

# Разработка и апробация верифицированной балльной шкалы для оценки обеспеченности женщин репродуктивного возраста омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами

И.Ю. Торшин<sup>1</sup>, Н.И. Тапильская<sup>2</sup>, Н.К. Тетруашвили<sup>3</sup>, О.А. Лиманова<sup>4</sup>, С.И. Малявская<sup>5</sup>,  
О.А. Громова<sup>✉1</sup>

<sup>1</sup>ФИЦ «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

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

## Аннотация

Цель. Достаточная обеспеченность женщин репродуктивного возраста омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами (омега-3-ПНЖК), витаминами и микроэлементами – важный фактор улучшения течения и исходов беременности. Поэтому в терапевтической практике весьма востребованы способы неинвазивной и быстрой оценки обеспеченности женщин омега-3-ПНЖК: докозагексаеновой, эйкозапентаеновой кислотой и синергидными микронутриентами.

Материалы и методы. Сбор и анализ данных кросс-секционного исследования россиянок репродуктивного возраста (18–35 лет, n=1368) проводились методами топологического анализа данных.

Результаты. Предложена верифицированная 100-балльная шкала для неинвазивной экспресс-оценки статуса женщины по омега-3-ПНЖК. Данная шкала, основанная на установленных корреляциях между омега-3-индексом (процент эйкозапентаеновой кислоты + процент докозагексаеновой кислоты в крови), позволяет выявлять пациенток с нормальными значениями омега-3-индекса в крови (более 4%) с чувствительностью 65% и селективностью 88%. Значения балла менее 60 соответствуют недостаточному значению омега-3-индекса (чувствительность – 81%, селективность – 65%).

Заключение. Установленные в настоящем исследовании корреляции между сниженной обеспеченностью омега-3-ПНЖК и другими микронутриентами (витаминами Е, К, А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub>, фолатами, магнием, селеном, медью и железом) позволяют предполагать наличие сочетанных дефицитов микронутриентов у женщин с низким значением балла по разработанной шкале.

**Ключевые слова:** докозагексаеновая кислота, витамины, микроэлементы, нутрициальная поддержка беременности, топологический подход к анализу данных

**Для цитирования:** Торшин И.Ю., Тапильская Н.И., Тетруашвили Н.К., Лиманова О.А., Малявская С.И., Громова О.А. Разработка и апробация верифицированной балльной шкалы для оценки обеспеченности женщин репродуктивного возраста омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами. Гинекология. 2021;23(6):563–570. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201249

ORIGINAL ARTICLE

## Development and testing of a verified scale for assessment of insufficiency of omega-3 polyunsaturated fatty acids in women of reproductive age

Ivan Yu. Torshin<sup>1</sup>, Natalia I. Tapilskaya<sup>2</sup>, Nana K. Tetruashvili<sup>3</sup>, Olga A. Limanova<sup>4</sup>, Svetlana I. Malyavskaya<sup>5</sup>,  
Olga A. Gromova<sup>✉1</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center "Informatics and Control", Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

<sup>5</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

## Abstract

Aim. Sufficient provision of women of reproductive age with omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA), vitamins and microelements is an important factor in optimizing the course and outcomes of pregnancy. Therefore, in therapeutic practice, methods of non-invasive and rapid assessment of the supply of omega-3-PUFAs in women: docosahexaenoic (DHA), eicosapentaenoic (EPA) acid and synergistic micronutrients are in great demand.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., науч. рук. Института фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление». E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X; SPIN-код: 6317-9833

Торшин Иван Юрьевич – канд. физ.-мат. наук, канд. хим. наук, ст. науч. сотр. Института фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление». E-mail: tiy135@ccas.ru; ORCID: 0000-0002-2659-7998; SPIN-код: 1375-1114

✉ Olga A. Gromova – D. Sci. (Med.), Prof., Federal Research Center "Computer Science and Control". E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X; SPIN code: 6317-9833

Ivan Yu. Torshin – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Cand. Sci. (Chem.), Federal Research Center "Computer Science and Control". E-mail: tiy135@ccas.ru; ORCID: 0000-0002-2659-7998; SPIN code: 1375-1114

**Materials and methods.** Collection and analysis of data from a cross-sectional study of Russian women of reproductive age (18–35 years old, n=1368).

**Results.** A verified 100-point scale for a non-invasive rapid assessment of a woman's status by omega-3-PUFA is proposed. This scale, based on the established correlations between the omega-3 index (% EPA + % DHA in the blood), makes it possible to identify patients with normal values of the omega-3 index in the blood (more than 4%) with a sensitivity of 65% and a selectivity of 88%. Score values less than 60 correspond to an insufficient value of the omega-3 index (sensitivity – 81%, selectivity – 65%).

**Conclusion.** The correlations established in this study between the reduced supply of omega-3-PUFAs and other micronutrients (vitamins E, K, A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, PP, B<sub>6</sub>, folates, magnesium, selenium, copper and iron) suggest the presence of combined micronutrient deficiencies in women with low value of the score on the developed scale.

