега-3 и суммарным содержанием ЭПК + ДГК.

Препараты Омакор и Элевит Кормление характеризовались наиболее высокими значениями коэффициента стандартизации. Результаты оценки качества стандартизации посредством КСТ (%) соответствуют оценкам с использованием маркеров «ЭПК + ДГК», « $\omega 6 + \omega 11$ », так как установлены достоверные корреляции между коэффициентом стандартизации и значениями маркеров «ЭПК + ДГК», « $\omega 6 + \omega 11$ ».

Тем не менее коэффициент КСТ (%) предоставляет дополнительную информацию о качестве стандартизации. Например, значение КСТ (%) для Омега-3 Допельгерц Актив было достаточно высоко (102,1 %), так как реально измеренное содержание различных ПНЖК в соответствующем образце практически полностью соответствовало содержанию, заявляемому изготовителем.

Кроме того, при оценке препаратов омега-3 ПНЖК, с точки зрения нутрициальной поддержки беременности, важно оценить относительное содержание ДГК в препарате по отношению ко всем остальным омега-3 ПНЖК. Дело в том, что во время беременности истощается депо ДГК в мембранах эритроцитов, так как последние усиленно переносят ДГК к плоду [16]. Поэтому для нутрициальной поддержки беременных важно высокое соотношение ДГК. Среди исследованных препаратов, отличающихся более высоким качеством стандартизации и коэффициента КСТ (%), наибольшее относительное содержание ДГК было найдено в препарате Элевит Кормление и несколько меньшее в препарате ОмегаМама 9 месяцев, Фемибион наталкер-2. Другие виды омега 3 ПНЖК (не ДГК, не ЭПК) в ряде нестандартизированных препаратов составляют существенные количества. Так, в образцах ДГК капс, Омега-3 Допельгерц Актив другие виды омега-3 ПНЖК составляют 30–35 %, в образце Солгар омега-3 700 — 20 %.

## Заключение

Препараты омега-3 ПНЖК отпускаются без рецепта. Информацию о необходимости коррекции потребления омега-3 ПНЖК пациентки получают через СМИ, в интернет-пространстве

и, значительно реже, от врачей, рекомендующих тот или иной препарат. Поэтому окончательный выбор препарата омега-3 ПНЖК осуществляет пациентка, зачастую по совету фармацевта в аптеке.

В настоящей работе мы провели комплексное исследование состава 11 препаратов омега-3 ПНЖК с хроматографическим определением более 40 метаболитов жирных кислот и других соединений. Получены количественные маркеры, позволяющие отделять препараты на основе стандартизированных омега-3 ПНЖК (Элевит Кормление, Омакор, Солгар омега-3 700 и др.) от менее стандартизированных препаратов (Fish oil-Teva, Омегатрин, Омеганол). В стандартизированных препаратах значения маркера «ЭПК + ДГК» в 2,5 раза выше ( $P = 0,0016$ ), а маркера « $\omega 6 + \omega 11$ » — в 5,0 раза ниже ( $P = 0,0004$ ). Вычисления коэффициента стандартизации, оценивающего соответствие измеренных уровней омега-3 ПНЖК заявленному производителем содержанию, показали, что биологически активные добавки к пище Элевит Кормление, Солгар омега-3 700 и препарат Омакор характеризовались наилучшим качеством стандартизации. Тем не менее в инструкции к препарату Омакор, а также в инструкциях к применению биологически активных добавок к питанию с достаточно высокой степенью стандартизации (Омега-3 концентрат, Солгар омега-3 700) отсутствует разрешение к применению у беременных и у кормящих матерей. У менее стандартизированных биологических активных добавок к питанию Fish oil-Teva, Омегатрин, Омеганол также отсутствует разрешение к применению у беременных и кормящих матерей.

## Список литературы

1. Лиманова О. А., Громова О. А., Торшин И. Ю., Волков А. Ю., Гаустян А. Н., Гришина Т. Р., Керимкулова Н. В., Сардарян И. С., Сониная Н. П., Томилова И. К., Федотова А. Э. Низкое потребление омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и риск различных заболеваний у женщин репродуктивного возраста. *РМЖ*, № 9, 2017, с. 33–45.
2. Громова О. А., Торшин И. Ю., Захарова И. Н., Томилова И. К., Гаустян А. Н. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: природные источники и значение в педиатрической практике. *РМЖ*, 2017. Т. 25. № 11. С. 836–842.
3. Мареев В. Ю. Отчет о работе Совета экспертов «Актуальность применения этиловых эфиров омега-3 полиненасыщенных жирных кислот ( $\omega$ -3 ПНЖК, 90 %, 1 г) у постинфарктных пациентов

с сопутствующей кардиологической патологией». *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016; 15 (4): 301–304. DOI: 10.18087/rhj.2016.4.2260.

4. Громова О. А., Торшин И. Ю., Калачева А. Г., Грустливая У. Е., Керимкулова Н. В., Гришина Т. Р., Гусев Е. И. Перспективы использования стандартизированных форм омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в неврологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2012. Т. 112. № 1. С. 101–105.
5. Торшин И. Ю., Гусев Е. И., Громова О. А., Калачева А. Г., Рудаков К. В. Мировой опыт изучения эффектов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: влияние на когнитивный потенциал и некоторые психические расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2011. Т. 111. № 11. С. 79–86.
6. Mason RP, Sherratt SCR. Omega-3 fatty acid fish oil dietary supplements contain saturated fats and oxidized lipids that may interfere with their intended biological benefits. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Jan 29; 483 (1): 425–429. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.12.127. Epub 2016 Dec 21. PubMed PMID: 28011269.
7. Kutzner L, Ostermann AI, Konrad T, Riegel D, Hellhake S, Schuchardt JP, Schebb NH. Lipid Class Specific Quantitative Analysis of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Food Supplements. *J Agric Food Chem*. 2017 Jan 11; 65 (1): 139–147. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b03745. Epub 2016 Dec 22. PubMed PMID: 28005361.
8. Васильковский В. Е., Горбач Т. А., Есипов А. В., Светашев В. И., Яцкова М. А. Препараты омега-3 жирных кислот и их применение в медицине. *Тихоокеанский медицинский журнал*, 2010, № 2 (40), с. 15–20.
9. I. Yu. Torshin and K. V. Rudakov, "On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification," *Pattern Recogn. Image Anal*. 25 (4), 577–587 (2015).
10. Torshin I. Y., Rudakov K. V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017. T. 27. № 1. С. 16–28.
11. 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. T. 27. № 2. С. 184–199.
12. Torshin I. Y., Rudakov K. V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016. С. 1.
13. 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. T. 26. № 3. С. 483–496.
14. Torshin I. Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2013. T. 23. № 2. С. 319–327.
15. Громова О. А., Калачева А. Г., Торшин И. Ю., Рудаков К. В., Грустливая У. Е., Юдина Н. В., Егорова Е. Ю., Лиманова О. А., Федотова А. Э., Грачева О. Н., Никифорова Н. В., Сатарина Т. Е., Гоголева И. В., Гришина Т. Р., Курамшина Д. Б., Новикова Л. Б., Лисицына Е. Ю., Керимкулова Н. В., Владимиров И. С., Чекарцева М. Н. с соавт. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013. № 6 (259). С. 115–129.
16. Ghebremeskel K, Min Y, Crawford MA, Nam JH, Kim A, Koo JN, Suzuki H. Blood fatty acid composition of pregnant and nonpregnant Korean women: red cells may act as a reservoir of arachidonic acid and docosahexaenoic acid for utilization by the developing fetus. *Lipids*. 2000 May; 35 (5): 567–74. PMID: 10907792.

