

# Кросс-секционное исследование риска различных заболеваний у женщин репродуктивного возраста на фоне крайне низкого потребления омега-3 полиненасыщенных жирных кислот

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

А. Н. Галустян, к.м.н., доцент, зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики<sup>3</sup>

Т. Р. Гришина, д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии<sup>4</sup>

А. Г. Калачева, к.м.н., доцент кафедры фармакологии<sup>4</sup>

Н. П. Лапочкина, д.м.н., доцент, зав. кафедрой онкологии, акушерства и гинекологии<sup>4</sup>

О. А. Лиманова, к.м.н., доцент кафедры фармакологии<sup>4</sup>

С. И. Малявская, д.м.н., проф., проректор по научной работе<sup>5</sup>

Н. И. Тапильская, д.м.н., проф., в.н.с. отделения вспомогательных репродуктивных технологий<sup>6</sup>

Н. К. Тетруашвили, д.м.н., зав. 2-м отделением акушерским патологии беременности<sup>7</sup>

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

<sup>1</sup>Институт фармакоинформатики ФГУ «Федеральный исследовательский центр „Информатика и управление“» РАН, Москва

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

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск

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

<sup>7</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва

## Cross-sectional study of various diseases risk in reproductive age women on background of extremely low intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids

O. A. Gromova, A. N. Galustyan, T. R. Grishina, A. G. Kalacheva, N. P. Lapochkina, O. A. Limanova, S. I. Malyavskaya, N. I. Tapil'skaya, N. K. Tetruashvili, I. Yu. Torshin

Federal Research Centre 'The Informatics and Management', Moscow; Big Data Storage and Analysis Centre of Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow; Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg; Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo; Northern State Medical University, Arkhangelsk; Scientific and Research Institute for Obstetrics and Gynecology n.a. D. O. Ott, Saint Petersburg; National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V. I. Kulakov, Moscow; Russia

### Резюме

Недостаточная обеспеченность женщин репродуктивного возраста омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), в том числе эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и докозагексаеновой кислоты (ДГК), повышает риск репродуктивных и соматических патологий. В статье представлены результаты кросс-секционного исследования россиянок репродуктивного возраста (18–35 лет, n = 1225). Суммарное потребление омега-3 ПНЖК было весьма низким (150 ± 99 мг/сут), а потребление ЭПК и ДГК – чрезвычайно низким: ЭПК 42 ± 35 мг/сут (рекомендовано 600 мг/сут), ДГК 39 ± 33 мг/сут (рекомендовано 700 мг/сут). Более низкое суммарное потребление омега-3 ПНЖК было ассоциировано с депрессивными синдромами (P = 0,0104), дисфункцией сердечного клапана (P = 0,0310), повышенной частотой герпетической инфекции (P = 0,0284) и недостаточным потреблением других микронутриентов (витаминов группы В, цинка, железа, селена, витамина А). Низкое потребление ЭПК ассоциировано со сниженными уровнями фолликул-стимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (P = 0,0352), гипергомоцистеинемией (P = 0,0115), гиперинсулинемией (P < 0,00001), патологией печени (P = 0,0061) и с повышенным накоплением кадмия, ртути и свинца (P = 0,0352). Низкое потребление ДГК было ассоциировано с гиперинсулинемией (P < 0,0001), патологией печени (P = 0,0370), длительным заживлением ран (P = 0,056), сниженными уровнями ФСГ (P = 0,0350), хроническим бронхитом (P = 0,0524), депрессией (P = 0,0110) и полипрагмацией (P < 0,00001). Количество женщин, регулярно употребляющих препараты на основе ЭПК/ДГК, не превышало 6,5% (n = 80). Таким образом, дотация ДГК/ЭПК является важным ресурсом для улучшения соматического и репродуктивного здоровья россиянок 18–35 лет.

Ключевые слова: кросс-секционное исследование, омега-3 ПНЖК, опросники питания, топологический анализ данных.

### Summary

Insufficient provision of women of reproductive age with omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA), including eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), increases the risk of reproductive and somatic pathologies. The article presents the results of a cross-sectional study of Russian women of reproductive age (18–35 years old, n = 1225). The total consumption of omega-3 PUFA was very low (150 ± 99 mg/day), and the consumption of EPA and DHA was extremely low: EPA 42 ± 35 mg/day (recommended 600 mg/day), DHA 39 ± 33 mg/day (recommended 700 mg/day). Lower total intake of omega-3 PUFAs was associated with depressive syndromes (P = 0.0104), heart valve dysfunction (P = 0.0310), increased frequency of herpes infection (P = 0.0284), and insufficient intake of other micronutrients (vitamins group B, zinc, iron, selenium, vitamin A). Low consumption of EPA is associated with decreased levels of follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (P = 0.0352), hyperhomocysteinemia (P = 0.0115), hyperinsulinemia (P < 0.00001), liver disease (P = 0.0061) and with increased accumulation of cadmium, mercury and lead (P = 0.0352). Low DHA intake was associated with hyperinsulinemia (P < 0.0001), liver disease (P = 0.0370), prolonged wound healing (P = 0.0560), decreased FSH levels (P = 0.0350), chronic bronchitis (P = 0.0524), depression (P = 0.0110) and polypharmacy (P < 0.00001). The number of women regularly using EPA/DHA-based drugs did not exceed 6.5% (n = 80). Thus, the DHA/EPA subsidy is an important resource for improving the somatic and reproductive health of Russian women aged 18–35 years.

Key words: cross-sectional study, omega-3 PUFA, nutritional questionnaires, topological data analysis.

## Введение

Десятки тысяч исследований, проведенные по всему миру, показали фундаментальное значение микронутриентов для репродуктивного здоровья женщины. Эти эссенциальные факторы питания абсолютно необходимы для нормального обмена веществ, роста и развития плода, защиты организма беременной от вредных воздействий окружающей среды [1–3].

Адекватное потребление микронутриентов особенно важно в первую тысячу дней жизни: 270 дней внутриутробного развития и первые 2 года жизни (730 дней) [4]. Концепция первых тысячи дней жизни важна потому, что достаточное потребление микронутриентов в период всей беременности и лактации влияет на здоровье в течение всей последующей жизни человека [5]. Клинико-эпидемиологические исследования показали, что питание матери во время беременности и лактации определяет нейрофизиологическое развитие, формирование иммунитета и здоровой микробиоты у ребенка [6]. Достаточное потребление микронутриентов женщиной в первые тысячу дней жизни плода (ребенка) устраняет метаболические нарушения [7], профилактирует пороки развития плода [8], повышает нутритивное качество материнского молока и в последующем предупреждает развитие у ребенка хронических заболеваний – ожирения, сахарного диабета, бронхиальной астмы, артериальной гипертензии [9, 10].

Сочетанные дефициты многих микронутриентов, влияющих на развитие ребенка в первые тысячу дней, широко распространены среди женщин репродуктивного возраста в России, а также в европейских и азиатских странах. Сниженная обеспеченность женщин такими микронутриентами, как витамины В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, Е, магнием, селеном, цинком достоверно ассоциирована с нарушениями липидного профиля крови, повышенным риском гипергомоцистеинемии, нарушениями барьерной функции кожи, эндометриозом, ожирением и частыми ОРЗ [11], что негативно влияет на течение беременности.

Омега-3 ПНЖК – крайне недооцененная группа микронутриентов. Исследования по взаимосвязи обеспеченности организма омега-3 ПНЖК с риском различных заболеваний проводятся преимущественно в кардиологии (GISSI Prevenzione, GISSI-HF, ASCEND, ORIGIN, VITAL и др.): относительный риск сердечно-сосудистой патологии при приеме стандартизированных омега-3 ПНЖК снижается по крайней мере на 8–10%. В то же время омега-3 ПНЖК характеризуются широким спектром молекулярно-физиологических эффектов, включающих противовоспалительный, антиаритмический, антиагрегантный и др. [12], а низкая обеспеченность организма омега-3 ПНЖК повышает риск соматических и репродуктивных заболеваний [13].

В частности, омега-3 ПНЖК модулируют метаболизм простагландинов и их производных. Кроме того, ЭПК и ДГК необходимы для синтеза медиаторов разрешения воспаления – резолвинов, нейропротектинов и маресинов [14]. При дефиците омега-3 ПНЖК во время беременности у женщин чаще возникает послеродовая депрессия.

