

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений .....	16
Введение .....	19
Список литературы .....	26
<b>ЧАСТЬ I. РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН .....</b>	<b>27</b>
<b>Глава 1. Циклическая микронутриентная терапия расстройств менструального цикла .....</b>	<b>27</b>
1.1. Менструальный цикл, гормоны и микронутриенты .....	28
1.2. Об основах физиологии менструального цикла .....	32
1.3. Гонадотропинвысвобождающий гормон и микронутриенты .....	32
1.4. Фолликулостимулирующий гормон и микронутриенты .....	34
1.5. Лютеинизирующий гормон и микронутриенты .....	35
1.6. Эстрогены и микронутриенты .....	37
1.7. Прогестерон и микронутриенты .....	40
1.8. О хронобиологии менструального цикла и его подстройке микронутриентами .....	42
1.9. Медь и механизмы секреции гонадотропинвысвобождающего гормона .....	44
1.10. Гормональная регуляция и фундаментальные предпосылки для циклической катионной терапии .....	46
1.11. Взаимодействия уровней витаминов и минералов .....	49
1.12. Гормональная регуляция и предпосылки для циклической витаминной терапии .....	50
1.13. Клиническая апробация: становление менархе .....	55
1.14. О комплексной терапии задержки менархе .....	57
Список литературы .....	58
<b>Глава 2. Противовирусные эффекты витамина D как основа профилактики и терапии папилломавирусной инфекции и опухолевых заболеваний шейки матки .....</b>	<b>63</b>
2.1. Папилломавирусная инфекция .....	64
2.2. О молекулярных механизмах противовирусного действия витамина D .....	65
2.3. Действие витамина D против вирусного гепатита .....	66
2.4. Действие витамина D против других вирусов .....	67
2.5. Действие витамина D против вируса папилломы .....	68
2.6. Витамин D как нутриентная основа профилактики и терапии опухолевых заболеваний шейки матки .....	70
Список литературы .....	74
<b>Глава 3. Витамин D и эстрогензависимые опухоли .....</b>	<b>77</b>
3.1. Эстрогены и факторы риска опухолей .....	78
3.2. Витамин D и противоопухолевая защита организма .....	79

3.3.	Молекулярные механизмы противоопухолевых эффектов витамина D в случае эстрогензависимых опухолей .....	81
3.4.	Клинические исследования взаимосвязи недостаточности витамина D и риска эстрогензависимых опухолей: рак молочной железы .....	86
3.5.	Клинические исследования взаимосвязи недостаточности витамина D и риска эстрогензависимых опухолей: рак толстой кишки .....	89
	Список литературы .....	91
<b>Глава 4. Роли витамина D в профилактике и лечении женского бесплодия .....</b>		
4.1.	Патофизиология бесплодия и гомеостаз витамина D .....	94
4.2.	Витамин D и менструальный цикл .....	96
4.3.	Витамин D и функции яичников .....	97
4.4.	Роль витамина D в поддержке эндометрия .....	98
4.5.	Витамин D и эффективность экстракорпорального оплодотворения: клинические исследования .....	99
4.6.	Дефицит витамина D как патогенетический фактор синдрома поликистозных яичников .....	100
	Список литературы .....	103
<b>Глава 5. Миоинозитол в репродуктологии .....</b>		
5.1.	Биоинформационный и метаболомный анализ эффектов миоинозитола .....	108
5.2.	Миоинозитол, синдром поликистозных яичников и преодоление инсулинорезистентности .....	110
5.3.	Миоинозитол необходим для физиологического функционирования яичников и созревания ооцитов .....	114
5.4.	Использование миоинозитола в программах подготовки к экстракорпоральному оплодотворению .....	118
5.5.	Об определении уровней миоинозитола в крови .....	122
5.6.	Систематический анализ биологии и фармакологии D-хироинозитола .....	123
	Список литературы .....	127
<b>Глава 6. Соотношения коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью женщин репродуктивного возраста .....</b>		
6.1.	Результаты анализа коморбидных сочетаний невынашивания, нарушений менструального цикла и эндометриоза .....	133
6.2.	Показатели обеспеченности микронутриентами и здоровье женщин репродуктивного возраста .....	134
6.3.	Ассоциации между невынашиванием, показателями биохимии крови и микронутриентной обеспеченностью .....	138
6.4.	Микронутриенты и эндометриоз .....	140
6.5.	Микронутриенты и нарушения менструального цикла .....	140
	Список литературы .....	143

<b>ЧАСТЬ II. РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ МУЖЧИН</b> .....	145
<b>Глава 7. Микронутриенты для поддержки предстательной железы</b> .....	145
7.1. О патофизиологии гиперплазии предстательной железы .....	146
7.2. Патофизиологические механизмы доброкачественной гиперплазии предстательной железы: повышение уровня тестостерона и гиперплазия .....	147
7.3. Патофизиологические механизмы доброкачественной гиперплазии предстательной железы: хроническое воспаление .....	148
7.4. Патофизиологические механизмы доброкачественной гиперплазии предстательной железы: глюкозотолерантность и инсулинорезистентность .....	150
7.5. Диагностические критерии эффективности профилактики и терапии заболеваний предстательной железы .....	151
7.6. Стандартные подходы к диагностике и терапии заболеваний предстательной железы .....	153
7.7. Нутрициологический подход к доброкачественной гиперплазии предстательной железы: микронутриенты в профилактике и лечении заболеваний предстательной железы .....	156
7.8. Природные экстракты в терапии заболеваний предстательной железы .....	159
7.9. Эректильная дисфункция и микронутриенты .....	160
7.10. Растительные экстракты в терапии эректильной дисфункции .....	162
Список литературы .....	163
<b>Глава 8. Миоинозитол как фактор мужского здоровья</b> .....	169
8.1. Миоинозитол в контексте микронутриентной поддержки мужского здоровья .....	170
8.2. Производные миоинозитола и сперматогенез .....	171
8.3. Миоинозитол в профилактике гиперинсулинемии, диабета и его осложнений .....	173
8.4. Миоинозитол и андрогены .....	175
8.5. Миоинозитол и сердечно-сосудистая система .....	176
8.6. Защитные свойства производных миоинозитола против рака предстательной железы .....	176
8.7. Воздействия миоинозитола на структуру и фертильность сперматоцитов .....	179
8.8. Миоинозитол и процесс оплодотворения ооцитов .....	180
8.9. Миоинозитолзависимая фосфолипаза-C-дзета как основной белок, регулирующий капацитацию и акросомную реакцию сперматозоидов в процессе оплодотворения .....	181
8.10. Другие механизмы участия миоинозитола в капацитации сперматоцитов .....	184
8.11. Участие миоинозитола в формировании гликозил-инозитоловых «якорей» белков .....	184
8.12. Миоинозитол и подвижность сперматоцитов .....	186
Список литературы .....	189

<b>Глава 9. Витамин D и репродуктивное здоровье мужчин</b> .....	193
9.1. Витамин D и репродуктивная система .....	194
9.2. Клинико-эпидемиологические исследования взаимосвязи дефицита витамина D и нарушений репродуктивной функции у мужчин .....	194
9.3. Результаты молекулярно-биологических исследований, указывающие на важность метаболизма витамина D для поддержания репродуктивной функции .....	196
9.4. Экспериментальные исследования влияния дефицита витамина D на репродуктивную функцию .....	198
9.5. Экспериментальные исследования влияния препаратов витамина D на репродуктивную функцию .....	200
9.6. О клинических исследованиях эффектов компенсации дефицита витамина D .....	203
Список литературы .....	204
<b>Глава 10. О ролях микронутриентов в прегравидарной подготовке пары</b> ...	207
10.1. Аргинин .....	209
10.2. Фолиевая кислота .....	211
10.3. Витамин B <sub>6</sub> (пиридоксин) .....	212
10.4. Витамин C (аскорбиновая кислота) .....	212
10.5. Витамин E (токоферол) .....	213
10.6. Цинк .....	213
10.7. Селен .....	214
10.8. Ликопин .....	214
10.9. Кофермент Q10 .....	215
Список литературы .....	216
<b>ЧАСТЬ III. СОМАТИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН</b> .....	219
<b>Глава 11. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье</b> .....	219
11.1. Обеспеченность витаминами, соматические и репродуктивные патологии у женщин 20–45 лет .....	220
11.2. Метрический анализ данных по взаимосвязям между показателями микронутриентной обеспеченности и состоянием здоровья женщин более раннего (18–34 года) и более позднего (35–45 лет) репродуктивного возраста .....	233
11.3. Взаимосвязи биохимических показателей микронутриентной обеспеченности с патологиями и другими показателями здоровья женщин 35–45 лет .....	239
11.4. Взаимосвязи патологий с показателями суточного потребления различных микронутриентов у женщин 35–45 лет .....	241
Список литературы .....	247
<b>Глава 12. Недостаточность магния как патофизиологическое ядро «болезней цивилизации»</b> .....	249
12.1. Комплексный анализ массива негативных воздействий дефицита магния .....	255