**Keywords:** docosahexaenoic acid, vitamins, trace elements, nutritional support for pregnancy, topological data analysis

**For citation:** Torshin IYu, Tapilskaya NI, Tetrushvili NK, Limanova OA, Malyavskaya SI, Gromova OA. Development and testing of a verified scale for assessment of insufficiency of omega-3 polyunsaturated fatty acids in women of reproductive age. *Gynecology*. 2021;23(6):563–570. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201249

## Введение

В соответствии с концепцией первых 1000 дней жизни адекватное потребление микронутриентов особенно важно в течение 270 дней внутриутробного развития и в первые два года жизни ребенка (730 дней) [1]. Клинико-эпидемиологические исследования показали, что питание матери во время беременности и лактации определяет нейрофизиологическое развитие, формирование иммунитета и здоровой микробиоты у ребенка [2]. Достаточное потребление микронутриентов женщиной в первые 1000 дней жизни плода/ребенка устраняет метаболические нарушения [3], профилаксирует пороки развития плода [4], повышает нутритивное качество материнского молока. В последующем достаточная обеспеченность микронутриентами предупреждает развитие у ребенка хронических заболеваний: ожирения, сахарного диабета, бронхиальной астмы, артериальной гипертензии [5]. Эффективность включения витаминов и других микронутриентов в программы нутрициальной поддержки беременности проиллюстрирована в сотнях клинических исследований [1, 5].

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3-ПНЖК) – группа микронутриентов, крайне недооцененная в рамках акушерской практики. В то же время омега-3-ПНЖК характеризуются широким спектром молекулярно-физиологических эффектов, включая противовоспалительный, нейропротекторный, офтальмопротекторный, кардиопротекторный, антиаритмический, антиагрегантный и др. [6] Такие виды омега-3-ПНЖК, как эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК), принципиально необходимы для модулирования метаболизма простагландинов и синтеза медиаторов разрешения воспаления (резолвинов, нейропротектинов, маресинов) [7]. Совместно с холином ДГК необходима для нормализации развития недоношенных детей [8]. При дефиците ДГК и ЭПК во время беременности у женщин чаще возникает послеродовая депрессия. У детей, выношенных на фоне дефицита ДГК/ЭПК в организме матери, страдают интеллектуальное развитие, речь и чаще отмечаются патологии зрения [1]. Низкая обеспеченность организма ДГК/ЭПК повышает риск соматических заболеваний и патологий беременности [9].

В кросс-секционном исследовании россиянок репродуктивного возраста (18–35 лет, n=1225) показано, что диетарное 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 (ЭПК+ДГК) было ассоциировано с синдромами депрессии ( $p=0,0104$ ), дисфункцией сердечного клапана ( $p=0,031$ ), повышенной частотой развития герпесвирусной инфекции ( $p=0,0284$ ). Низкое потребление ЭПК ассоциировано со сниженными уровнями фолликулостимулирующего гормона 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 ( $p=0,0352$ ). Более низкое потребление ДГК было ассоциировано с гиперинсулинемией ( $p<0,0001$ ), патологией печени ( $p=0,037$ ), длительным заживлением ран ( $p=0,056$ ), сниженными уровнями фолликулостимулирующего гормона ( $p=0,035$ ), хроническим бронхитом ( $p=0,0524$ ), депрессией ( $p=0,011$ ) и полипрагмазией ( $p<0,00001$ ). В исследованной когорте число женщин, регулярно употребляющих препараты на основе ЭПК/ДГК, не превышало 6,5% (n=80). Таким образом, среди россиянок 18–35 лет отмечен выраженный дефицит диетарного потребления ЭПК и ДГК, ассоциированный с комплексом нарушений здоровья [10].

Своевременное выявление женщин с недостаточной обеспеченностью омега-3-ПНЖК важно потому, что дотации стандартизированных форм ЭПК и ДГК являются клинически проверенным способом снижения рисков соматической и репродуктивной патологии. Крупномасштабные исследования GISSI Prevenzione, GISSI-HF, ASCEND, ORIGIN и десятки других показали, что риск сердечно-сосудистой патологии достоверно снижается по крайней мере на 8–10% при приеме стандартизированных омега-3-ПНЖК [6]. Например, недавний метаанализ 40 исследований (n=135 267) подтвердил снижение риска инфаркта миокарда на 13% (отношение рисков – ОР 0,87; 95% доверительный интервал – ДИ 0,80–0,96) и смертности от ишемической болезни сердца на 9% (ОР 0,91, 95% ДИ 0,85–0,98) [11].

**Тапильская Наталья Игоревна** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: tapnatalia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5309-0087

**Тетруашвили Нана Картлосовна** – д-р мед. наук, зав. 2-м акушерским отд-нием патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n\_tetrushvili@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-9201-2281

**Лиманова Ольга Адольфовна** – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА. ORCID: 0000-0002-2342-3036

**Малыавская Светлана Ивановна** – д-р мед. наук, проф., проректор по научной работе ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: nauka@nsmu.ru; ORCID: 0000-0003-2521-0824. SPIN-код: 6257-4400

**Natalia I. Tapilskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: tapnatalia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5309-0087