У детей, выношенных на фоне дефицита омега-3 ПНЖК в организме матери, страдают интеллектуальное развитие, речь, чаще отмечается патология зрения [4]. Поэтому недостаточное потребление омега-3 ПНЖК является важным фактором риска патологий беременности, преждевременных родов, послеродовой депрессии, нарушения лактации, снижения качества грудного молока и др.

В настоящем исследовании представлены результаты кросс-секционного исследования россиянок репродуктивного возраста (18–35 лет,  $n = 1\,225$ ), основанного на выборке из базы данных (БД) Института микроэлементов (ИМБД) – разносторонней медицинской информации для нескольких тысяч пациентов, обследованных в рамках исследовательских программ Московского сотрудничающего центра Института микроэлементов при ЮНЕСКО (<http://trace-elements.ru>). Для анализа комплексных взаимодействий были использованы современные методы топологического анализа данных, разрабатываемые в рамках алгебраического подхода к распознаванию [15–17]. Использование этих новейших методов анализа связано с тем, что обычные статистические модели, повсеместно используемые для анализа биомедицинских данных, не позволяют проводить исчерпывающий анализ взаимосвязей в больших массивах разнородных признаков (то есть параметров состояния здоровья пациентов).

## Материалы и методы

### База данных

ИМБД содержит медицинскую информацию для нескольких тысяч пациентов, обследованных в рамках исследовательских программ. Пополнение ИМБД осуществляется не только за счет проведения собственных исследований, но и за счет данных, содержащихся в таких БД, как комплексы баз данных NCBI, EUROCAT, GPRD и др. Для каждого пациента в ИМБД вводятся демографические параметры, род занятий, антропометрия, состояние сердечно-сосудистой системы, оценка физической активности, употребление алкоголя и курение табака, стандартный и биохимический анализы крови (в том числе на глюкозу, инсулин, С-пептид, гликированный гемоглобин, витамины), медицинский анамнез (в том числе акушерский и гинекологический, эндокринологический, дерматологический, урологический и др.), текущие оценки состояния здоровья по различным шкалам, оценки потребления различных витаминов, макро- и микроэлементов по опросникам и дневникам диеты и другие. В настоящем исследовании на основании информации в ИМБД была сформирована когорта россиянок репродуктивного возраста (18–35 лет;  $n = 1\,225$ ).

### Методы интеллектуального анализа данных

Для стандартной обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализов. Сравнение

прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия  $\chi^2$ , Т-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни и тест Стьюдента. Использовались прикладная программа Statistica 6.0 и электронные таблицы Microsoft Excel.

Помимо стандартных методов статистики, в ходе анализа данных скрининга были использованы новые математические подходы для установления интервалов информативных значений численных параметров, нахождение метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования и построения метрических карт [18–20].

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

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

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

Нахождение метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования. Одной из основных проблем анализа биомедицинских данных является

адекватное проведение мультипараметрического анализа, что связано с эффектами так называемого множественного тестирования (термин математической статистики) или смешивания эффектов различных факторов (биостатистика). В настоящей работе использован подход, основанный на фундаментальной концепции метрики (в математике метрика – функция измерения расстояния между точками, которая удовлетворяет аксиоме треугольника). Точками в данном случае являются изученные параметры пациентов. Набор точек с заданной метрикой называется метрической конфигурацией. Измеряя попарные расстояния между этими точками, становится возможным установление метрических сгущений (кластеров близко лежащих точек) и затем построение метрических карт (проекций метрических конфигураций на плоскость), которые являются наглядными диаграммами, отражающими весь массив исследованных корреляций биомедицинских параметров. Ниже приведены краткое описание алгоритма поиска метрических сгущений на основе  $\rho$ -сетей, выбор вершин  $\rho$ -сети, построение метрической конфигурации как матрицы попарных расстояний и процедур поиска собственно метрических сгущений.

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

Полученные в работах [18–20] 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  $a$  вычисляются  $i$ -спектры  $\{F_i(r) = \gamma_i(r)\}$ , их непрерывные представления  $\{F_i(r) = \gamma_i^\sigma(r)\}$  и профили обобщенной плотности  $\{\eta_i(r) = F_i'(r) = f_i(r)\}$   $i$ -спектром называется функция  $\gamma_i(r)$ , которой соответствует подстановка  $\gamma_i = ((\rho_{ij}, |\hat{O}_i(a, \rho_{ij})| / N), \rho_{ij} \leq \rho_{ij2} \leq \dots \leq \rho_{ijN})$ , где  $\hat{O}_i(a, x) = \{j \in a \mid \rho_{ij} \leq x\}$  – замкнутая сферическая  $x$ -окрестность  $i$ -й точки в  $a$ .

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

ляются как  $S_{ik} = \{s_{ik} = j | \rho_{ij} \in \pi_{ik}, m = 1..n_{ik}, j = 1..N\}$ , где  $n_{ik} = |S_{ik}|$ , а множества  $\{\pi_{ik}\}$  представляют собой множества интервалов, локализирующих пики обобщенной плотности  $\eta_i(r)$  на  $i$ -й оси. Множества  $\rho_i = \{\pi_{ik}\} = \{[lb(r_k, \kappa_{i,min}) \dots rb(r_k, \kappa_{i,min})] | r_k \in \kappa_{i,max}\}$ ,  $k = 1 \dots |\kappa_{i,max}|$  вычисляются с использованием функции выделения элемента множества  $k$ , ближайшего к  $r$  слева,  $lb(r, \kappa) = a \in \kappa, a < r | \forall b \in \kappa, b < r : r - b > r - a$ , функции выделения элемента множества  $k$ , ближайшего к  $r$  справа,  $rb(r, \kappa) = a \in \kappa, a > r | \forall b \in \kappa, b > r : b - r > a - r$ . Множества  $\kappa_{i,min}$  и  $\kappa_{i,max}$  вычисляются на основании определенных на первом этапе профилей обобщенной плотности  $\{\eta_i(r) = F'_i(r) = f_i(r)\}$ ,  $\kappa_{i,min} = \{r \in R | (\eta'_i(r) = 0) \wedge (\eta''_i(r) > 0)\}$ , а множество координат всех максимумов обобщенной плотности – как  $\kappa_{i,max} = \{r \in R | (\eta'_i(r) = 0) \wedge (\eta''_i(r) < 0)\}$ .

На третьем шаге на основании множества  $\{S_j\}$  находится множество  $X_\alpha = \{\chi_j = |S_j| / N\}$ , 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  $|S_j| / N$ . Одновременно для каждой точки в списке  $\hat{1}^- X_\alpha$  определяется система  $\beta$ -окрестностей  $\hat{O}_\beta(j, r)$  и находится соответствующее зерно  $\hat{O}_\beta(j, 0)$ . Альтернативно возможно вычислить значения  $V_\alpha = \{\sum_{i=1}^N \lambda_i(j), i = 1..N\}$ , где  $\lambda_i(j)$  оценивает выполнимость условия вхождения  $j$ -й 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  $\hat{1}^- V_\alpha$ . Далее на основании упорядоченного списка зерен и окрестностей  $\hat{O}_\beta(j, r)$  строится дерево возможных  $(\xi, \gamma)$ -разбиений [19] 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 [15–17].

**Построение метрических карт.** Как было указано выше, карта метрической конфигурации или *метрическая карта* является наглядной диаграммой, отражающей весь массив исследованных корреляций. С математической точки зрения, метрическая карта представляет собой проекцию метрической конфигурации на плоскость. Эта проекция осуществляется на основе определенной ранее матрицы  $D$  расстояний точек  $\rho$ -сети 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, и содержит искомую проекцию исследуемой метрической конфигурации на плоскость.

## Результаты

В выборке обследованных женщин 18–35 лет ( $n = 1225$ ) 200 женщин (18%) были беременны на момент обследования. У 943 (77%) участниц была установлена хотя бы одна беременность в анамнезе. При этом у 772 участниц (63%) в анамнезе зарегистрировано грудное вскармливание новорожденного ребенка. Возраст первой беременности составил  $24,0 \pm 4,5$  года.