12.2. Недостаточность магния и коморбидные состояния .....	258
12.3. Дефицит магния и гиперкоагуляционные состояния: интеллектуальный анализ данных выборки пациентов 18–50 лет .....	265
12.4. Факторы риска гиперкоагуляции (кластер I) .....	268
12.5. Состояния, коморбидные дефициту магния (кластер II) .....	273
12.6. Ассоциации оценки суточного потребления магния с патологическими состояниями .....	277
12.7. О нормативах для диагностики дефицита магния в различных биосубстратах: плазме, сыворотке, цельной крови, эритроцитах, спинномозговой жидкости, слюне, моче, желчи, волосах, ногтях .....	278
12.8. О физиологических и молекулярных механизмах регуляции уровней магния в биосубстратах .....	280
12.9. Уровни магния в сыворотке крови .....	281
12.10. Уровни магния в плазме крови и в эритроцитах .....	282
12.11. Уровни магния в других форменных элементах крови .....	283
12.12. Уровни магния в слюне .....	284
12.13. Уровни магния в волосах .....	285
12.14. Уровни магния в моче .....	286
Список литературы .....	288
<b>Глава 13. Обеспеченность витамином D, избыточная масса тела, инсулинорезистентность .....</b>	<b>291</b>
13.1. Микронутриенты, ожирение и сахарный диабет .....	292
13.2. Дефицит витамина D и патофизиология сахарного диабета .....	293
13.3. Фундаментальные исследования и молекулярные механизмы воздействия витамина D на физиологию человека .....	294
13.4. Эпидемиологические исследования связи дефицита витамина D и сахарного диабета .....	296
13.5. Результаты метаанализов эпидемиологических исследований .....	298
13.6. О соответствии между результатами доказательной и фундаментальной медицины .....	300
13.7. Витамин D, сахарный диабет и коморбидные патологии .....	301
13.8. Клинические исследования препаратов витамина D для профилактики и лечения сахарного диабета .....	302
13.9. О дозировке витамина D для профилактики и терапии ожирения, глюкозотолерантности, сахарного диабета .....	303
Список литературы .....	307
<b>Глава 14. Гепатопротекторные свойства витаминов и репродуктивное здоровье. Систематический анализ .....</b>	<b>311</b>
14.1. Печень и микронутриенты в контексте массовых коммуникаций .....	312
14.2. Витамин А .....	314
14.3. Витамин С .....	315
14.4. Витамин D .....	317
14.5. Витамин Е .....	318

14.6. Витамин В <sub>1</sub> (тиамин) .....	318
14.7. Витамин РР (ниацин, витамин В <sub>3</sub> ) .....	319
14.8. Витамин В <sub>6</sub> .....	319
14.9. Фолаты .....	321
14.10. Витамин В <sub>12</sub> .....	321
Список литературы .....	325
<b>Глава 15. Цинк и витамин С в терапии и профилактике острых респираторных заболеваний</b> .....	329
15.1. О полипрагмазии и противовирусном иммунитете .....	330
15.2. Молекулярные механизмы действия цинка на иммунитет .....	331
15.3. Результаты клинических исследований препаратов цинка в терапии и профилактике острых респираторных заболеваний .....	335
15.4. Молекулярные механизмы действия витамина С на иммунитет .....	338
15.5. Результаты клинических исследований витамина С в терапии и профилактике острых респираторных заболеваний .....	340
15.6. О сочетанном применении цинка и витамина С в терапии и профилактике острых респираторных заболеваний .....	340
Список литературы .....	342
<b>Глава 16. Витамин D как фактор неспецифической защиты от вирусных и бактериальных инфекций</b> .....	345
16.1. Витамин D и иммуномодуляция .....	346
16.2. Основные иммуномодулирующие эффекты витамина D .....	346
16.3. Противотуберкулезные эффекты витамина D: фундаментальные исследования .....	348
16.4. Противотуберкулезные эффекты витамина D: клинические исследования .....	351
16.5. Витамин D и вирусный гепатит .....	354
16.6. Другие антиинфекционные эффекты витамина D .....	355
Список литературы .....	357
<b>Глава 17. Микронутриенты, поддерживающие врожденный и приобретенный иммунитет против коронавирусов</b> .....	359
17.1. Микронутриенты, поддерживающие врожденный иммунитет против коронавирусов .....	360
17.2. О нутрициальной поддержке вакцинации против вирусных и бактериальных патогенов .....	368
Список литературы .....	372
<b>Глава 18. Систематический анализ применения витаминов в рамках многопрофильного стационара</b> .....	377
18.1. Микронутриентные дефициты и госпитализация .....	378
18.2. Витамин D .....	383

18.3. Витамины группы В .....	385
18.4. Витамин Е .....	387
18.5. Витамин С .....	387
Список литературы .....	389
<b>Глава 19. Противоопухолевые эффекты витаминов как осязаемая реальность доказательной медицины .....</b>	<b>391</b>
19.1. Терапия опухолевых заболеваний и витаминно-минеральные комплексы .....	392
19.2. Витамин А .....	393
19.3. Рибофлавин .....	393
19.4. Витамин В <sub>6</sub> .....	394
19.5. Витамин В <sub>12</sub> .....	397
19.6. Витамин С .....	401
19.7. Витамин Е .....	402
19.8. Витамин D .....	403
19.9. Об использовании витаминно-минеральных комплексов в терапии/ профилактике опухолевых заболеваний .....	405
Список литературы .....	408
<b>Глава 20. Перспективы применения D-маннозы при рецидивирующих инфекциях мочеполовых путей у женщин репродуктивного возраста .....</b>	<b>411</b>
20.1. О микробиологии рецидивирующих инфекций мочеполовых путей ...	416
20.2. Молекулярно-биологические основы лечения D-маннозой цистита и других рецидивирующих инфекций мочеполовых путей .....	417
20.3. Клинические аспекты применения D-маннозы для лечения цистита .....	419
Список литературы .....	421
<b>Глава 21. Перспективы использования витаминов и минералов в профилактике повторного невынашивания .....</b>	<b>425</b>
21.1. Витамин D .....	428
21.2. Витамин Е .....	429
21.3. Дефицит фолатов .....	430
21.4. Витамин В <sub>12</sub> .....	431
21.5. Эффекты других витаминов .....	431
21.6. Железо .....	432
21.7. Селен .....	432
21.8. Цинк .....	432
21.9. Магний .....	433
21.10. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты .....	433
21.11. Многокомпонентные витаминно-минеральные комплексы .....	433
Список литературы .....	434

<b>ЧАСТЬ IV. МИКРОНУТРИЕНТЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ</b> .....	439
<b>Глава 22. О доказательной медицине применения витаминно-минеральных комплексов во время беременности*</b> .....	439
22.1. О терминологии доказательных исследований и мультипараметрическом анализе* .....	439
22.2. Читаем исследование E. Nohr об использовании витаминно-минеральных комплексов у беременных* .....	439
22.3. О раскрытии «скрытых» спутывающих переменных исследования E. Nohr об использовании витаминно-минеральных комплексов у беременных* .....	439
Список литературы* .....	439
<b>Глава 23. О синергидных взаимодействиях бифидобактерий и витаминов для поддержания здоровья беременной и плода</b> .....	441
23.1. Витамины группы В .....	446
23.2. Другие витамины .....	447
23.3. Результаты анализа генома и протеома штамма BB-12 бифидобактерии <i>B. lactis</i> .....	448
Список литературы .....	455
<b>Глава 24. О приеме витаминно-минеральных комплексов при нормальном течении беременности</b> .....	459
24.1. Материалы и методы .....	460
24.2. Результаты рандомизированного исследования .....	462
24.3. Обеспеченность отдельными микронутриентами .....	462
24.4. Течение и исходы беременности .....	463
Список литературы .....	469
<b>Глава 25. Взаимосвязи дефицитов витаминов и врожденных пороков развития плода</b> .....	471
25.1. Результаты анализа взаимосвязи обеспеченности микронутриентами и риска пороков развития плода .....	473
25.2. Витамины и микроэлементы, связанные с метаболизмом фолатов .....	474
25.3. Другие витамины группы В (энергетический метаболизм) .....	477
25.4. Жирорастворимые витамины .....	479
25.5. О важных практических аспектах использования различных витаминно-минеральных препаратов для профилактики пороков развития плода: данные доказательной медицины .....	481
25.6. Использование витаминно-минеральных препаратов во время беременности: опыт разных стран .....	482
Список литературы .....	484

---

\* Материал опубликован в электронной версии руководства, код доступа к которой указан на первом форзаце книги.