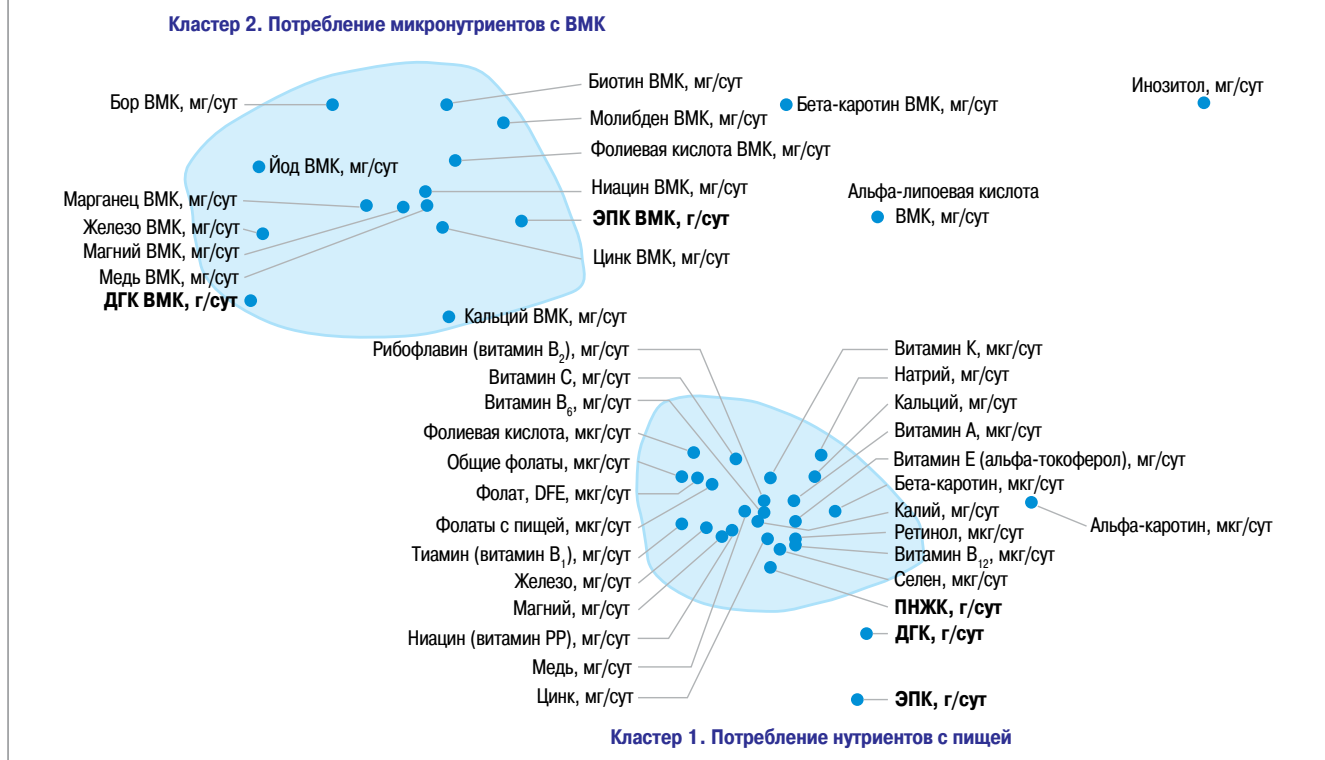
**Nana K. Tetrushvili** – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: tetrauly@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9201-2281

**Olga A. Limanova** – Cand. Sci. (Med.), Ivanovo State Medical Academy. ORCID: 0000-0002-2342-3036

**Svetlana I. Malyavskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Northern State Medical University. E-mail: nauka@nsmu.ru; ORCID: 0000-0003-2521-0824; SPIN code: 6257-4400

**Рис. 1. Метрическая карта, отражающая ассоциации между обеспеченностью различными микронутриентами в изученной когорте россиянок репродуктивного возраста (18–35 лет, n=1368).**

**Fig. 1. Metric map reflecting the associations between the provision of various micronutrients in the studied cohort of Russian women of reproductive age (18–35 years old, n=1368).**



Систематический анализ 1973 исследований дозозависимых эффектов ДГК в нутрициальной поддержке беременности позволяет утверждать, что беременные должны потреблять по меньшей мере 200 мг/сут ДГК, чтобы достичь содержания ДГК в грудном молоке не менее 0,3% жирных кислот. Кормящим требуется не менее 1000 мг/сут ДГК+ЭПК для достижения содержания 1 г/дл ДГК/ЭПК в молоке через 4 нед после родов [12]. Показана важность дотаций ДГК во время беременности и лактации для профилактики аллергических расстройств и респираторных инфекций у детей [13]. Отметим, что данные клинические результаты относятся только к стандартизированным формам омега-3-ПНЖК, содержащим значительные количества ЭПК и ДГК и минимум посторонних примесей [14].

Подчеркнем, что процитированные выше и другие исследования указали на существование корреляций между различными показателями психофизиологического состояния женщин и показателями их обеспеченности омега-3-ПНЖК. В исследовании [10] показано, что более низкая обеспеченность женщин ДГК и ЭПК ассоциирована со снижением адаптационного резерва сердечно-сосудистой системы ( $p=0,04$ ) и с послеродовой депрессией ( $p=0,035$ ). В исследовании женщин с физиологическим течением беременности ( $n=108$ ) был установлен комплекс корреляций между уровнями ЭПК/ДГК в крови и показателями опросников SF-36 и САН (самочувствие, активность, настроение) [15]. Для нормальных условий поддержания адаптационного баланса женщин репродуктивного возраста было показано, что средние рекомендуемые суммарные дозы потребления ДГК женщинами обсуждаются в диапазоне 700–600 мг/сут. Такой уровень обеспеченности может быть результатом суммы потребления ДГК из продуктов питания (напомним: как представлено выше, уровень потребления у женщин 18–35

лет в России составляет  $150\pm 99$  мг/сут, т.е. всего 10–40% от обсуждаемой нормы) и за счет дополнительного приема ДГК. Поэтому минимальной достаточной дозой ДГК для обогащения рациона принято считать дозу ~400 мг/сут. В настоящее время в России уже начинают появляться подобного рода витамины, где 400 мг ДГК содержится в одной капсуле, что обеспечивает минимально достаточную дозу. Пример такого комплекса – 9 Месяцев Омегамама от отечественной компании АО «Валента Фарм».

Количественные корреляции такого рода указывают на возможность разработки балльных шкал, позволяющих оценивать обеспеченность женщин омега-3-ПНЖК.