Результаты настоящего кросс-секционного исследования указали на низкое потребление омега-3 ПНЖК в среднем по выборке ( $150 \pm 99$  мг/сут, норма – 600–1000 мг/сут). Более низкое диетарное потребление омега-3 ПНЖК было ассоциировано с депрессивными синдромами ( $P = 0,0104$ ), пролапсом митрального клапана ( $P = 0,0310$ ), герпетической инфекцией ( $P = 0,0284$ ), хроническим бронхитом ( $P = 0,0400$ ), депрессией ( $P = 0,0350$ ), утратой коренных зубов ( $P = 0,0140$ ), аутоиммунными заболеваниями ( $P = 0,0310$ ).

Низкое потребление ЭПК ассоциировано со снижением концентраций фолликул-стимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона ( $P = 0,0352$ ), гипергомоцистеинемией ( $P = 0,0115$ ), гиперинсулинемией ( $P < 0,00001$ ), патологией печени ( $P = 0,0061$ ) и накоплением токсических металлов – кадмия, ртути и свинца ( $P = 0,0352$ ). Сниженное потребление ДГК было также ассоциировано с гиперинсулинемией ( $P < 0,0001$ ), патологией печени ( $P = 0,0370$ ), длительным заживлением ран ( $P = 0,0560$ ) и со сниженными уровнями ФСГ ( $P = 0,0350$ ). Кроме того, недостаточное потребление ДГК соответствовало повышенному риску хронического бронхита ( $P = 0,0524$ ), патологии печени ( $P = 0,0370$ ), депрессии ( $P = 0,0110$ ) и также полипрагмазии ( $P < 0,00001$ ).

Среднесуточное потребление двух основных разновидностей омега-3 ПНЖК, ЭПК и ДГК, было чрезвычайно низким и составило всего  $42 \pm 35$  мг/сут для ЭПК (норма 600 мг/сут) и  $39 \pm 33$  мг/сут для ДГК (норма 700 мг/сут) [14]. При этом 95% обследованных женщин потребляли не более 82 мг/сут ЭПК и не более 110 мг/сут ДГК (рис. 1).

В России рекомендовано среднесуточное потребление 700 мг/сут ДГК и 600 мг/сут ЭПК [15], то есть в сумме

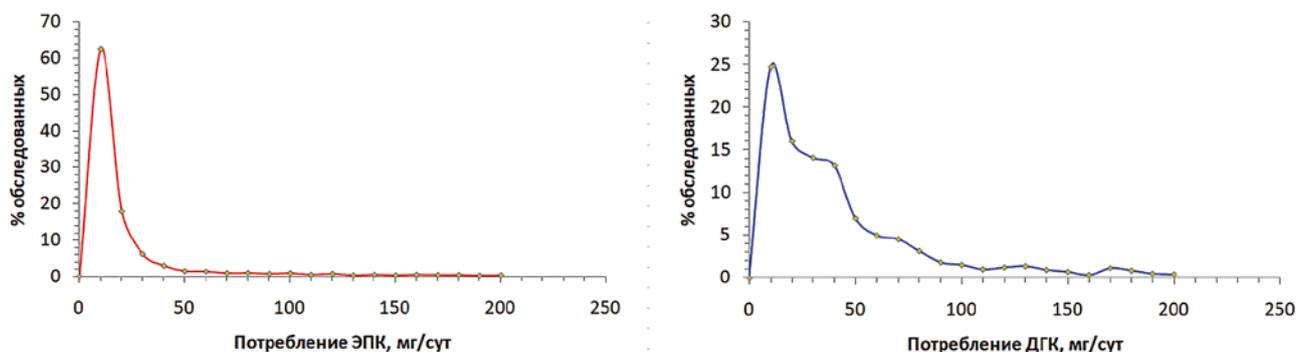


Рисунок 1. Распределение пациенток по потреблению ЭПК и ДГК (мг/сут).

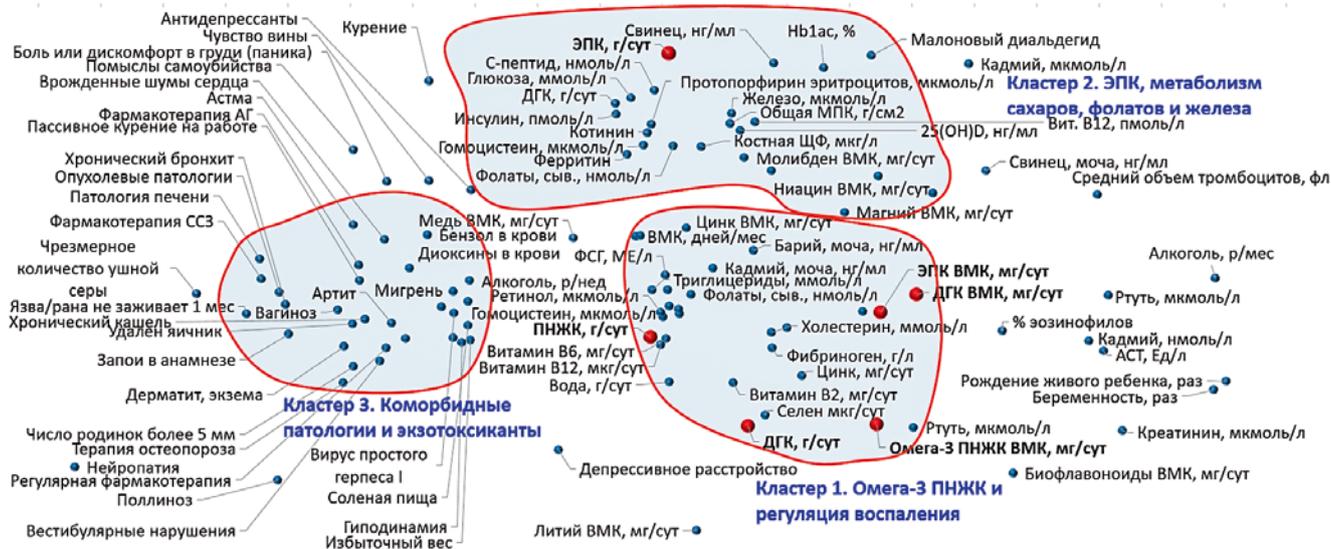


Рисунок 2. Метрическая карта исследования и сгущения (кластера) исследованных показателей в когорте россиянок репродуктивного возраста ( $n = 1225$ ; 18–35 лет). Приведены 180 из 437 исследованных показателей, которые были достоверно ассоциированы с показателями потребления омега-3 ПНЖК обследованными.

1300 мг/сут. По разным странам рекомендации по приему омега-3 ПНЖК колеблются от 500 до 2000 мг/сут с верхним допустимым пределом потребления 3000 мг/сут [4]. Таким образом, в исследуемой группе россиянок 18–35 лет отмечен выраженный дефицит диетарного потребления ЭПК и ДГК.

Анализ взаимодействий между обеспеченностью ДГК/ЭПК и состоянием здоровья участниц был проведен посредством современных методов интеллектуального анализа данных – метрических сгущений и метрических карт. В ходе настоящего исследования для каждой из пациенток был собран массив из 437 параметров, включающих антропометрические, демографические, клинико-лабораторные, иммуногистохимические и другие данные. Такой массив данных соответствует  $437 \cdot 436/2 = 95\,266$  парных корреляций параметров,  $4,14 \cdot 10^7$  тройственных взаимодействий и т. д. При использовании только стандартных статистических подходов невозможно компактно описать все эти взаимодействия между изученными параметрами.

Применяемый в настоящей работе метод метрических сгущений и метрических карт позволяет наглядно представить весь массив достоверных корреляций на одной диаграмме, называемой метрической картой исследования. Она представляет каждый из исследованных параметров точкой на плоскости (рис. 2). Расстояние между каждой парой точек пропорционально степени взаимодействия (корреляции) между соответствующими параметрами. Соответственно кластеры (сгущения) на метрической карте исследования отражают степень корреляции между группами параметров. Анализ метрической карты настоящего исследования позволил установить наличие трех сгущений (кластеров) взаимодействий между параметрами исследования (рис. 2).