<b>Глава 26. Витамины и микроэлементы в профилактике «малых» пороков развития</b> .....	489
26.1. Микронутриенты и «малые» пороки развития .....	490
26.2. Витамин А (ретинол) .....	491
26.3. Витамин Е (токоферол) .....	493
26.4. Витамин D .....	494
26.5. Витамин С (аскорбиновая кислота) .....	495
26.6. Витамин В <sub>1</sub> (тиамин) .....	496
26.7. Витамин В <sub>2</sub> (рибофлавин) .....	496
26.8. Витамин РР (ниацин, витамин В <sub>3</sub> , никотиновая кислота, никотинамид) .....	497
26.9. Витамин В <sub>6</sub> (пиридоксин) .....	498
26.10. Фолаты (витамин В <sub>9</sub> ) .....	499
26.11. Витамин В <sub>12</sub> .....	499
26.12. Цинк .....	500
26.13. Цинк и убиквитинзависимая деградация белков .....	503
Список литературы .....	505
<b>Глава 27. Фолатзависимые пороки развития</b> .....	509
27.1. Фолаты — эссенциальные микронутриенты .....	510
27.2. Эпидемиологические исследования фолатного дефицита .....	514
27.3. О диагностике обеспеченности фолатами .....	519
27.4. О последствиях дефицита фолатов .....	521
27.5. Анемия при дефиците фолатов .....	521
27.6. Дефицит фолатов у беременных .....	522
27.7. Дефицит фолатов у плода .....	523
27.8. Возраст, дефицит фолатов и риск синдрома Дауна .....	525
27.9. О причинах дефицита фолатов .....	526
27.10. Молекулярная фармакология и биохимия фолатов .....	532
27.11. Избыток фолиевой кислоты: экспериментальные и клинические исследования .....	538
27.12. Дифференцированный подход к назначению препаратов фолиевой кислоты .....	539
27.13. Динамика стабилизации уровней фолатов в плазме крови и в эритроцитах при различных дозах фолиевой кислоты .....	542
27.14. О комплаентности приема препаратов фолиевой кислоты .....	545
27.15. Эффективность защиты от гипергомоцистеинемии .....	545
27.16. Воздействие на другие физиологические эффекты фолатов: холин, бетаин .....	549
27.17. Дозировка фолатов и соматическое здоровье женщины .....	550
27.18. Фортификация продуктов фолиевой кислотой — мифы и реальность .....	550
Список литературы .....	552

<b>Глава 28. Фолатрезистентные пороки развития и миоинозитол</b> .....	559
28.1. Пороки развития, связанные с инсулинорезистентностью и гипергликемией .....	565
28.2. Взаимосвязь риска дефектов нервной трубки и дефицитов миоинозитола, фолатов и других микронутриентов: экспериментальные исследования .....	567
28.3. Молекулярно-биологические исследования взаимосвязи дефектов нервной трубки и дефицита активности определенных миоинозитолзависимых белков .....	569
28.4. Нейропротекторное действие миоинозитола на клеточной модели глутаматного стресса как основа профилактики нарушений внутриутробного развития головного мозга .....	577
28.5. Результаты клинических исследований дефицита миоинозитола и коррекции его дефицита с целью профилактики врожденных пороков развития .....	582
Список литературы .....	584
<b>Глава 29. Витамин А в акушерстве: фундаментальные и клинические исследования</b> .....	587
29.1. Биохимические и молекулярные основы воздействия витамина А .....	592
29.2. О фармакологии витамина А .....	597
29.3. Витамин А и профилактика врожденных пороков развития плода .....	598
29.4. Витамин А и здоровье новорожденных .....	599
Список литературы .....	601
<b>Глава 30. Магний, дисплазия соединительной ткани и пороки развития</b> ....	603
30.1. Гипомагниемия плода и магниевые белки плаценты .....	605
30.2. Глюкозотолерантность, метаболический синдром и гестационный диабет .....	612
30.3. Преэклампсия, эклампсия и терапия магния сульфатом .....	612
30.4. Недостаточность магния и риск пороков развития плода .....	613
30.5. Гипермагниемия у беременных .....	617
30.6. Метаанализ эффективности и безопасности применения препаратов Магне В <sub>6</sub> в акушерской практике .....	618
30.7. Метаанализ эффективности применения органических солей магния у беременных с высоким риском кардиологических патологий .....	627
Список литературы .....	633
<b>Глава 31. О профилактике железодефицитной анемии у беременных</b> .....	637
31.1. О микронутриентных синергистах железа .....	638
31.2. О диагностике железодефицитной анемии у беременных .....	639
31.3. О молекулярной патофизиологии железодефицитной анемии у беременных .....	640
31.4. Взаимосвязь различных микронутриентов и железодефицитной анемии, синергисты железа .....	644

31.5. Наблюдаемые в клинической практике эффекты воздействия различных микронутриентов на патофизиологию железодефицитной анемии .....	647
31.6. Доказательная база по профилактическому приему многокомпонентных витаминно-минеральных комплексов, содержащих железо, фолиевую кислоту и другие микронутриенты .....	650
31.7. О профилактике дефицита железа и анемии у беременных посредством приема солей железа .....	653
31.8. О терапии железодефицитной анемии посредством приема железа протеин сукцинилата .....	658
31.9. Профилактика железодефицитной анемии посредством приема железа fumarата .....	660
31.10. Результаты метаанализа клинических исследований железа fumarата .....	661
31.11. Интеллектуальный анализ данных по течению и исходу беременности: роли различных витаминно-минеральных комплексов с железом .....	667
31.12. COVID-19 и железодефицитная анемия: взаимосвязи патогенеза и терапии .....	674
Список литературы .....	677

## **Глава 32. О ролях марганца в поддержании репродуктивного здоровья женщин и профилактике пороков развития плода .....**

32.1. Об интоксикации неорганическими формами марганца .....	688
32.2. Последствия нутрициальной недостаточности марганца .....	689
32.3. Марганец и регуляция менструального цикла .....	691
32.4. Марганец и структура соединительной ткани .....	691
32.5. Марганец и антиоксидантный эффект .....	692
32.6. Марганец как синергист железа .....	694
32.7. Об использовании «органических» субстанций марганца .....	696
Список литературы .....	697

## **Глава 33. Роль микронутриентов в физиологических механизмах закрытия родничков и профилактики краниостеноза .....**

33.1. О патофизиологии краниостеноза .....	702
33.2. Генетические заболевания, связанные с формированием краниостеноза .....	704
33.3. Молекулярно-физиологические механизмы закрытия черепных швов и участие в них соответствующих микронутриентов .....	705
33.4. Фактор роста фибробластов-23 и фосфорно-кальциевый метаболизм .....	710
33.5. Витамины и краниостеноз: экспериментальные и клинические исследования .....	711
Список литературы .....	714

<b>Глава 34. Микронутриенты в профилактике макросомии</b> .....	717
34.1. Макросомия и ее прогнозирование .....	718
34.2. Макросомия и гестационный диабет .....	719
34.3. Макросомия новорожденных и ожирение у матери .....	721
34.4. Ятрогенные причины макросомии .....	721
34.5. Нутрициальные подходы к лечению и профилактике гестационного диабета и профилактике макросомии .....	722
Список литературы .....	728
<b>Глава 35. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты,     беременность и нервно-психическое развитие ребенка</b> .....	731
35.1. Разновидности полиненасыщенных жирных кислот и каскад арахидоновой кислоты .....	734
35.2. Эйкозаноиды, докозаноиды и процессы разрешения воспаления .....	738
35.3. Об обеспеченности россиянок репродуктивного возраста $\omega$ -3 полиненасыщенными жирными кислотами .....	741
35.4. О результатах клинических исследований $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот .....	744
35.5. Когнитивные способности и $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты .....	747
35.6. О целесообразности применения $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот при дисплазии соединительной ткани: клинические примеры .....	749
35.7. Об использовании $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот и их производных при аллергических состояниях во время беременности .....	755
35.8. Стандартизированные формы $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот в терапии и профилактике тромбофилий .....	760
35.9. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в нутрициальной поддержке беременности .....	763
35.10. Профилактика аллергических заболеваний у детей на грудном вскармливании: роль докозагексаеновой кислоты .....	769
35.11. О дозировании $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот при соматической патологии и во время беременности .....	771
35.12. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в поддержке беременности и развития плода: вопросы дозирования .....	773
Список литературы .....	776
<b>Глава 36. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты – опять     репрессированы? О фармакологическом и клиническом     невежестве адептов доказательной медицины в эпоху     постгеномных исследований, искусственного интеллекта     и анализа больших данных</b> .....	785
36.1. Введение .....	786
36.2. Анализ текста введения к Кокрановской публикации CD003177 .....	789
36.3. О публикационной активности авторов метаанализа и предвзятости отношения к проблеме использования $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот .....	794