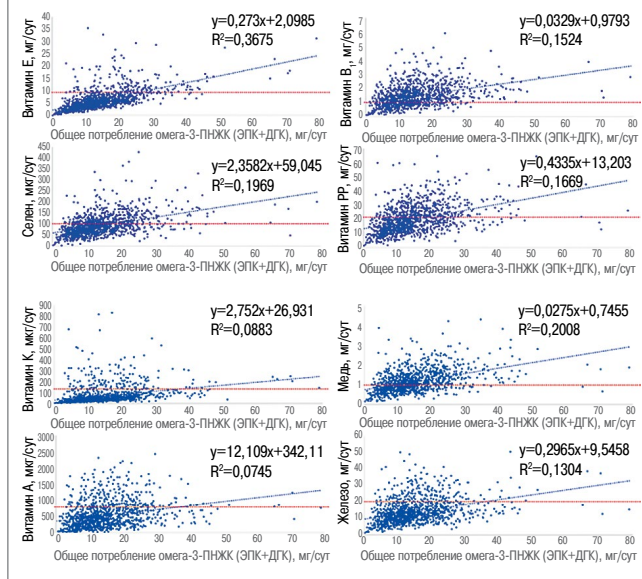
В настоящей работе на основании анализа данных кросс-секционного исследования россиянок репродуктивного возраста (18–35 лет,  $n=1368$ ) предложена верифицированная балльная шкала для оценки обеспеченности женщин омега-3-ПНЖК (ЭПК+ДГК). Выборка участниц была сформирована на основании базы данных Института микроэлементов (ИМБД) [7], содержащей разностороннюю медицинскую информацию 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 [16].

## 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

**Рис. 2. Примеры корреляций между диетарным потреблением омега-3-ПНЖК (ЭПК+ДГК) и различными микронутриентами в когорте россиянок репродуктивного возраста (18–35 лет, n=1368). Красные линии, обозначающие нормы рекомендуемого суточного потребления соответствующих микронутриентов, демонстрируют очевидное преобладание недостаточного потребления практически каждого из рассмотренных микронутриентов.**

**Fig. 2. Examples of correlations between dietary intake of omega-3-PUFA (EPA+DHA) and various micronutrients in a cohort of Russian women of reproductive age (18–35 years old, n=1368). The red lines denoting the recommended daily intakes of the respective micronutrients make it clear that insufficient intake of almost every micronutrient under consideration is prevalent.**



базах, как NCBI, EUROCAT, GPRD и др. Для каждого пациента в ИМБД вводятся: демографические параметры; род занятий; антропометрические параметры; сведения о состоянии сердечно-сосудистой системы; оценка физической активности; сведения об употреблении алкоголя и курении табака; данные стандартного и биохимического анализа крови (в том числе значения глюкозы, инсулина, гомоцистеина, С-пептида, гликированного гемоглобина, витаминов, магния, меди, цинка, железа, ферритина, С-реактивного белка, уровни различных гормонов, омега-3-индекс и др.); подробный медицинский анамнез (в том числе акушерский и гинекологический, эндокринологический, дерматологический, урологический и др.); оценки психофизиологического состояния по различным шкалам (САН, SF-36 и др.); оценки потребления различных витаминов, макро- и микроэлементов по опросникам и дневникам диеты.

**Методы анализа данных.** Для статистической обработки результатов исследования использовались критерии  $\chi^2$ , Т-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни и тест Стьюдента (программный пакет Statistica 10.0 и электронные таблицы Microsoft Excel). Для сравнения двух групп с нормально распределенными числовыми данными использовался t-критерий Стьюдента. Для сравнения числовых показателей, распределение которых отличалось от нормального, использован критерий Вилкоксона. Для анализа всей совокупности корреляций между показателями состояния пациентов использовались современные методы интеллектуального анализа данных: метод анализа метрических

сгущений в пространстве параметров, метод метрических карт [17], методы прогнозирования числовых целевых переменных [18]. Математические детали использованных методов (в том числе сравнения с другими подходами и алгоритмами) приведены в цикле работ по метрическому анализу данных [16–18].

## Результаты

Кросс-секционное исследование женщин 18–35 лет показало низкое потребление омега-3-ПНЖК в среднем по выборке ( $150 \pm 99$  мг/сут при норме 600–1000 мг/сут). Массив корреляций показателей состояния пациенток может быть описан в терминах взаимодействий трех кластеров показателей: воспаление, метаболизм сахаров и коморбидных патологий [10]. В настоящей работе большее внимание уделено взаимосвязям между обеспеченностью различными микронутриентами.

Диаграмма на рис. 1 (так называемая метрическая карта) наглядно иллюстрирует весь массив достоверных корреляций между потреблением различных микронутриентов. Метрическая карта представляет каждый показатель точкой на плоскости так, что 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.

Из метрической карты на рис. 1 очевидно, что показатели потребления микронутриентов с пищей и с витаминно-минеральными комплексами (ВМК) формируют два компактных, отделенных друг от друга кластера. Иначе говоря, показатели потребления микронутриентов с пищей в большей степени коррелируют друг с другом, чем с показателями потребления микронутриентов с ВМК (что вполне ожидаемо).

Несмотря на то, что диетарное потребление ДГК и ЭПК по отдельности слабо коррелирует с потреблением других микронутриентов (соответствующие точки находятся вне кластера на рис. 1), суммарное потребление омега-3-ПНЖК (ЭПК+ДГК) достоверно ассоциировано с потреблением ряда витаминов и микроэлементов. На рис. 2 представлены наиболее выраженные примеры этих корреляций.

В наибольшей степени с потреблением омега-3-ПНЖК (ЭПК+ДГК) коррелировало потребление жирорастворимых витаминов (Е, К, А). Однако достоверные корреляции, хотя и менее выраженные, были найдены и для водорастворимых витаминов В<sub>1</sub>, РР, а также для меди и железа (см. рис. 2). Помимо обозначенных на рис. 2 микронутриентов достоверные корреляции с потреблением омега-3-ПНЖК были также найдены для фолатов ( $p=0,051$ ), магния ( $p=0,05$ ), витамина В<sub>6</sub> ( $p=0,054$ ) и витамина В<sub>2</sub> ( $p=0,056$ ).