Таким образом, весь массив корреляций в настоящем исследовании можно описать в терминах взаимодействий всего трех кластеров: 1) омега-3 ПНЖК и регуляция вос-

паления; 2) ЭПК, метаболизм сахаров, фолатов и железа; 3) коморбидные патологии и экзотоксиканты. Кластеры отражают взаимосвязи между анамнезом, клинической симптоматикой, уровнями витаминов, вредными привычками, параметрами биохимии крови и др. (см. далее).

В кластере 1 «омега-3 ПНЖК и регуляция воспаления» представлены взаимодействия между показателями суточного потребления омега-3 ПНЖК (общее потребление, ДГК/ЭПК по отдельности, ДГК/ЭПК в составе витаминно-минеральных комплексов), показателями *воспаления* (концентрации фибриногена, гомоцистеина, токсических ртути, бария, кадмия в биосубстратах, наличие краснухи и ветряной оспы в анамнезе) и атеросклеротического поражения эндотелия сосудов (концентрации холестерина и триглицеридов в крови, индекс массы тела). Эти взаимодействия омега-3 ПНЖК опосредованы потреблением, концентрацией в крови и ряда *других микронутриентов* (витаминов А, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолатов, цинка селена).

В кластере 2 «ЭПК, метаболизм сахаров, фолатов и железа» представлены ассоциации суточного потребления ЭПК с показателями состояния углеводного метаболизма (глюкоза, инсулин, Hb1ac% в крови), маркерами воспаления (гомоцистеин, ферритин, свинец, малоновый диальдегид, котинин, протопорфирин эритроцитов), показателями метаболизма костной ткани (общая минеральная плотность кости (МПК), концентрации костной щелочной фосфатазы (ЩФ) и основного метаболита витамина D – 25(OH)D) и потреблением других микронутриентов (витамины РР, В<sub>12</sub>, фолаты, железо, хром, магний, молибден).

В кластере 3 «коморбидные патологии и экзотоксиканты» представлены ассоциации между *ятрогенными факторами* (фармакотерапия, полипрагмазия), *экзотоксикантами* (пассивное курение, содержание токсических веществ в крови, запои в анамнезе и др.) и встречаемостью различных хронических коморбидных патологий (астма, хронический бронхит, патология печени, опухолевые

Достоверные ассоциации уровня потребления омега-3 ПНЖК (ДГК, ЭПК и др.) с различными параметрами состояния здоровья женщин 18–35 лет ( $n = 1225$ )

Признак	Да		Нет		P
	M	m	M	m	
Пассивное курение	148,4	105,7	152,1	95,8	0,001519
Миопия	147,2	96,0	152,2	99,4	0,009420
Кормление в анамнезе	150,7	92,4	142,7	105,6	0,000016
Рыба чаще раза в месяц	154,3	95,7	145,4	105,7	0,002660
Чувство вины	139,7	73,6	166,9	101,4	0,050850
Чувство никчемности	116,2	58,7	162,3	90,1	0,010430
Помыслы о самоубийстве (послеродовая депрессия)	69,9	63,7	170,6	59,0	0,050100
Дисфункция сердечного клапана (пролапс митрального клапана)	52,6	38,7	168,5	96,1	0,030860
Герпетическая инфекция	149,9	93,0	157,4	107,7	0,028350
Хронический кашель	127,3	74,2	152,8	100,1	0,055400
Прием микронутриентных комплексов	156,7	96,6	146,3	99,8	0,000013

Примечание: M – среднее потребление; m – стандартное отклонение.

патологии, артрит, наличие диабета в семейном анамнезе, затрудненное заживление ран, дерматит, экзема, вирус простого герпеса и др.). Как показано ниже, эти факторы ассоциированы с недостаточным потреблением омега-3 ПНЖК в форме ЭПК и ДГК.

И наоборот, более высокое потребление омега-3 ПНЖК было достоверно ассоциировано с нормализацией концентраций ФСГ ( $P = 0,032$ ), инсулина ( $P = 0,006$ ) и глюкозы ( $P = 0,00003$ ). На рисунке 2 эти и многие другие взаимодействия представлены в форме метрической карты. Далее мы рассмотрим достоверные ассоциации между различными показателями состояния здоровья обследованных и показателями потребления омега-3 ПНЖК (суточное потребление омега-3 ПНЖК, а также ЭПК и ДГК по отдельности, см. табл. 1–3).

Более высокая обеспеченность омега-3 ПНЖК была ассоциирована с более высоким потреблением рыбы (более раза в месяц;  $P = 0,0027$ ) и приемом микронутриентных комплексов (МНК,  $P = 0,000013$ ), а более низкая – с наличием пассивного курения ( $P = 0,00152$ ). Сниженное потребление омега-3 ПНЖК было ассоциировано с миопией ( $P = 0,0094$ ), герпетической инфекцией ( $P = 0,0284$ ), пролапсом митрального клапана ( $P = 0,0310$ ) и проявлениями послеродовой депрессии ( $P < 0,0500$ ). С пролапсом митрального клапана было ассоциировано выраженное снижение суточного потребления омега-3 ПНЖК (всего  $52,6 \pm 38,7$  мг/сут, контроль –  $168,5 \pm 96,1$  мг/сут;  $P = 0,0309$ ).

Наиболее яркие и дозозависимые корреляции отмечены между потреблением омега-3 ПНЖК и проявлениями послеродовой депрессии (рис. 3). Слабому проявлению депрессии в виде хронического чувства вины соответствовало сравнительно небольшое снижение потребления омега-3 ПНЖК ( $139,7 \pm 73,6$  мг/сут, контроль –  $166,9 \pm 101,4$  мг/сут;  $P = 0,05$ ). Умеренному проявлению депрессии (так называемое чувство никчемности) соответствовало более выраженное снижение ( $116,2 \pm 58,7$  мг/сут, контроль –  $162,3 \pm 90,1$  мг/сут;  $P = 0,01043$ ). Выраженному проявлению послеродовой депрессии (помыслы самоубийства) соответствовало столь же выраженное снижение ежедневного потребления омега-3 ПНЖК  $69,9 \pm 63,7$  мг/сут, контроль –  $170,6 \pm 59,0$  мг/сут;  $P = 0,0501$ ).

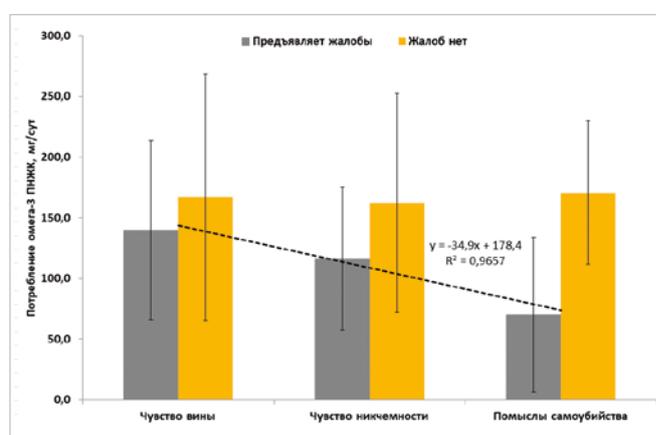


Рисунок 3. Различные признаки проявлений послеродовой депрессии и потребление омега-3 ПНЖК у женщин 18–35 лет ( $n = 1225$ ).

Известно, что омега-3 ПНЖК играют существенную роль в профилактике депрессивных состояний (в частности, послеродовой депрессии). Исследования, проведенные в разных странах, указали на достоверную ассоциацию между уровнем ДГК (измеряется в грудном молоке) и послеродовой депрессией [14].

Между низким потреблением ЭПК из микронутриентных комплексов, как было установлено, имеются достоверные ассоциации с широким кругом патологий (табл. 2), относящихся ко всем трем кластерам на рисунке 2. Например, низкое потребление ЭПК было ассоциировано с наличием нескольких крупных (более 5 мм) родинок ( $P = 0,035$ ), что, по данным клинико-эпидемиологических исследований, ассоциировано с повышенным риском меланомы у женщин [21]. На фоне низкого потребления ЭПК чаще наблюдаются сниженные уровни ФСГ и ЛГ в крови ( $P = 0,0350$ ), в то время как концентрации гомоцистеина ( $P = 0,0115$ ), глюкозы ( $P = 0,0525$ ) и инсулина ( $P = 8E^{-08}$ ) повышены (рис. 4). Усиленное накопление токсических кадмия и свинца также ассоциировано с весьма низким потреблением ЭПК ( $P = 0,0370$ ).