36.4. Об адекватности оценок однородности/неоднородности исследований, использованных в Кокрановском метаанализе CD003177 .....	797
36.5. О пробелах в области фармакологии и химии, систематически встречающихся у адептов доказательности .....	799
36.6. Оценка клинической однородности/неоднородности исследований методами интеллектуального анализа данных — принципиальное условие получения адекватных результатов метаанализов .....	802
36.7. Комплексное исследование состава экстрактов жира рыб и количественные критерии для различения стандартизированных экстрактов $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот .....	812
Список литературы .....	819
Заключение .....	823
Список литературы .....	826
Приложения* .....	827
Приложение 1. Рекомендации по физиологическому потреблению витаминов для женщин* .....	827
Приложение 2. Рекомендуемая суточная потребность в минеральных веществах* .....	827
Приложение 3. Рубрикация болезней, связанных с нарушением обеспеченности пациентов витаминами, макро- и микроэлементами, в соответствии с Международной классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра* .....	827
Приложение 4. Референсные значения макро- и микроэлементов в различных биосубстратах* .....	827
Приложение 5. Элементспецифические и генетические факторы риска различных заболеваний у женщин репродуктивного возраста* .....	827

---

\* Материал опубликован в электронной версии руководства, код доступа к которой указан на первом форзаце книги.

## ВВЕДЕНИЕ

После прочтения названия книги «Микронутриенты и репродуктивное здоровье» у читателей возникают разные ожидания. Многие вообще не понимают, что это такое, «микронутриент». Слово вроде русское, хотя и состоит из греческой приставки «микро» («малый») и латинского корня «нутриент» («питательный»). Питательный — вроде понятно, «микро» — это малый, то есть незначущий. Следовательно, микронутриенты нужны (как часть еды), а может — и не нужны. Или нужны, но мало! А какие именно — можно узнать в лаборатории, а то ведь навредим пациенту. Все и так понятно, зачем же книги писать?..

Вполне очевидно, что без знания смысла слов и особенностей словоупотребления в том или ином языке адекватное понимание любого текста практически невозможно. Приведем несколько простых примеров, понятных каждому образованному человеку.

Возьмем, например, слово «йом» (древнеевр. יוֹם), обычно переводимое как «день». Однако в древнееврейском языке (и, отчасти, в современном иврите) слово «йом» имеет значение не только «день» или «сутки», но также и «неопределенный период времени» или «этап». Вполне очевидно, что без знания этих простейших фактов понимание общеизвестной фразы «сотворил за 6 дней» будет совершенно превратным.

Другой пример касается идиомы, обычно переводимой как «древо познания добра и зла» (древнеевр. עֵץ הַדַּבָּר טוֹב וְרָע, 'эц ха-да'ат тоб ва ра'). При буквальном понимании этой фразы могут возникнуть вопросы вроде «А зачем сажать дерево добра и зла? А разве Бог не знал, что сажал?». Затем возникают многочисленные комментарии вроде «неудавшийся план Божий» и т.п. Однако в древнееврейском языке фраза, соответствующая русскому переводу «древо познания добра и зла», является *идиомой* (то есть оборотом речи, употребляющимся как единое целое) и просто означает «полнота знания». Таким образом, реальный смысл фразы «древо познания добра и зла» не имеет никакого отношения к планированию сельскохозяйственной деятельности или к сбору урожая. Соответственно, многие вопросы, неизбежно возникающие при буквальном переводе, полностью отпадают.

Помимо незнания смысла отдельных слов и идиоматических выражений, есть еще одна проблема, мешающая правильному пониманию любого текста. А именно, *наличие условных рефлексов на слова*, которые полностью подменяют подлинный смысл слов. Вот есть, например, магическое слово «доказательность», очень модное и очень денежное. Именно поэтому выработка у читателя условного рефлекса на это слово — весьма прибыльный бизнес!

Адепты доказательной медицины, как правило, прекрасно это понимают и зарабатывают деньги посредством выработки условных рефлексов в определенной аудитории. Ведет, например, какой-нибудь врач свой блог по важной теме — здоровье беременных и кормящих. А подписчиков на этот блог — под миллион. И нападает этот блоггер на витамины и другие микронутриенты. Когда блоггера спрашивают, а что же это вы так агрессивно относитесь к микронутриентам, в ответ раздается: «Я ответственно заявляю, что я адепт доказательной медицины, доказательных исследований по микронутриентам нет, от омега-3 ПНЖК пучит живот и они вообще есть в рыбе. Так что я рекомендую своим подписчикам хорошо питаться, кушать рыбу. Но если я получу от вас научные материалы, зарубежные статьи в журналах с высоким импакт-фактором и получу от вас оплату моего труда по осмыслению всего этого, то я, как адепт доказательной медицины, прочитаю лекцию для вашей компании, а на своем сайте я размещу информацию о вас». Как видим, сплошные условные рефлексы, а также двойные (а то и тройные)

стандарты... Эдакое *клиповое сознание*, чередующее очевидную рекламу «самых лучших кастрюль для беременных» и вбросы о бесполезности витаминов — и все это за деньги, конечно!

Или, вот, к примеру, ведет профессор с экономической ориентацией подпольный кружок по вивисекции клинических исследований специалистами без клинической практики, без математического образования и, конечно же, без глубокого погружения в соответствующую проблему. Борется такой персонаж за чистоту рядов доказательной медицины, против плохой «лженауки» (не уточняя, впрочем, что это значит), за права исследователей производить отрицательные результаты (то есть никаких результатов) и яростно требует «доказательности витаминов, омега-3 ПНЖК и прочих БАДов», с пеной у рта потрясая каким-то одним «кокрановским» исследованием. А сын у этого борца за справедливость возглавляет, оказывается, медицинский отдел транснациональной фармацевтической корпорации. И как же нам понимать этот спектакль?..

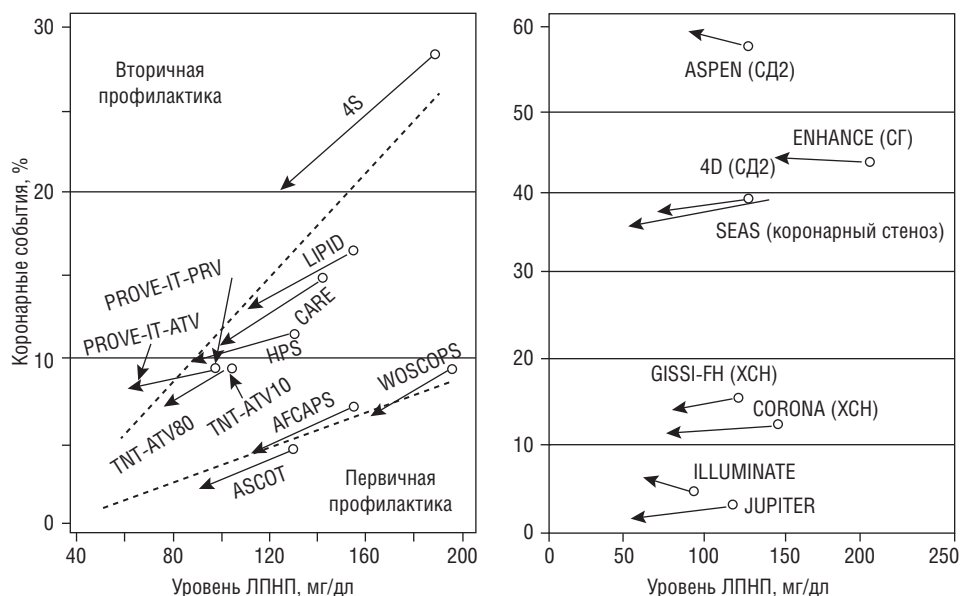
На самом деле повсеместное проникновение менталитета бульварной прессы буквально во все области жизни негативно сказывается на восприятии результатов доказательных исследований даже профессионалами. Именно поэтому без тщательного прочтения и обстоятельного анализа того или иного доказательного исследования многие специалисты могут прийти к совершенно превратным выводам, которые находятся в полном противоречии с реально полученными результатами. Зачастую к этим выводам приходят сами авторы доказательных исследований. Например, в настоящей книге представлен детальный анализ одного из «доказательных» исследований по использованию витаминно-минеральных комплексов во время беременности (глава 22).