Сочетанные дефициты многих микронутриентов, критически важных для развития плода и ребенка в первые 1000 дней жизни, 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, магний, селен, цинк, достоверно ассоциирована с нарушениями липидного профиля крови, повышенным риском гипергомоцистеинемии, нарушениями барьерной функции кожи, ожирением и частыми острыми респираторными заболеваниями [19], что может негативно влиять на течение беременности. Коррекция рациона питания женщин 18–35 лет (оптимальный возраст для зачатия, вынашивания и рождения ребенка) предполагает использование специальных комплексов микронутриентов, дизайн которых весьма динамично

редактируется по составу компонентов, их дозированию и качеству. Например, в составе ВМК 9 Месяцев Омегама-комплекс проведена замена неорганических малоусвояемых микроэлементных солей на органические формы, с лучшей биодоступностью и органолептикой. Также в состав комплекса включены активная форма фолатов (L-метилфолат кальция) и достаточная доза ДГК (400 мг/сут), применено микрокапсулирование каждого компонента в отдельные нанокапсулы и т.д.

Из метрической карты на рис. 2 следует, что женщинам требуется не только достаточное потребление ЭПК/ДГК, но и нормализация обеспеченности другими микронутриентами: витаминами А, Е, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолатами, селеном, железом, марганцем, медью и рядом других. Эти микронутриенты, очевидно, являются синергистами омега-3-ПНЖК. Синергидность действия проявляется прежде всего в профилактике пороков развития и поддержании энергетического метаболизма тканей плода и необходима для поддержания здоровья ребенка в рамках обсуждаемой выше концепции 1000 дней. Рассмотрим эффекты некоторых из этих микронутриентов более подробно.

**Витамин В<sub>2</sub> (рибофлавин).** В составе кофакторов флавинадениндуклеотида и флавиномононуклеотида витамин В<sub>2</sub> входит более чем в 180 ферментов, многие из которых участвуют в биосинтезе аденозинтрифосфата. В контексте концепции 1000 дней витамин В<sub>2</sub> через свои производные флавинадениндуклеотид и флавиномононуклеотид профилактирует формирование дефектов конечностей, расщелин неба, пороков сердца у плода [20], снижает риск заболеваний кожи, нервной системы и аллергических заболеваний у ребенка. У кормящей матери рибофлавин улучшает энергетический обмен, ускоряя период реабилитации после родов [7]. Применение ДГК/ЭПК во время беременности снижает риск астмы, atopического дерматита у детей [7].

**Витамин РР (ниацин, никотинамид)** в концепции 1000 дней важен для формирования густой сети капилляров плаценты, поддержки кровотока плода, профилактики врожденных пороков сердца [21]. Заметим, что достаточная обеспеченность беременных ДГК также предупреждает развитие пороков сердца у плода [7]. Кормящим матерям витамин РР необходим для профилактики мастита, нормализации пигментации и влажности кожи, снижения утомляемости, раздражительности, нарушений сна, устранения тахикардии [20]. Применение ДГК/ЭПК во время беременности и лактации снижает риск мастита у женщин в период вскармливания младенцев грудью [7].

**Витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин)** совместно с ДГК проявляет синергидное антидепрессивное действие. Обеспеченность витамином В<sub>6</sub> у кормящих важна для профилактики судорог икроножных мышц, парестезий, кариеса [22]. Совместно с фолатами и витамином В<sub>12</sub> витамин В<sub>6</sub> участвует в обезвреживании гомоцистеина и метилировании ДНК [7].

**Железо** входит в состав коферментов ряда окислительно-восстановительных ферментов (в том числе цитохромов) и как кофактор гемоглобина. Во II триместре беременности кровотока женщины увеличивается на 30%, а в III – на 50%. Железодефицитная анемия чревата нарушениями родовой деятельности, рождением плода с низкой массой тела, гнойно-воспалительными осложнениями после родов, гипогалактией и др. У детей раннего возраста недостаточность железа сопряжена с высоким риском пневмонии, бронхолита, частых острых респираторных заболеваний [7].

**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 селен-дефицитной кардиомиопатии у роженицы [23]. Дефицит селена может приводить к преждевременному прерыванию беременности, задержке развития плода, преэклампсии [24], послеродовой депрессии [25], повышенной материнской смертности. При анализе здоровья матерей в период лактации (n=305) было установлено, что риск субклинического мастита возрастал у матерей с повышенными концентрациями ДГК, железа, цинка, меди, марганца и селена в образцах молока при условии снижения концентраций этих микронутриентов в крови [26].

### **Верифицированная балльная шкала для оценки обеспеченности омега-3-ПНЖК у женщин репродуктивного возраста**

Таким образом, при анализе потребления различных микронутриентов россиянками репродуктивного возраста (18–35 лет, n=1368) сделан важный вывод: именно суммарное потребление омега-3-ПНЖК (ЭПК+ДГК), а не ЭПК и ДГК по отдельности, коррелирует с потреблением других микронутриентов и с различными показателями состояния здоровья пациенток.

Как было отмечено ранее, сниженное диетарное потребление ДГК достоверно ассоциировано с депрессивными синдромами, пролапсом митрального клапана, герпетической инфекцией, хроническим бронхитом, астмой, atopическим дерматитом, аутоиммунными заболеваниями, нарушениями слуха, зрения, аутизмом, синдромом гиперактивности и нарушениями внимания, нарушениями вестибулярного аппарата [10]. При нормофизиологическом течении беременности недостаточная обеспеченность омега-3-ПНЖК ассоциирована с достоверными различиями в значениях балльных шкал SF-36 и САН, используемых для оценки психофизиологического состояния обследуемых [15].