Помимо упоминаемых выше патологических состояний (признаки депрессии, наличие крупных родинок, меланома, сниженные уровни ФСГ и ЛГ, повышенные уровни гомоцистеина, глюкозы, инсулина, токсических металлов),

Достоверные ассоциации уровня потребления ЭПК из микронутриентных комплексов с параметрами состояния здоровья женщин 18–35 лет (n = 1225)

Признак	Да		Нет		P
	M	m	M	m	
ФСГ менее 5 МЕ/л	31,6	9,4	89,0	44,5	0,035200
ЛГ менее 3 МЕ/л	33,6	9,4	87,0	40,1	0,030500
Переливание крови в анамнезе	23,1	1,0	75,8	44,7	0,011520
Поллиноз	1,5	0,5	34,4	110,7	0,018990
Язва (рана) не заживает 1 месяц	2,0	0,8	9,9	11,6	0,031840
Нет родинок более 5 мм	89,0	44,0	22,0	8,0	0,035200
Кадмий менее 2 нмоль/л	79,8	44,7	20,1	3,0	0,015000
Гомоцистеин менее 6 мкмоль/л	75,8	44,0	23,1	20,0	0,011520
Ретинол менее 1 мкмоль/л	23,1	0,0	75,8	44,7	0,011520
Чрезмерное количество ушной серы	2,3	0,8	22,0	9,9	0,050400
Чувство вины	2,8	2,1	109,0	97,7	0,000151
Помыслы о смерти	1,0	1,0	62,7	97,4	0,000488
Антидепрессанты	2,0	2,0	44,5	44,0	0,011130
Страх смерти	1,8	0,8	45,1	37,0	0,002470
Средний объем тромбоцитов менее 8 фл	89,0	42,5	32,6	9,4	0,035200
Фибриноген менее 3 г/л	89,0	42,5	23,1	0,0	0,002746
Протопорфирин менее 1,2 мкмоль/л	75,8	44,7	23,1	0,0	0,011520
Глюкоза ниже 4,1 ммоль/л	165,8	91,5	15,0	8,0	0,052500
Инсулин ниже 38 пмоль/л	155,0	80,0	25,0	12,0	7,88E-08
Кадмий в моче ниже 0,07 нг/мл	99,0	57,0	38,0	8,0	0,035200
Свинец в моче ниже 0,2 нг/мл	89,0	42,5	31,6	9,4	0,037000
Алкоголь, регулярный прием	5,0	2,0	16,7	7,9	0,000600
МПК, абсорбциометрия менее 0,7 г/см <sup>2</sup> , правая рука	32,6	9,4	89,0	42,5	0,035200

Примечание: M – среднее потребление (мг/сут); m – стандартное отклонение (мг/сут).

низкое потребление ДГК (табл. 3) было ассоциировано с рядом дополнительных особенностей в исследованной когорте россиянок 18–35 лет.

Прежде всего следует отметить очевидный неврологический профиль нарушений, связанных с низким потреблением ДГК: нарушения слуха ( $P = 0,000039$ ), боли

в икроножных мышцах вследствие диабетической невропатии ( $P = 0,01203$ ), боли (покальвание) в конечностях ( $P = 0,0493$ ), нарушения вестибулярного аппарата, приводящие к падениям ( $P = 0,0540$ ), см. рисунок 5.

Крайне интересно отметить ассоциацию между очень низким потреблением ДГК ( $10,2 \pm 2,1$  мг/сут) и повышенной встречаемостью гиповитаминоза D (25(OH)D ниже 15 нг/мл;  $P = 0,000039$ ). Клинико-эпидемиологические исследования подтвердили взаимосвязь между низкими концентрациями 25(OH)D в сыворотке крови и частотой падений [2]. Также очень низкое потребление ДГК из МНК было ассоциировано с быстрой утомляемостью и плохой переносимостью физических нагрузок обследованными женщинами ( $P = 0,000007$ ).

Следует подчеркнуть, что метрическая карта на рисунке 2, представляющая результаты ис-

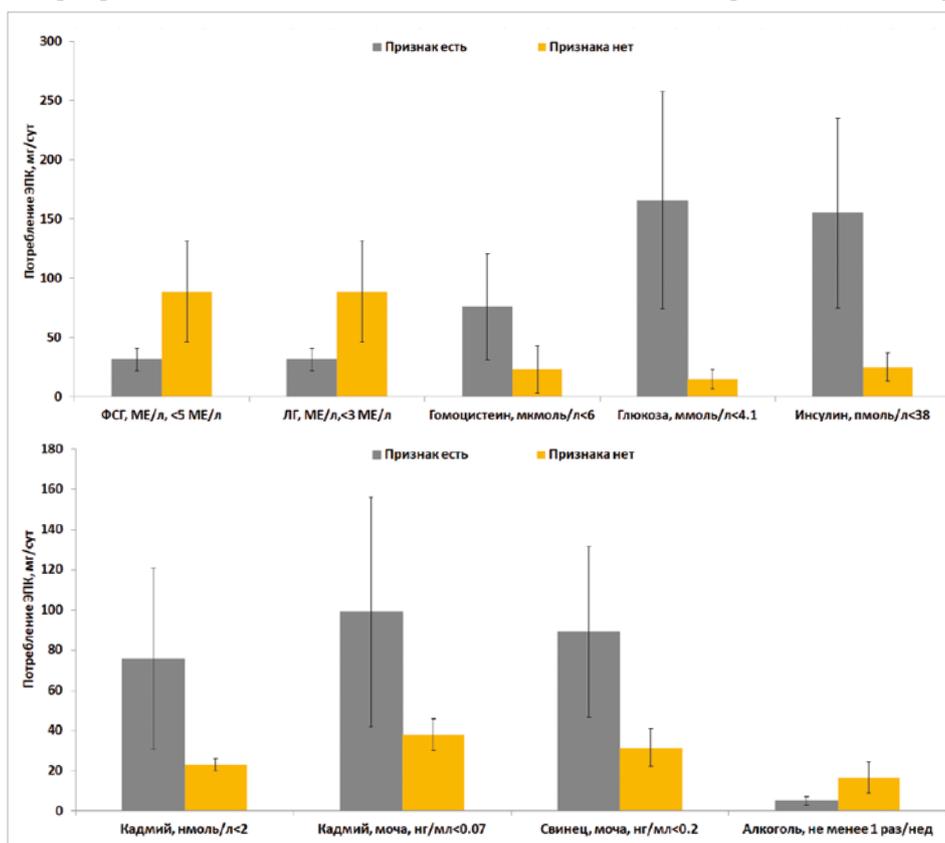


Рисунок 4. Потребление ЭПК и различные показатели метаболизма у женщин 18–35 лет (n = 1225).

**Достоверные ассоциации уровня потребления ДГК из микронутриентных комплексов (мг/сут) с параметрами состояния здоровья женщин 18–35 лет (n = 1225)**