Незнание смысла простых слов, условные рефлексии на слова и «клиповость» сознания существуют на фоне чрезвычайно опасного перекоса в сторону *терапии* уже сформированных тяжелых хронических состояний, «болезней цивилизации» (Громова О.А., Торшин И.Ю., 2018), при полном игнорировании *профилактической медицины*. К сожалению, процесс получения медицинского образования дезориентирует большинство будущих врачей. Тематика профилактической медицины и микронутриентов разбирается преимущественно на первых курсах медицинских вузов. Изучая биохимию, будущие врачи формально принимают тот факт, что «витамины» и «минералы» жизненно необходимы. Затем, к моменту получения диплома, многие учащиеся уже заражены юношеским максимализмом: «Витамины — это все в прошлом, сейчас все другое, ведь получены новые эффективные лекарства с высокой доказательностью, а доказательности по витаминам — нет!». Подобного рода раздвоенность сознания не способствует формированию специалиста, который может объективно мыслить или хотя бы просто понимать и принимать очевидные факты.

Например, вопреки устоявшемуся мнению, статиновые препараты могут парадоксальным образом стимулировать развитие атеросклероза. Этот эффект статинов развивается не по основному механизму их действия (ингибирование HMG-CoA-редуктазы), о котором студенты узнают в медицинском вузе, а по другим механизмам, связанным с нарушениями обмена микронутриентов. В частности статины, являясь митохондриальными токсинами кардиомиоцитов, могут стимулировать кальцификацию коронарных артерий за счет истощения железосодержащего гема и коэнзима Q10. Статины также ингибируют биосинтез селенобелков, в том числе основного белка метаболизма глутатиона — глутатионпероксидазы. Нарушение биосинтеза селенобелков может стимулировать развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) по механизму, напоминающему дилатационные селензависимые кардиомиопатии (Okuyama H. et al., 2015).

Более того, нельзя не отметить целый ряд крайне интересных фактов относительно «доказательности» статиновых препаратов. С момента введения статинов в клиническую медицину в 1987 г. сообщалось, что многие статины высокоэффективны для снижения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и, что намного более важно, профилактики ишемической болезни сердца (ИБС). Однако многочисленные этические нарушения, связанные с клиническими испытаниями статинов фирмами-производителями, привели к многочисленным скандалам. В результате к 2004 г. произошло ужесточение европейского законодательства по вопросу наказаний за предоставление недостоверной информации о заявляемых положительных эффектах препаратов. По этой причине практически все клинические испытания, проведенные после 2004–2005 годов независимыми исследователями, указали, что статины действительно эффективны в снижении уровня ЛПНП, но никаких существенных положительных эффектов для профилактики ИБС/ХСН не проявили (рис. 1) (Окуяма Н. et al., 2015). Именно поэтому в настоящее время происходит активный поиск более эффективных и безопасных подходов к терапии ХСН, одним из которых как раз и является восполнение дефицитов микронутриентов.

Таким образом, вышеприведенный пример со статинами наглядно иллюстрирует важный факт, который старательно замалчивают адепты доказательной медицины. А именно, в контексте повышения юридической ответственности за бездоказательные утверждения публикации по эффективности статиновых препаратов стали демонстрировать не такую уж и высокую доказательность... И поэтому, если говорить о доказательности в научно-практической плоскости, то доказательность или достоверность того или иного исследования по сравнению с другим исследованием



**Рис. 1.** Результаты клинических испытаний статинов для профилактики ИБС/ХСН до и после 2004 г., когда в ЕС вступили в силу ужесточенные правила об ответственности за недостоверность информации в клинических испытаниях (см. Окуяма Н. et al., 2015). Направления и длины стрелок отражают изменения уровней липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и риска ИБС/ХСН для различных клинических исследований статинов, для которых приведены сокращенные названия. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; СГ — семейная гиперхолестеринемия; СД2 — сахарный диабет 2-го типа



невозможно точно охарактеризовать каким-либо набором формальных критериев, будь то статистические критерии (размер выборки, значения  $p$  и отношение шансов и т.д.) или какие-либо другие (Sterne J.A., 2001).

Доказательная медицина (англ. evidence-based medicine) ставит своей целью использование исследований с некоторой «наилучшей» статистической доказательностью для принятия решений на практике. В этом смысле доказательность имеет довольно узкое значение и, кроме того, чрезвычайно уязвима к обоснованным упрекам в том, что *отражает не объективную реальность, а просто устоявшееся мнение* (Ioannidis J.P., 2005; Torshin I.Yu., 2007).

В самом деле, как можно, например, доказать, что зубы у африканцев были намного здоровее до прихода европейцев в Африку, а с широким распространением потребления рафинированного сахара произошло резкое ухудшение состояния зубов у аборигенов? Как можно доказать статистически, что алкогольный гепатит практически отсутствовал в популяциях северных народов (эвенков, чукчей, ненцев и многих других) до интервенции «белого человека»? И наоборот, как «доказательно» опровергнуть бессмысленные утверждения вроде «раньше никаких гиповитаминозов не было и люди жили», необоснованные заявления вроде «микроэлементы — чужь, а не лекарство» и подобные, которые периодически можно услышать от того или иного высокомерного адепта доказательной медицины и за рубежом, и, к сожалению, в России?

Высокомерие адептов доказательной медицины следует зачастую из полного незнания основ клинической фармакологии, которую эти самые адепты должны были бы учить в медицинских вузах. Поскольку реальных знаний нет, то они подменяются формалистическим подходом, то есть мышлением по шаблону.

Приведем пример «доказательного» исследования, опубликованного в весьма известном журнале (JAMA Oncology, импакт-фактор 16,56). В рандомизированном клиническом исследовании ( $n=5108$ ) изучались эффекты ежемесячного приема высоких доз витамина D в виде холекальциферола (200 000 МЕ болюс, затем 100 000 МЕ/мес) в течение 3,3 года. Статистически заболеваемость всеми видами рака была практически одинакова в группе принимавших витамин D (6,5%) и в группе плацебо (6,4%) (Scragg R., 2018).

Данный пример наглядно демонстрирует полное игнорирование основ фармакологии и одновременно выраженность шаблонного мышления (прямо-таки на уровне условных рефлексов). Назначение 100 000 МЕ холекальциферола 1 раз в месяц соответствует игнорированию сразу трех фундаментальных фармакокинетических процессов: *всасывания, биотрансформации и выведения*.

В самом деле, суточная потребность организма в витамине D<sub>3</sub> (витамин D в форме холекальциферола) составляет 400–600 МЕ/сут (то есть именно такое количество *полностью всасывается* организмом в течение суток). В терапевтических целях используются ежесуточные дозы по 1000–10 000 МЕ/сут, что несколько повышает количество всосавшегося холекальциферола. Всасывание витамина D<sub>3</sub> при приеме внутрь в существенной мере зависит от выработки желчи пациентом (Громова О.А., Торшин И.Ю., 2017), от типов жиров, с которыми витамин D<sub>3</sub> поступает в организм (Goncalves A. et al., 2016), от присутствия других жирорастворимых витаминов (А, Е, К) (Goncalves A. et al., 2014) и многих других факторов. Если при приеме внутрь ежесуточно может всосаться не более 2000–3000 МЕ холекальциферола (Громова О.А., Торшин И.Ю., 2017), то в чем же смысл доз в 100 000 МЕ, даваемых 1 раз в месяц? Куда девается избыток холекальциферола? Вопрос, конечно же, риторический, ведь вполне понятно куда...