Выявленные в работах [10, 15] ассоциации между различными показателями обеспеченности омега-3-ПНЖК и клиническими показателями состояния здоровья пациенток позволяют предположить, что обеспеченность пациентки омега-3-ПНЖК может быть оценена на основании клинических данных, в том числе результатов опроса. Такая шкала разработана с использованием современных математических методов, развиваемых в рамках топологического и метрического подхода к анализу данных [16–18].

Предлагаемая верифицированная балльная шкала (табл. 1) разработана на основании объективных данных о статусе омега-3-ПНЖК пациенток. Для этого в исследуемой когорте женщин репродуктивного возраста (18–35 лет, n=1368) выделена подвыборка участниц, для которых измерены уровни ЭПК и ДГК в крови (n=186). На основании этой информации вычислены значения омега-3-индекса (процент ЭПК + процент ДГК среди липидов) и пациентки классифицированы на достаточно обеспеченных омега-3-ПНЖК (значение омега-3-индекса >4%, n=118) и недостаточно обеспеченных (омега-3-индекс <4%, n=68).

Далее в соответствии с методологией научной школы академика Российской академии наук Ю.И. Журавлева [16] проводился поиск наиболее точного решения задачи классификации пациенток на два класса: «недостаточно обеспеченных» омега-3-ПНЖК и «достаточно обеспеченных». В качестве признаков описаний использовался массив клинической информации, включающий описания симптоматики и результаты опроса пациенток (всего 356 признаков). Поиск решения данной задачи производился в виде

**Таблица 1. Верифицированная балльная шкала для неинвазивной оценки значений омега-3-индекса женщин репродуктивного возраста на основании опросника****Table 1. A verified scale for non-invasive, questionnaire-based assessment of omega-3 index values in women of reproductive age**

Вопрос	Вес	Балл
За последние 1–2 мес чаще испытываю внутреннее беспокойство (1–5 баллов: 1 – нет, совсем не так; 2 – эпизодически испытываю беспокойство; 3 – часто испытываю беспокойство; 4 – постоянно испытываю беспокойство; 5 – да, стала гораздо более обеспокоенной и раздражительной)	-0,050	
За последние 1–2 мес испытываю боли в теле (1–7 баллов: 1 – нет, не испытываю; 2 – весьма слабую боль; 3 – слабую боль; 4 – слабую боль, но постоянно отвлекающую внимание; 5 – умеренную боль; 6 – довольно сильную боль; 7 – весьма сильную боль)	-0,020	
За последние 1–2 мес чувствую себя менее нервной (1–5 баллов: 1 – нахожусь в постоянном стрессе; 2 – постоянно нервничаю по любому поводу; 3 – часто нервничаю; 4 – эпизодически нервничаю; 5 – да, стала гораздо менее нервной)	0,010	
За последние 1–2 мес стала больше уставать и ощущать упадок сил (1–5 баллов: 1 – да, чувствую себя очень быстро устающей; 2 – постоянно устаю; 3 – часто устаю; 4 – эпизодически чувствую себя быстро устающей; 5 – нет)	0,020	
За последние 1–2 мес снизилась аккуратность выполнения повседневной работы (1 – да, 2 – нет)	0,100	
За последние 1–2 мес обычная работа требует дополнительных усилий (1 – да, 2 – нет)	0,140	
За последние 1–2 мес стало труднее выполнять повседневную работу (1 – да, 2 – нет)	0,160	
За последний год отмечаю ухудшение самочувствия (1–6 баллов: 1 – наоборот, отмечаю существенное улучшение самочувствия; 2 – самочувствие немного улучшилось; 3 – не отмечаю изменений самочувствия за последний год; 4 – самочувствие немного хуже; 5 – самочувствие стало хуже; 6 – самочувствие существенно ухудшилось)	-0,100	
Мое самочувствие позволяет носить сумки из магазина с продуктами (1 – с легкостью, 2 – в некоторой мере, 3 – нет)	-0,120	
Мое самочувствие позволяет подъем по лестнице на 3–4 этажа без одышки (1 – с легкостью, 2 – в некоторой мере, 3 – нет)	-0,100	
Мое самочувствие позволяет присесть 4–6 раз без одышки (1 – с легкостью, 2 – в некоторой мере, 3 – нет)	-0,090	
Мое самочувствие позволяет переносить физические нагрузки при домашней уборке и приготовлении пищи (1 – с легкостью, 2 – в некоторой мере, 3 – нет)	-0,060	
Мое самочувствие позволяет ходить по городу от перекрестка к перекрестку без одышки (1 – с легкостью, 2 – в некоторой мере, 3 – нет)	-0,004	
Мое самочувствие позволяет ходить по городу, свободно преодолевая 500–600 м подряд без одышки (1 – нет, 2 – в некоторой мере, 3 – с легкостью)	0,014	
Мое самочувствие позволяет проходить более 3000 шагов подряд ежедневно (1 – нет, 2 – в некоторой мере, 3 – с легкостью)	0,021	
Мое самочувствие позволяет переносить спортивные нагрузки: бег трусцой/спортивная ходьба на 2–4 км, плавание более 10 мин (1–4 балла: 1 – совсем не позволяет; 2 – занимаюсь 1 раз неделю; 3 – занимаюсь 2–3 раза в неделю; 4 – занимаюсь ежедневно)	0,044	
<b>Итог</b>		
<b>Инструкция к использованию балльной шкалы.</b> Обследуемая вносит числа баллов в правую колонку. Затем количество баллов, начисленных при ответе на каждый вопрос, умножается на вес этого вопроса. Все эти произведения суммируются и записываются в ячейку «Итог». Сумма в ячейке «Итог» умножается на 62,5, и к результату прибавляется число 105. Значение полученного результата более 60 баллов соответствует нормальному показателю омега-3-индекса в крови (более 4%) с вероятностью 90%. Значения балла 60 и менее соответствуют недостаточному уровню омега-3-индекса (менее 4%) с вероятностью 75%		