Признак	Да		Нет		P
	M	m	M	m	
Плохая переносимость физических нагрузок	10,2	2,1	175,0	88,8	0,000007
ФСГ менее 3,5 МЕ/л	24,4	1,5	60,5	26,5	0,035200
Эмфизема	1,5	1,8	70,9	63,0	0,021890
Хронический бронхит	1,5	1,0	39,0	22,0	0,052400
Патология печени	2,0	0,8	36,0	21,0	0,037140
Язва (рана) не заживает 1 месяц	2,5	1,1	29,0	24,0	0,076000
Боли/покалывание в конечностях	3,5	1,7	13,6	10,5	0,049300
Боли в икроножных мышцах	6,4	5,3	18,6	10,5	0,012030
Число родинок более 5 мм – нет	60,5	26,5	25,9	2,1	0,035200
Меланома	1,0	0,0	37,0	25,0	0,001640
Вагиноз	10,2	2,1	140,3	105,6	0,005997
Рыба чаще раза в месяц	84,1	238,7	29,8	52,9	0,016550
Нет нарушений слуха	122,6	34,6	10,2	2,1	0,000039
Чувство вины	8,5	6,1	79,0	63,0	0,055570
Помыслы о смерти	1,5	0,5	70,0	51,0	0,000199
Помыслы о самоубийстве	1,5	0,5	10,5	5,8	0,000200
Антидепрессанты	0,8	0,8	105,0	52,0	0,011130
Средний объем тромбоцитов менее 7,8 фл	60,5	26,5	25,9	2,1	0,035200
Фибриноген менее 2,8 г/л	60,5	26,5	23,8	0,0	0,016260
Диоксин обнаружен	1,5	0,5	26,3	54,6	0,002185
Глюкоза ниже 5 ммоль/л	122,6	34,6	10,2	2,1	0,000039
Инсулин ниже 55 пмоль/л	122,6	34,6	10,2	2,1	0,000039
Креатинин в моче 38 мг/дл	60,5	26,5	24,4	1,5	0,035200
Кадмий в моче ниже 0,07 нг/мл	60,5	26,5	24,4	1,5	0,035200
Свинец в моче ниже 0,2 нг/мл	60,5	26,5	24,4	1,5	0,035200
Сурьма в моче, нг/мл	24,4	1,5	60,5	26,5	0,035200
25(OH)D менее 15 нг/мл	10,2	2,1	122,6	34,6	0,000039
Регулярная фармакотерапия и полипрагмазия	0,5	0,0	146,0	100,2	1,55E-08
Падения	17,4	13,9	101,0	58,0	0,054000
Чувство тяжести в пояснице	10,2	2,1	140,3	105,6	0,005997
Длительность приема МНК менее 30 суток	25,9	2,1	60,5	26,5	0,035200

Примечание: M – среднее потребление; m – стандартное отклонение.

следования в целом, указывает на комплекс ассоциаций между недостаточным потреблением ЭПК/ДГК и обеспеченностью другими микронутриентами – витамином А, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолатами, цинком, селеном, железом и др. Эти микронутриенты являются синергистами ω3-ПНЖК. Синергидность действия проявляется прежде всего в профилактике пороков развития и поддержании энергетического метаболизма постоянно растущих тканей плода, а также для поддержания здоровья ребенка в рамках обсуждаемой выше концепции тысячи дней [22–24].

**Витамин В<sub>2</sub>** (рибофлавин). В составе кофакторов флавиноадениндинуклеотид (ФАД) и флавиномононуклеотид (ФМН) витамин В<sub>2</sub> входит более чем в 180 ферментов, многие из которых участвуют в биосинтезе АТФ. В контексте концепции тысячи дней витамин В<sub>2</sub> профилактирует формирование дефектов конечностей, расщелин неба, пороков сердца у пло-

да [23], снижает риск заболеваний кожи, нервной системы и аллергических заболеваний у ребенка. У кормящей матери рибофлавин улучшает энергетический обмен, ускоряя период реабилитации после родов [14].

**Витамин В<sub>3</sub>** (витамин РР, ниацин, никотинамид) в концепции тысячи дней важен для формирования густой сети капилляров плаценты, поддержки кровотока плода, профилактики врожденных пороков сердца [25]. У кормящих витамин

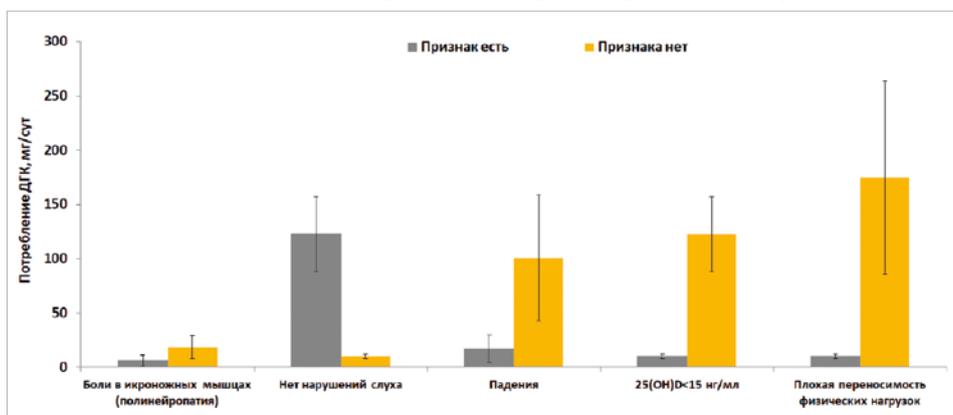


Рисунок 5. Ассоциации между сниженным потреблением ДГК и рядом неврологических проявлений у женщин 18–35 лет (n = 1225).

РР необходим для профилактики мастита, нормализации пигментации и влажности кожи, снижения утомляемости, раздражительности, нарушений сна, устранения тахикардии [22].

**Витамин В<sub>6</sub>** (пиридоксин) совместно с ДГК проявляет антидепрессивное действие. Обеспеченность витамином В<sub>6</sub> у кормящих важна для профилактики судорог икроножных мышц, парестезий, кариеса [26]. Совместно с фолатами и витамином В<sub>12</sub> витамин В<sub>6</sub> участвует в обезвреживании гомоцистеина и метилировании ДНК.

**Фолаты** (витамин В<sub>9</sub>, фолиевая кислота) принципиально необходимы для метилирования ДНК – процесса, являющегося основой эпигенетической передачи наследственной информации. Нарушения метилирования ДНК отрицательно сказываются на росте и дифференциации клеток, что имеет крайне негативные последствия для роста плода. Поэтому дефицит фолатов, особенно в прекоцепцию и на ранних стадиях беременности, существенно повышает риск возникновения врожденных пороков (в том числе ДНТ), гипотрофии и недоношенности, а также увеличивает риск выкидыша и таких осложнений беременности, как эклампсия. Нехватка фолатов и ДГК в организме беременной ассоциирована с нарушениями развития речи в последующей жизни ребенка [14]. Развивающиеся на фоне дефицита фолатов нарушения метилирования ДНК будут нарушать экспрессию генов, кодирующих ферменты метаболизма ω3-ПНЖК [22].

**Витамин В<sub>12</sub>** (цианокобаламин) является кофактором ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина и фолатов. Тяжелый дефицит витамина В<sub>12</sub> ведет к серьезным аномалиям развития плода и прерыванию беременности [27]. Установлена взаимосвязь между низким уровнем В<sub>12</sub> во время беременности у матери и ожирением и резистентностью к инсулину у детей в возрасте 6 лет [28].

**Цинк.** Ионы цинка принципиально необходимы для стабилизации 1 100 факторов транскрипции [29] и, следовательно, для нормального развития тканей плода. Цинк является синергистом фолатов на уровне генной транскрипции: фолаты обеспечивают правильное метилирование ДНК, а цинк – специфические взаимодействия факторов транскрипции с правильно метилированной ДНК. Отмечена прямая корреляция между снижением концентрации цинка в сыворотке крови у беременных и риском слабости родовой деятельности, преждевременных родов, послеродовых инфекций и мастита [30].

**Железо** входит в состав коферментов ряда окислительно-восстановительных ферментов (в том числе цитохромов) и как кофактор гемоглобина. Во II триместре беременности кровоток женщины увеличивается на 30%, а в III триместре – на 50%. Железодефицитная анемия чревата нарушениями родовой деятельности, рождением плода с низкой массой тела, гнойно-воспалительными осложнениями после родов, гипогалактией и др.; у детей с недостаточностью железа сопряжена с высоким риском пневмонии, бронхолита, частых ОРЗ [14].

**Витамин D<sub>3</sub>.** Данные многочисленных фундаментальных и клинических исследований указывают на взаимосвязь между сниженной обеспеченностью витамином D и риском возникновения гестационного диабета. Прием витамина D<sub>3</sub> у беременных снижает риск преэклампсии, преждевремен-

ных родов и низкий вес при рождении [31]. Дети, рожденные от матерей с гиповитаминозом D, в последующем часто болеют простудными заболеваниями, бронхиальной астмой, ожирением, сахарным диабетом. Родильницы с гиповитаминозом D, особенно с недостатком омега-3 ПНЖК, хуже восстанавливаются после родов по таким параметрам, как вес, окружность талии, состояние кожи и иммунитета [2]. Исследование пар «мать – ребенок» показало, что риск развития заболеваний и состояние здоровья детей до 18 лет связаны с системными дефектами минерализации дентина зубов и недостаточной обеспеченностью витамином D в течение первой тысячи дней жизни. Интересно отметить, что анализ состояния дентина первых постоянных коренных зубов и любого из молочных зубов человека дает информацию о развитии в первую тысячу дней после родов, а также о здоровье матери в этот период [32].