Всосавшись, холекальциферол в течение многих часов претерпевает многочисленные *биотрансформации* с образованием десятков метаболитов, из которых биологически активным (то есть активирующим рецептор витамина D, VDR) является

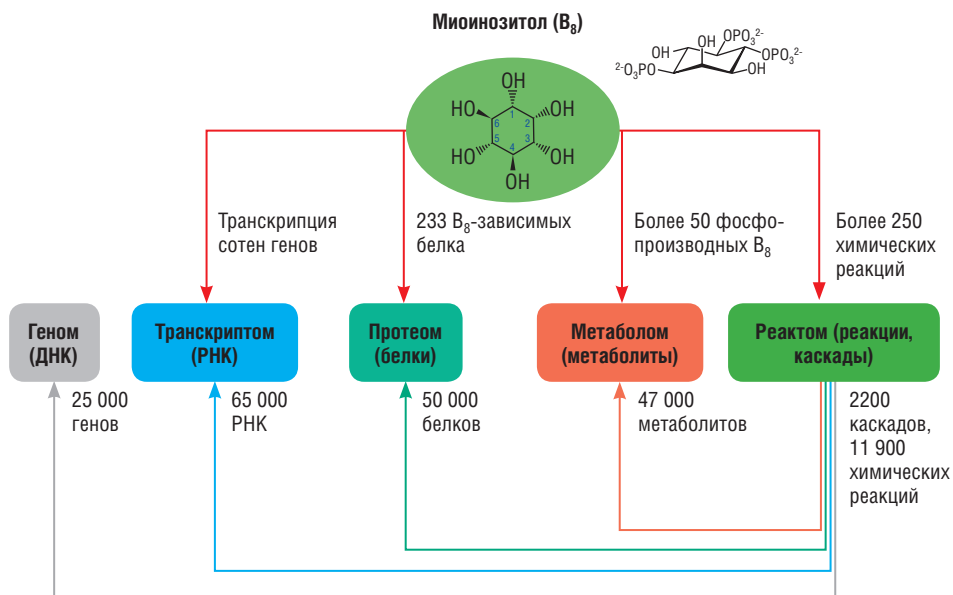
только кальцитриол  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (см. главы 2–4, 9, 13, 16). Каждый из этих метаболитов характеризуется своей динамикой выведения. Например, время полувыведения холекальциферола составляет 35 ч (Haddock L. et al., 1985), биологически активного кальцитриола — 16–18 ч, а метаболита  $25(\text{OH})\text{D}_3$  (уровень которого чаще всего измеряется в крови) — 240–388 ч (Hidiroglou M. et al., 1987; Vicchio D. et al., 1993). Период полувыведения, например, метаболита  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в существенной мере укорачивается при повышении уровней  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (Clements M.R. et al., 1992). Таким образом, 50% всосавшегося холекальциферола выводится уже через 35 ч, а преобразуется холекальциферол в другие метаболиты весьма медленно (6–8 ч). В таком случае вполне очевидно, что прием холекальциферола только 1 раз в месяц *в любых дозах* будет иметь эффект в течение всего 2–3 сут и не позволит поддерживать необходимые для профилактики/терапии уровни  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в крови (не менее 30 нг/мл).

Подмена перечисленных выше фундаментальных фактов фармакокинетики витамина D в виде холекальциферола шаблонным мышлением («А пациенты не будут принимать витамин D каждый день» или «да какая разница, 100 тыс. 1 раз в месяц или 3333 каждый день, сумма-то одна?» или «в протоколах лечения нет витамина D» и т.п.) приведет именно к тем самым результатам, которые и были получены в рассматриваемом «доказательном» исследовании (Scragg R., 2018). В действительности ежедневный прием витамина D в течение длительного времени (годы) достаточно эффективно предупреждает опухолевые заболевания, но это предмет отдельной книги (Громова О.А., Торшин И.Ю., 2017).

В свете приведенных выше примеров вполне понятно, что догматическая приверженность к чрезвычайно упрощенным, шаблонным моделям мышления (также известная как *редукционизм*) неизбежно скажется не только на «доказательности» дорогостоящих исследований. Редукционизм также приведет к грубым ошибкам в фармакотерапевтическом и нутрициальном ведении пациентов.

Напомним, что редукционизм есть следствие желания видеть события и процессы гораздо проще, чем они есть на самом деле. Например, в середине XIX в. считалось, что клетка — всего лишь «*бесформенный комок протоплазмы*», который «*самопроизвольно возникает из неорганической материи*». Результаты исследований, проводимых с конца XIX в. и по настоящее время, показали абсолютную несостоятельность подобного рода первобытных воззрений. Клетка размером в доли миллиметра — не комок какой-то там несуществующей «протоплазмы», а сложнейшее нанотехнологическое производство, превышающее по сложности своей организации многомиллионный город (Denton M., 1985; Alberts B., 2002). Очевидно, что любая комплексная система (будь то клетка или, тем более, организм человека) требует не менее комплексного и сбалансированного вмешательства. Редукционизм здесь совершенно неуместен и очень опасен.

В современной фармакологии для предотвращения редукционистских взглядов на рассмотрение эффектов лекарств и микронутриентов используется постгеномный подход, при котором эффекты любой молекулы рассматриваются в контексте воздействия на *геном* (совокупность всех генов данного организма), *транскриптом* (совокупность всех мРНК транскриптов, синтезируемых в ходе экспрессии генома), *протеом* (совокупность всех белков, синтезируемых на основании мРНК транскриптома), *метаболом* (совокупность всех метаболитов, найденных в клетках и жидкостях данного организма) и *реактом*, то есть совокупность всех химических реакций, протекающих в клетках и тканях организма (рис. 2). Постгеномный подход к оценке эффектов любого микронутриента позволяет охватывать все возможные механизмы действия этого микронутриента на репродуктивное здоровье (главы 1–10), соматическое здоровье (главы 11–19) и клинические исходы беременности (главы 22–35).



**Рис. 2.** Постгеномный подход к фармакологии (на примере витамина В<sub>8</sub>). ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК — рибонуклеиновая кислота. Пояснения в тексте

В постгеномном контексте из витамина В<sub>8</sub> (миоинозитола) осуществляется последовательный синтез разнообразных инозитолфосфатных производных, участвующих в передаче внутриклеточного сигнала от рецепторов инсулина, расщеплении жиров, снижении уровня холестерина в крови и, что важно, в передаче сигналов от рецепторов репродуктивных гормонов и что оказывает глубокое воздействие не только на метаболом, но и на реактом, протеом, и на транскриптом клеток (глава 5). Заметим, кстати, что миоинозитол — один из многих микронутриентов, не включенных в обязательные программы обучения врачей. Между тем, миоинозитол весьма эффективен в профилактике гестационного диабета и фолатрезистентных пороков развития плода (глава 28).

Редукционизмом также является оценка «доказательности» того или иного исследования по какому-то одному фиксированному формальному критерию (который, к тому же, может быть неправильно выбран и, более того, рассчитан с грубыми арифметическими ошибками, см. Ioannidis J.P., 2005). Прогресс биологии и медицины за последние 40–50 лет свидетельствует о том, что *при рассмотрении вопроса о доказательности результатов клинических исследований следует поднимать весь пласт имеющейся информации — от фундаментальных физико-химических особенностей молекул, биохимических и экспериментальных исследований до клинических исследований и, собственно, доказательной медицины* (рис. 3). Фармакология играет центральную роль в объединении всех этих разнородных данных.

Адепты доказательной медицины и прочие представители шаблонного мышления, отвергающие микронутриенты как что-то бесполезное, характеризуются глубокими пробелами не только в основах современной фармакологии и в понимании доказательности исследований, но и в юридических основах применения микронутриентов в медицине. Необходимость применения микронутриентов, например, во время беременности закреплена в нормативных актах Минздрава России «Стандарт медицинской помощи женщинам с нормальным течением беременности», приказ Минздрава России № 662 от 14.09.06 (в котором прописаны рекомендуемые наборы продуктов для питания беременных, кормящих матерей и детей



**Рис. 3.** Фундаментальные особенности молекул как основа доказательности

до 3 лет), приказ Минздрава России № 395н «Об утверждении норм лечебного питания» от 21.06.2013, в ГОСТ 58040-017 «Комплексы витаминно-минеральные. Общие технические условия» (приказ № 2094-ст от 26.12.2017), в методических рекомендациях «О применении специализированных продуктов и витаминно-минеральных комплексов в лечебном питании» и ряде других документов (Хотимченко С.А. и др., 2017). В этих и других нормативных актах подчеркивается, что *композиционный состав витаминно-минеральных комплексов (ВМК) для беременных* должен обеспечивать и эффективность, и безопасность применения этих ВМК. Применение ВМК должно восполнять микронутриентные дефициты, наиболее часто наблюдаемые у женщин репродуктивного возраста, а также способствовать коррекции выявленных метаболических нарушений, снижению риска патологии беременности. Приказы № 662, 395н зарегистрированы в Минюсте России и являются нормативными правовыми актами, исполнение которых обязательно всеми медицинскими учреждениями РФ. Именно поэтому высказывания вроде «витамины не входят в протоколы» и подобные находятся в прямом противоречии с российским законодательством.