линейного оператора с решающим правилом в виде порога. При этом с целью контроля переобучения были использованы методы кросс-валидационной оценки качества решений, описанные в работах [17, 18, 27] (10 случайных разбиений группы пациенток в соотношении «случай-контроль», равном 1:1). Оптимальное решение задачи классификации было найдено для 16 признаков с весами, приведенными в табл. 1.

Разработанная шкала основана на оценках самочувствия пациенток в течение временных периодов различной длительности, предшествующих тестированию (дни, месяцы, год). Вопросы, отобранные для шкалы, включают балльные оценки степени беспокойства/раздражения, наличия болей, ощущений прилива/упадка сил, переносимости физических нагрузок различной степени и другие оценки самочувствия (см. табл. 1).

Апробация предлагаемой шкалы, проведенная в ходе кросс-валидационных вычислительных экспериментов, показала, что шкала позволяет выявлять пациенток с нормальными значениями омега-3-индекса в крови (более 4%) с чувствительностью 65% и селективностью 88%. Значения балла по разработанной шкале менее 60 соответствуют недостаточному значению омега-3-индекса (чувствительность – 81%, селективность – 65%).

Существование выраженных корреляций между уровнями потребления омега-3-ПНЖК и витаминов (см. рис. 1, 2) указывает на возможность того, что у пациенток с низкими значениями балла по шкале также присутствуют и дефициты других микронутриентов (в частности витаминов А, Е, К, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, РР, фолатов и микронутриентов меди, железа, магния, селена). Поэтому низкий балл по шкале может рассмат-

риваться как показание для назначения ВМК, содержащих ДГК/ЭПК и другие микронутриенты.

### Заключение

Применение ВМК у беременных весьма важно для профилактики патологий беременности и врожденных пороков развития плода. Необходимость нутрициальной поддержки беременных вполне очевидна в связи с тяжелыми последствиями дефицитов йода, железа, фолатов и других витаминов группы В, витаминов А, D, Е и др. Недостаточная обеспеченность этими микронутриентами беременных и кормящих женщин способствует формированию нарушений развития плода и патологий беременности. Для нормального течения беременности и развития плода большую роль играют также эссенциальные липиды – омега-3-ПНЖК, дефицит потребления которых отмечен у 80% россиянок.

В настоящей работе предложена балльная шкала для оценки обеспеченности женщины омега-3 ПНЖК (ДГК+ЭПК), верифицированная по результатам измерений омега-3-индекса в крови. Значения балла по разработанной шкале менее 60 соответствуют недостаточному значению омега-3-индекса (чувствительность – 81%, селективность – 65%). Предлагаемая шкала также позволяет выявлять пациенток с нормальными значениями омега-3-индекса в крови (более 4%) с чувствительностью 65% и селективностью 88%.

Данная шкала сформирована из 16 простых вопросов, на которые могут адекватно ответить подавляющее большинство пациенток женских консультаций. Врач, получивший результаты заполнения этого опросника, может с легкостью

вычислить общее значение балла по шкале и сделать экспресс-оценку обеспеченности конкретной пациентки омега-3-ПНЖК. Такая экспресс-оценка позволяет осуществлять персонализированное назначение ВМК на основе высокоочищенных стандартизированных форм омега-3-ПНЖК в комплексе с витаминами группы В и эссенциальными микроэлементами.

При выборе ВМК для нутрициальной поддержки беременности следует учитывать особенности фармацевтического дизайна композиции микронутриентов. Например, сильными сторонами композиции ВМК 9 Месяцев Омегамма-комплекс, как упоминалось ранее, являются:

- 1) использование ДГК в достаточных высоких дозах (400 мг);
- 2) использование активных фолатов (530 мкг, L-метилфолат кальция);
- 3) наличие органических форм микроэлементов (железа fumarate, меди цитрат, цинка цитрат, марганца глюконат);
- 4) разделение суточной порции ВМК на 1 капсулу с ДГК и на 1 таблетку с остальными микронутриентами, подвергнутыми микрокапсулированию. Перечисленные особенности композиции данного ВМК обеспечивают хорошие органолептические свойства ВМК, высокую усвояемость фолатов и ДГК, а также возможность использования ВМК в прегравидарной подготовке, в течение всей беременности и во время лактации.

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

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 20-07-00537.