**Селен.** Недостаточность селена у беременных значительно чаще встречается при повторных родах, особенно при коротких интервалах между родами. Отмечена взаимосвязь между дефицитом селена во время беременности и повышенным риском внезапной смерти у детей в раннем возрасте, развитием селенодефицитной кардиомиопатии у роженицы [33]. Дефицит селена может приводить к преждевременному прерыванию беременности, задержке развития плода, преэклампсии [34], послеродовой депрессии [35], повышенной материнской смертности [22]. При анализе здоровья матерей в период лактации (*n* = 305) было установлено, что риск субклинического мастита повышался у матерей с повышенными концентрациями ДГК, железа, цинка, меди, марганца и селена в образцах молока при снижении концентраций этих микронутриентов в крови [36].

В России зарегистрирован особый микронутриентный комплекс с ДГК для кормящих женщин. В одной капсуле ВМК Элевит® Кормление содержатся 200 мг ДГК (29% от суточной потребности), витамины А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, С, D, E, H, железо (в виде органической соли, фумарата), йод, цинк, селен и лютеин (5 мг). Заметим, что комбинация ДГК и лютеина не только способствует улучшению функции зрения [37], но и синергично действует на снижение воспалительных процессов, стимулируемых ЛПС или γ-интерфероном через сигнальный каскад NF-κB [38]. Кормящим женщинам следует принимать ВМК Элевит® Кормление по капсуле в сутки сразу после рождения ребенка и на протяжении всего периода кормления. ДГК в Элевит Кормление входит в состав очищенной фармацевтической субстанции высокого качества, разрешенной к применению беременными и кормящими женщинами [39].

## Заключение

Омега-3, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), модулируют метаболизм простагландинов. Такие омега-3 ПНЖК, как эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК), необходимы для синтеза медиаторов разрешения воспаления – резолвинов, нейпропротектинов и маресинов. Низкая обеспеченность организма омега-3 ПНЖК, обусловленная нутрициально неполноценной диетой, стимулирует развитие хронического воспаления и повышает риск нарушения соматического и репродук-

# ЭЛЕВИТ® 2<sup>1</sup>

## ПОЛНОЦЕННОЕ РАЗВИТИЕ ВСЕХ ОРГАНОВ МАЛЫША

Две самые полезные<sup>2</sup> омега-3  
кислоты для строительства  
всех тканей организма ребенка,  
включая нервную  
и сердечно-сосудистую системы



L.RU.MKT.CC.06.2020.3236

1. Биологически активная добавка к пище «Второй и Третий Триместр» товарного знака «Элевит»®. Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.003192.09.19 от 05.09.2019 г.

2. Докозагексаеновая (ДГК) и эйкозапентаеновая (ЭПК), по данным Американской ассоциации беременности, <https://americanpregnancy.org/pregnancy-health/omega-3-fish-oil/>

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231-12-00, [www.bayer.ru](http://www.bayer.ru)

БАД, ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



# ЭЛЕВИТ®

## для каждого этапа развития ребенка

специально разработан для женщин с низким  
риском развития ВПР и осложнений беременности

(возраст до 35 лет / ИМТ менее 30 кг/м<sup>2</sup> / гемоглобин  $\geq$  120 г/л)

### 1 ТРИМЕСТР



Формирование  
органов ребенка,  
его сердца и мозга

- метафолин
- йод
- железо
- витамин D

### 2-3 ТРИМЕСТРЫ



Развитие органов  
ребенка, в том числе  
сердца и мозга

- два самых полезных  
типа омега-3\*:  
ЭПК и ДГК
- йод
- железо

### КОРМЛЕНИЕ



Развитие зрения,  
мозга и иммунитета  
после рождения

- омега-3
- йод
- витамин А

ИМТ – индекс массы тела, ВПР - врожденные пороки развития

\* По данным Американской ассоциации беременности, <https://americanpregnancy.org/pregnancy-health/omega-3-fish-oil/>

БАД, ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ, НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

тивного здоровья женщины. В настоящем исследовании представлены результаты кросс-секционного исследования россиянок репродуктивного возраста (18–35 лет;  $n = 1225$ ), основанного на выборке из базы данных Института микроэлементов. Общее потребление омега-3 ПНЖК было весьма низким (в среднем  $150 \pm 99$  мг/сут при норме 600–1000 мг/сут), а потребление ЭПК и ДГК – чрезвычайно низким (ЭПК  $42 \pm 35$  мг/сут, ДГК  $39 \pm 33$  г сут). Более низкое диетарное потребление омега-3 ПНЖК было ассоциировано с депрессивными синдромами ( $P = 0,0104$ ), пролапсом митрального клапана ( $P = 0,0310$ ) и повышенной частотой вируса простого герпеса I ( $P = 0,0284$ ). Сниженное потребление ЭПК было ассоциировано со сниженными уровнями ФСГ и ЛГ ( $P = 0,0350$ ), гипергомоцистеинемией ( $P = 0,0115$ ), гиперинсулинемией ( $P < 0,00001$ ), патологией печени ( $P = 0,0061$ ) и повышенным накоплением токсических металлов – кадмия, ртути и свинца ( $P = 0,0352$ ). Сниженное потребление ДГК было ассоциировано с гиперинсулинемией ( $P < 0,0001$ ), патологией печени ( $P = 0,037$ ), длительным заживлением ран ( $P = 0,056$ ), сниженными уровнями ФСГ ( $P = 0,0350$ ), хроническим бронхитом ( $P = 0,0524$ ), депрессией ( $P = 0,0110$ ) и полипрагмазией ( $P < 0,00001$ ). Количество женщин, регулярно употребляющих препараты на основе ЭПК/ДГК, не превышало 6,5% ( $n = 80$ ). Таким образом, препараты на основе высокоочищенных стандартизированных форм омега-3 ПНЖК в комплексе с другими микронутриентами представляют собой одну из наиболее перспективных, но малоиспользуемых технологий для профилактики патологий беременности и нутрициальной поддержки в течение первой тысячи дней жизни ребенка.

#### Список литературы

1. Спиричев В.Б. Сколько витаминов человеку надо. М., 2004. С. 174.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Витамин D. Смена парадигмы; под ред. Е.И. Гусева, И.Н. Захаровой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 568 с.: ил.; 25 см. Библиогр. в конце гл. 3000 (1-й з-д 500) экз. ISBN 978-5-9704-4058-2.
3. Воронцов И.М. Питание женщины и будущий ребенок. Мир медицины, 1998; 1-2: 31-4.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы между Сиаллой и Харибдой: о мископеллях и других чудовищах. Москва: Издательство МШМО, 2013. 693, [2] с.: ил.; 23 см. Библиогр. в конце гл. 340 экз. ISBN 978-5-4439-0088-9.
5. Beluska-Turkkan K, Korczak R, Hartell B, Moskal K, Maukonen J, Alexander DE, Salem N, Harkness L, Ayad W, Szaro J, Zhang K, Sriwardhana N. Nutritional Gaps and Supplementation in the First 1000 Days. *Nutrients*. 2019 Nov 27; 11 (12): 2891. DOI: 10.3390/nu11122891. PMID: 31783636.
6. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The Human Microbiome and Child Growth—First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol*. 2019 Feb; 27 (2): 131-147. DOI: 10.1016/j.tim.2018.09.008. PMID: 30529020.
7. Mayneris-Pexachs J, Swann JR. Metabolic phenotyping of malnutrition during the first 1000 days of life. *Eur J Nutr*. 2019 Apr 58 (3): 909-930. DOI: 10.1007/s00394-018-1679-0. PMID: 29644395.
8. Dewey KG, Matias SL, Mridha MK, Arnold CD. Nutrient supplementation during the first 1000 days and growth of infants born to pregnant adolescents. *Ann NY Acad Sci*. 2020 May; 1468 (1): 25-34. DOI: 10.1111/nvas.14191. PMID: 31378980.
9. Fogel A, McCrickerd K, Aris IM, Goh AT, Chong YS, Tan KH, Yap F, Shek LP, Meaney MJ, Broekman BFP, Godfrey KM, Chong MFF, Cai S, Pang WW, Yuan WL, Lee YS, Forde CG. Eating behaviors moderate the associations between risk factors in the first 1000 days and adiposity outcomes at 6 years of age. *Am J Clin Nutr*. 2020 May 1; 111 (5): 997-1006. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa052. PMID: 32219418.
10. Verdúci E, Martelli A, Miniello VL, Landi M, Mariani B, Brambilla M, Diaferio L, Peroni DG. Nutrition in the first 1000 days and respiratory health: A descriptive review of the last five years' literature. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 Jul-Aug; 45 (4): 405-413. DOI: 10.1016/j.aller.2017.01.003. PMID: 28411961.
11. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Калачева А.Г., Хабапашев, А., Карпухин Д., Кудрин А., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Белинская А.Ю., Гришина Т.Р., Громова А.Н., Федотова Л.Э., Рудаков К.В., Громова О.А. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2014, т. 13, № 2, с. 5-15.
12. Торшин И.Ю., Громова О.А., Кобальда Ж.Д. О репрессиях  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот адептами доклатовой медицины. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2019; 12 (2): 91-114. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114.