В этой книге мы последовательно рассмотрим взаимосвязи между микронутриентами, репродуктивным здоровьем женщин (часть I, главы 1–5) и мужчин (часть II, главы 7–10). Роли микронутриентов в поддержке соматического здоровья мужчин и женщин (часть III, главы 11–19) также весьма важны для успешного зачатия и вынашивания плода во время беременности (часть IV, главы 22–35). В книге детально рассмотрены такие важные для репродукции микронутриенты, как фолаты (главы 25–27), миоинозитол (главы 5, 8, 28),  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты (глава 35), витамин D и кальций (главы 2–4, 9, 13, 16), магний (главы 12, 30), железо и его синергисты (глава 31), цинк, медь и др. (главы 1, 7, 11, 13, 15, 26). Особое внимание уделяется использованию микронутриентов в профилактике пороков и отклонений развития плода (главы 25–28), противоопухолевым эффектам витаминов (глава 19), доказательности применения витаминов

в рамках многопрофильного стационара (глава 18), участием микронутриентов в предотвращении «закрытия родничков» (глава 33), профилактике макросомии (глава 26) и различных отклонений нервно-психического развития, таких как аутизм и дефицит внимания с гиперактивностью (глава 35).

При написании руководства использовались материалы с сайтов [www.pharmacoinformatics.ru](http://www.pharmacoinformatics.ru), [www.bigdata-mining.ru](http://www.bigdata-mining.ru), [www.trace-elements.ru](http://www.trace-elements.ru).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D. Смена парадигмы / под ред. Е.И. Гусева, И.Н. Захаровой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. 568 с.

Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации» : практическое руководство. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. 800 с.

Хотимченко С.А., Погожева А.В., Коденцова В.М. и др. О применении витаминно-минеральных комплексов (ВМК) в лечебном питании : методические рекомендации ФГБУН «Федеральный центр питания и биотехнологий». М., 2017.

Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. *Molecular Biology of the Cell*, 4<sup>th</sup> ed. N. Y. : Garland Science, 2002. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054>.

Clements M.R., Davies M., Hayes M.E. et al. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1992. Vol. 37, N 1. P. 17–27.

Denton M. *Nature's Destiny: How the Laws of Biology Reveal Purpose in the Universe*. N. Y. : Free Press, 1998.

Goncalves A., Margier M., Tagliaferri C. et al. Pinoretinol of olive oil decreases vitamin D intestinal absorption // *Food Chem.* 2016. Vol. 206. P. 234–238. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.03.048.

Goncalves A., Roi S., Nowicki M. et al. Fat-soluble vitamin intestinal absorption: absorption sites in the intestine and interactions for absorption // *Food Chem.* 2015. Vol. 172. P. 155–160. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.09.021.

Haddock L., Vazquez M.C., Rivera R., Corcino J. The kinetics of D3-3H metabolism in tropical sprue // *P. R. Health Sci. J.* 1985. Vol. 4, N 1. P. 47–56.

Hidiroglou M. Kinetics of intravenously administered 25-hydroxyvitamin D3 in sheep and the effect of exposure to ultraviolet radiation // *J. Anim. Sci.* 1987. Vol. 65, N 3. P. 808–814.

Ioannidis J.P. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research // *JAMA*. 2005. Vol. 294, N 2. P. 218–228.

Ioannidis J.P. Why most published research findings are false // *PLoS Med.* 2005. Vol. 2, N 8. P. e124.

Okuyama H., Langsjoen P.H., Hamazaki T. et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2015. Vol. 8, N 2. P. 189–199. doi: 10.1586/17512433.2015.1011125.

Scragg R., Khaw K., Toop L. et al. Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk: A Post Hoc Analysis of the Vitamin D Assessment Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncol.* Published online. 2018. July 19. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2178.

Sterne J.A., Smith D.G. Sifting the evidence—what's wrong with significance tests? // *BMJ*. 2001. Vol. 322, N 7280. P. 226–231.

Torshin I.Yu. *Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine*. N. Y. : Nova Biomedical Books, 2007. P. 1–20.

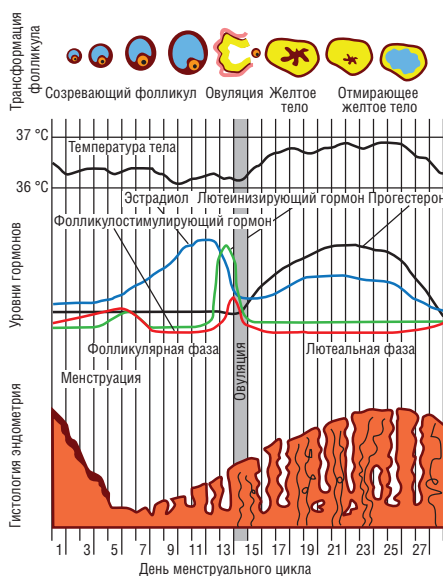
Vicchio D., Yergey A., O'Brien K. et al. Quantification and kinetics of 25-hydroxyvitamin D3 by isotope dilution liquid chromatography/thermospray mass spectrometry // *Biol. Mass Spectrom.* 1993. Vol. 22, N 1. P. 53–58. doi: 10.1002/bms.1200220107.

# ЧАСТЬ I

## РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН

### Глава 1

## ЦИКЛИЧЕСКАЯ МИКРОНУТРИЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАССТРОЙСТВ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА



- 1.1. Менструальный цикл, гормоны и микронутриенты
  - 1.2. Об основах физиологии менструального цикла
  - 1.3. Гонадотропинвысвобождающий гормон и микронутриенты
  - 1.4. Фолликулостимулирующий гормон и микронутриенты
  - 1.5. Лютеинизирующий гормон и микронутриенты
  - 1.6. Эстрогены и микронутриенты
  - 1.7. Прогестерон и микронутриенты
  - 1.8. О хронобиологии менструального цикла и его подстройке микронутриентами
  - 1.9. Медь и механизмы секреции гонадотропинвысвобождающего гормона
  - 1.10. Гормональная регуляция и фундаментальные предпосылки для циклической катионной терапии
  - 1.11. Взаимодействия уровней витаминов и минералов
  - 1.12. Гормональная регуляция и предпосылки для циклической витаминной терапии
  - 1.13. Клиническая апробация: становление менархе
  - 1.14. О комплексной терапии задержки менархе
- Список литературы

*Менструальный цикл представляет собой повторяющуюся серию сложных физиологических изменений в женском организме. В случае, когда самая первая менструация (менархе) задерживается, часто проводится гормональная терапия производными эстрогенов. Гормональная терапия подразумевает, что клетки адекватным образом реагируют на воздействие эстрогенов и других гормонов. Передача сигналов от гормональных рецепторов внутрь клеток опосредуется микронутриентами. Именно поэтому гормональная терапия на фоне микронутриентных дефицитов может приводить к ряду жизненно опасных побочных эффектов. Более того, циклическая витаминная терапия и циклическая катионная терапия представляют собой самостоятельные формы терапии расстройств менструального цикла, которые отличаются высокой безопасностью. В настоящей главе представлены результаты систематического обзора физиологии и биохимии менструального цикла, а также возможные молекулярные механизмы воздействия витаминов и микроэлементов цинка, меди, магния и др. Синтез этих данных позволил разработать и апробировать в клинической практике витаминно-минеральный комплекс Цикловита. В составе комплексной терапии его прием способствовал компенсации клинической симптоматики гиповитаминозов, улучшению состояния кожи, ногтей и волос, повышению уровней витаминов в плазме крови и нормализации гормонального фона (эстрадиол, прогестерон). Препарат Цикловита улучшал самочувствие пациенток и способствовал становлению устойчивого менструального цикла.*

## **1.1. МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ, ГОРМОНЫ И МИКРОНУТРИЕНТЫ**

Менструальный цикл (МЦ) представляет собой повторяющуюся серию комплексных физиологических изменений в женском организме и управляется посредством сложной системы взаимодействий репродуктивных гормонов. Физиологический менструальный цикл — не только основа репродуктивного здоровья, но и фактор, определяющий качество жизни. Именно поэтому высокая эффективность и не менее высокая безопасность терапии и профилактики нарушений МЦ (НМЦ), таких как нарушение становления менархе у подростков (диагноз N94.4 «Первичная дисменорея» по МКБ-10), предменструальный синдром у женщин (диагноз N94.3 «Синдром предменструального напряжения» по МКБ-10) и многие другие, остаются актуальными (Fothergill A., 2010; Freeman B., 2010; O'Brien P. et al., 2011).