**Funding source.** The study was supported by the RFBR grant No. 20-07-00537.

## Литература/References

1. Beluska-Turkan K, Korczak R, Hartell B, et al. Nutritional Gaps and Supplementation in the First 1000 Days. *Nutrients*. 2019;11(12):2891. DOI:10.3390/nu11122891
2. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The Human Microbiome and Child Growth – First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol*. 2019;27(2):131-47. DOI:10.1016/j.tim.2018.09.008
3. Mayneris-Perxachs J, Swann JR. Metabolic phenotyping of malnutrition during the first 1000 days of life. *Eur J Nutr*. 2019;58(3):909-30. DOI:10.1007/s00394-018-1679-0
4. Dewey KG, Matias SL, Mridha MK, Arnold CD. Nutrient supplementation during the first 1000 days and growth of infants born to pregnant adolescents. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1468(1):25-34. DOI:10.1111/nyas.14191
5. Fogel A, McCrickerd K, Aris IM, et al. 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;111(5):997-1006. DOI:10.1093/ajcn/nqaa052
6. Торшин И.Ю., Громова О.А., Кобалава Ж.Д. О репрессиях  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот адептами доказательной медицины. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(2):91-114 [Torshin IYu, Gromova OA, Kobalava ZhD. Concerning the “repression” of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids by adepts of evidence-based medicine. *Farmakoekonomika. Modern pharmaco-economic and pharmacoepidemiology*. 2019;12(2):91-114 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114
7. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Gromova OA, Torshin IYu. Mikronutrienty i reproduktivnoe zdorov'e. Rukovodstvo. GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
8. Bernhard W, Böckmann K, Maas C, et al. Combined choline and DHA supplementation: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr*. 2020;59(2):729-39. DOI:10.1007/s00394-019-01940-7
9. 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):39-46 [Gromova OA, Torshin IYu, Sonina NP, Kerimkulova NV. How much omega-3 PUFA should be prescribed for a pregnant woman? About the prophylactic, therapeutic and excess dose. On the dosage of omega-3 PUFA in somatic and obstetric pathology. Efficiency and safety issues. *Zemsky doctor*. 2013;3(20):39-46 (in Russian)].
10. Лиманова О.А., Громова О.А., Волков А.Ю., и др. Низкое потребление омега-3-ПНЖК полиненасыщенных жирных кислот и риск различных заболеваний у женщин репродуктивного возраста. *РМЖ*. 2017;10:2-9 [Limanova OA, Gromova OA, Volkov AYU, et al. Low consumption of omega-3-PUFAs of polyunsaturated fatty acids and the risk of various diseases in women of reproductive age. *RMZh*. 2017;10:2-9 (in Russian)].
11. Bernasconi AA, Wiest MM, Lavie CJ, et al. Effect of Omega-3 Dosage on Cardiovascular Outcomes: An Updated Meta-Analysis and Meta-Regression of Interventional Trials. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(2):304-13. DOI:10.1016/j.mayocp.2020.08.034
12. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Малявская С.И. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в поддержке беременности и развития плода: вопросы дозирования. *Гинекология*. 2020;22(5):61-9 [Gromova OA, Torshin IYu, Grishina TR, Malyavskaya SI. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in supporting pregnancy and fetal development: dosing issues. *Gynecology*. 2020;22(5):61-9 [(in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.5.200424
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., и др. Профилактика аллергических заболеваний у детей на грудном вскармливании: роль докозагексаеновой кислоты. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(2):133-43 [Gromova OA, Torshin IYu, Grishina TR, et al. Prevention of allergic diseases in breastfed children: the role of docosahexaenoic acid. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020;99(2):133-43 (in Russian)].
14. Торшин И.Ю., Громова О.А., Зайчик Б.Ц., Ружицкий А.О. Комплексное исследование состава экстрактов жира рыб и количественные критерии для различения стандартизированных экстрактов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. *Кардиология*. 2020;60(5):47-56 [Torshin IYu, Gromova OA, Zaichik BTs, Ruzhitskiy AO. Comprehensive study of the composition of fish oil extracts and quantitative criteria for distinguishing between standardized extracts of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Cardiology*. 2020;60(5):47-56 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.5.n1053
15. Громова О.А., Песегова Е.В., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Опыт применения витаминно-минерального комплекса «Прегномама» у женщин с физиологическим течением беременности. *Акушерство*

- и гинекология. 2021;6:122-30 [Gromova OA, Pesegova EV, Torshin IYu, Tetruashvili NK. Experience of using the vitamin-mineral complex "Preg-nomama" in women with physiological pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2021;6:122-30 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.6.122.130
16. Журавлев Ю.И., Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. *Труды МФТИ*. 2011;3(4):67-76 [Zhuravlev YuI, Rudakov KV, Torshin IYu. Algebraic criteria for local solvability and regularity as a tool for studying the morphology of amino acid sequences. *Proceedings of MIPT*. 2011;3(4):67-76 (in Russian)].
17. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(2):184-99.
18. Torshin IYu. 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):319-27.
19. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014;13(2):5-15 [Limanova OA, Torshin IYu, Sardaryan IS, et al. Micronutrient Provision and Women's Health: Intellectual Analysis of Clinical and Epidemiological Data. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2014;13(2):5-15 (in Russian)].
20. 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;85(9):773-9. DOI:10.1002/bdra.20587
21. Smedts HP, Rakhshandehroo M, Verkleij-Hagoort AC, et al. Maternal intake of fat, riboflavin and nicotinamide and the risk of having offspring with congenital heart defects. *Eur J Nutr*. 2008;47(7):357-65. DOI:10.1007/s00394-008-0735-6
22. Salam RA, Zuberi NF, Bhutta ZA. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation during pregnancy or labour for maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;6:CD000179.
23. Громова О.А., Гоголева И.В. Селен – впечатляющие итоги и перспективы применения. *Трудный пациент*. 2007;5(14):25-30 [Gromova OA, Gogoleva IV. Selenium – impressive results and application prospects. *Difficult patient*. 2007;5(14):25-30 (in Russian)].
24. Rayman MP, Searle E, Kelly L, et al. Effect of selenium on markers of risk of pre-eclampsia in UK pregnant women: a randomised, controlled pilot trial. *Br J Nutr*. 2014;112(1):99-111.
25. Mokhber N, Namjoo M, Tara F, et al. Effect of supplementation with selenium on postpartum depression: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(1):104-8.
26. 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. DOI:10.3390/nu12010105
27. Torshin IYu, Rudakov KV. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2015;25(4):577-87.

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021