13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сонина Н.П., Керимкулова Н.В. Сколько нужно назначать омега-3 ПНЖК беременной? О профилактической, лечебной и избыточной дозе. О дозировании омега-3 ПНЖК при соматической и акушерской патологии. Вопросы эффективности и безопасности. *Земский врач*. 2013. № 3 (20). С. 39-46.
14. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. ГЭОТАР-Медиа, 2019, 672 с., ISBN 978-5-9704-5149-6.
15. Журавлев Ю.И., Рудаков К.В., И.Ю. Торшин. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. *Труды МФТИ*, 2011, Т. 3, № 4, с. 67-76.
16. 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 Л.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., Владимировая 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. 116-129.
17. Керимкулова НВ, Никифорова НВ, Владимировая ИС, Торшин ИЮ, Громова ОА. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных. *Земский врач*. 2013; 2 (19): 34-8.
18. Tarshin I. Yu., Rudakov K. V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017; 27 (2): 184-199.
19. Tarshin I. Yu. 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; 23 (2): 319-327.
20. Tarshin 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*. 2015; 25 (4): 577-587.
21. Li X, Kraft P, De Vivo I, Giovannucci E, Liang L, Nan H, Height, nevus count, and risk of cutaneous malignant melanoma: Results from 2 large cohorts of US women [published online ahead of print, 2020 May 4]. *J Am Acad Dermatol*. 2020; S0190-9622 (20) 30783-0. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.158. PMID: 32376423.
22. Громова О.А., Ребров В.Г. Витамины, макро- и микроэлементы. Обучающие программы РСЦ института микроэлементов ЮНЕСКО. ISBN: 978-5-9704-0814-8. Издательство: Гэотар-Медиа Год издания: 2008. 954 С.
23. Robitaille J, Carmichael SL, Shaw GM, Olney RS; National Birth Defects Prevention Study. Maternal nutrient intake and risks for transverse and longitudinal limb deficiencies: data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2003. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009 Sep; 85 (9): 773-9. DOI: 10.1002/bdra.20587.
24. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Витамины и микроэлементы в профилактике малых пороков развития. Акушерство и гинекология. 2017; 8: 10-20. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.8.10-20>
25. Smeets HP, Rakshandehroo M, Verkleij-Hagoort AC, de Vries JH, Ottenkamp J, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. Maternal intake of fat, riboflavin and nicotinamide and the risk of having offspring with congenital heart defects. *Eur J Nutr*. 2008 Oct; 47 (7): 357-65. DOI: 10.1007/s00394-008-0735-6. Epub 2008 Sep 8. PubMed PMID: 18779918.
26. Salam RA, Zuberi NF, Bhutta ZA. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation during pregnancy or labour for maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 3; (6): CD000179.
27. Finkelstein JL1, Layden AJ2, Stover PJ2. Vitamin B-12 and Perinatal Health. *Adv Nutr*. 2015 Sep 15;6 (5): 552-63.
28. Deshmukh U, Katre P, Yajnik CS. Influence of maternal vitamin B12 and folate on growth and insulin resistance in the offspring. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2013; 74: 145-54; discussion 154-6. DOI: 10.1159/000348463.
29. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Витамины и микроэлементы в профилактике малых пороков развития. Акушерство и гинекология, 2017. № 8. С. 10-20.
30. Ota E, Mori R, Middleton P, Tobe-Gai R, Mahomed K, Miyazaki C, Bhutta ZA. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 2; (2): CD000230.
31. De-Regil LM1, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 14; (1): CD008873.
32. Brickley MB, Kahlon B, D'Ortenzo L. Using teeth as tools: Investigating the mother-infant dyad and developmental origins of health and disease hypothesis using vitamin D deficiency. *Am J Phys Anthropol*. 2020; 171 (2): 342-353. DOI: 10.1002/ajpa.23947.
33. Громова О.А., Гоголева И.В. Селен – впечатляющие итоги и перспективы применения. Трудный пациент. 2007. Т. 5, № 14. С. 25-30.
34. Rayman MP1, Searle E2, Kelly L3, Johnsen S4, Bodman-Smith K1, Bath SC1, Mao J1, Redman CW2. Effect of selenium on markers of risk of pre-eclampsia in UK pregnant women: a randomised, controlled pilot trial. *Br J Nutr*. 2014 Jul 14; 112 (1): 99-111.
35. Mokhber N1, Namjoo M, Tara F, Boskabadi H, Rayman MP, Ghayour-Mobarhan M, Sahebkar A, Majidi MR, Tavallaei S, Azimi-Nezhad M, Shakeri MT, Nemati M, Oladi M, Mohammadi M, Ferns G. Effect of supplementation with selenium on postpartum depression: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011 Jan; 24 (1): 104-8.
36. Samuel TM, De Castro CA, Dubascoux S, et al. Subclinical Mastitis in a European Multicenter Cohort: Prevalence, Impact on Human Milk (HM) Composition, and Association with Infant HM Intake and Growth. *Nutrients*. 2019; 12 (1): 105. Published 2019 Dec 30. DOI: 10.3390/nu12010105.
37. Егорова Е.Ю., Юдина Н.В., Торшин И.Ю., Громова О.А., Слышалова Н.Н. Исследование эффективности и безопасности использования витаминно-минеральной комплекса «Фокус Форте» в терапии миопии. *Офтальмология*. 2012; 9 (1): 92-99. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2012-1-92-99>
38. Haddad N, Levy R. Combination of EPA with Carotenoids and Polyphenol Synergistically Attenuated the Transformation of Microglia to M1 Phenotype Via Inhibition of NF- $\kappa$ B. *Neuro-molecular Med*. 2017 Sep; 19 (2-3): 436-451. DOI: 10.1007/s12017-017-8459-5. PMID: 28779377.
39. Громова О.А., Торшин И.Ю., Зайчик Б.Ц., Ружицкий А.О. Комплексное исследование количества и видов насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот в составе препаратов. Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». 2019. Т. 4. 33 (408). С. 15-24.

**Для цитирования:** Громова О.А., Гаустян А.Н., Гришина Т.Р., Калачева А.Г., Лапочкина Н.П., Лиманова О.А., Малавская С.И., Тапильская Н.И., Тетруашвили Н.К., Торшин И.Ю. Кросс-секционное исследование риска различных заболеваний у женщин репродуктивного возраста на фоне крайне низкого потребления омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. *Медицинский алфавит*. 2020; (26): 12-23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-12-23>.

**For citation:** Gromova O. A., Galustyan A. N., Grishina T. R., Kalacheva A. G., Lapochkina N. P., Limanova O. A., Malyavskaya S. I., Tapilskaya N. I., Tetruashvili N. K., Tarshin I. Yu. Cross-sectional study of various diseases risk in reproductive age women on background of extremely low intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Medical alphabet*. 2020; (26): 12-23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-12-23>.