**Нарушения МЦ у подростков.** Охрана репродуктивного потенциала подростков — важнейший вклад в демографический интеллектуальный, нравственный, экономический резерв общества. Однако, как показывают демографические исследования, частота гинекологических патологий у девочек 15–18 лет находится на чрезвычайно высоком уровне. В структуре гинекологических заболеваний у девочек до 18 лет нарушения МЦ составляют 41% (Уварова Е.В., 2010).

Репродуктивное здоровье женщин неразрывно связано с физиологическим течением менструальной функции (Уварова Е.В., 2010). По данным Минздрава России, за последние годы частота расстройств менструального цикла возросла с 1131 до 5373 в пересчете на 100 тыс. девочек в возрасте 10–17 лет включительно (10–14 лет — 1294 на 100 тыс., 15–17 лет — 4079 на 100 тыс.) (Уварова Е.В., 2006) и продолжает увеличиваться в настоящее время (Уварова Е.В., 2010) не только в России, но и в мире (Fothergill A., 2010; O'Brien P., 2011).

К факторам роста частоты НМЦ у подростков относятся высокий уровень стресса, жесткая регламентация жизнедеятельности, учебная перегрузка и высокий уровень социальных притязаний (Хаджиева Н.Х., 2007). К другим важным факторам относят ожирение, ограничение физической активности при склонности к перееданию, отягощенную наследственность по ожирению, нарушение биологических ритмов (Агаджанян И.А., 1996; Лободина И.М., 2007), *острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ)* более 3 раз в год, вегетососудистую дистонию, гестоз у матери, патологии репродуктивной сферы и щитовидной железы (Коколина В.Ф., 2006), гидроксиллирующую активность печени, дефицит витаминов и микроэлементов в питании (Громова О.А., Лиманова О.А., 2003; Громова О.А., Торшин И.Ю., 2013), дисбаланс обмена магния, йода, меди и цинка (Прилепская В.Н., 2003; Громова О.А., 2006; Коколина В.Ф., 2006; Карахалис Л.Ю., 2008).

*Предменструальный синдром* (диагноз N94.3 «Синдром предменструального напряжения» по МКБ-10) — циклическое изменение настроения и физического состояния женщины, наступающее за несколько дней до менструации, которое нарушает привычный образ жизни или работы вследствие развития специфической клинической картины (головная боль, нагрубание молочных желез, вздутие живота, боли в спине, периферические отеки, задержка жидкости, прибавка массы тела и т.д.), проходящее с наступлением менструального кровотечения.

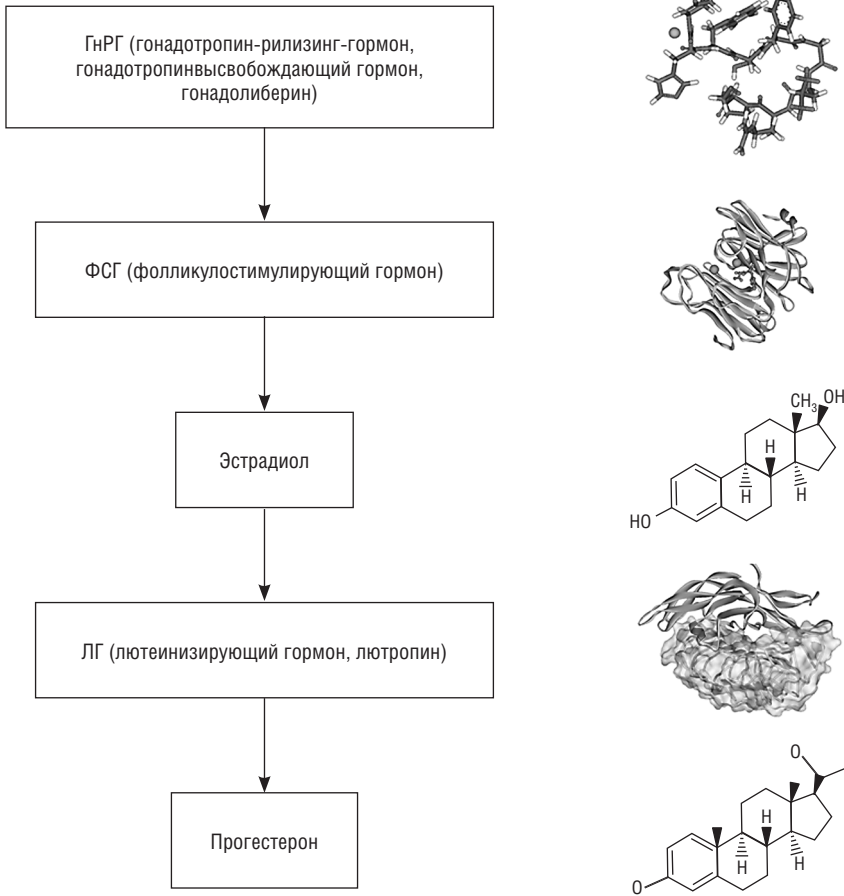
В настоящее время для лечения предменструального синдрома (ПМС) и других НМЦ используют гормональные препараты, такие как агонисты гонадотропинвысвобождающего гормона [гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ)], трансдермальные формы эстрадиола (пластырь или гель) в комбинации с прогестагенами, витаминные препараты (в первую очередь витамины А и Е), фитопрепараты. При тяжелой форме ПМС практикуется использование ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (например, флуокситин), применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

Однако не следует забывать, что эстроген- и прогестинпроизводные, наиболее часто используемые при проведении гормональной терапии, входят в ряд наиболее сильнодействующих биологических препаратов. Связываясь со стероидными рецепторами в организме пациента, стероиды воздействуют на транскрипцию многих тысяч генов по тканям всего тела, а не только репродуктивной системы. Соответственно физиологическое действие стероидов чрезвычайно широко и может приводить ко многим неблагоприятным эффектам: значительному повышению склонности к коагуляции крови и тромбозам, повышению риска развития раковых заболеваний и дисфункции печени. Достаточно серьезные осложнения гормональной терапии являются прямым следствием пренебрежения фундаментальным физиологическим фактом (Nussey S., Whitehead S., 2001): на высших уровнях иерархии гормональной регуляции находятся белковые гормоны (такие как ГнРГ, фолликулостимулирующий гормон — ФСГ и лютеинизирующий гормон — ЛГ, см. далее), а вовсе не стероидные гормоны, эстрогены и прогестерон (рис. 1.1).

Крупномасштабные исследования показывают, что риск заболеваний, возникающих под воздействием гормональных препаратов, может превышать какие бы то ни было положительные эффекты этих препаратов. Например, недавнее исследование около 16 тыс. женщин, отслеживаемых в течение 6 лет в рамках исследовательской программы WHI, не только показало практически полное отсутствие значительных положительных эффектов гормональной терапии, но и повышение риска ряда заболеваний, включая тромбозы и рак груди, а также увеличение смертности (Heiss G., 2008). Сами производители гормоносодержащих препаратов часто предупреждают, что безопасность и эффективность заместительной гормонотерапии не были установлены у педиатрических пациентов.

Синтетические гормональные препараты не могут устранять микронутриентный дефицит у пациенток с ПМС. Если в истоке нарушения менструальной функции





**Рис. 1.1.** Менструальный цикл — результат комплексного гормонального регулирования

у конкретной пациентки лежит глубокий дефицит эссенциальных микронутриентов, гормональная терапия демонстрирует либо слабую эффективность, либо ее полное отсутствие, так как не убирает патогенетическую причину нарушений. Более того, некоторые гормональные препараты могут способствовать выведению витаминов. Например, эстрогенсодержащие препараты являются «антивитаминами группы В», то есть стимулируют потери витаминов группы В (Ребров В.Г., Громова О.А., 2008).

Помимо гормональной терапии, которая опасна для взрослых и может быть чрезвычайно опасна для детей, существуют другие типы терапии. Стрессозависимые нарушения цикла хорошо поддаются коррекции негормональными методами: гомеопатией, физиотерапией, иглорефлексотерапией (Хаджиева Н.Х., 2007). К негормональным методам также относятся циклическая витаминотерапия и циклическая катионная терапия.

Циклическая витамино- и минералотерапия, наряду с соблюдением специальных диет, относится к негормональной стимуляции овуляции (Дэвис М., 1998). Курс циклической витаминотерапии проводят в течение 3–4 менструальных циклов, при отсутствии эффекта начинают гормональную терапию (приказ Минздрава России № 50 от 10.02.2003). Также в соответствии с этим приказом циклическая витаминотерапия используется для установления регулярного менструального цикла у девочек-подростков с синдромом поликистозных яичников.

Обеспеченность динамически изменяющихся потребностей женского организма эссенциальными микронутриентами абсолютно необходима для поддержания нормальной физиологии репродуктивной системы (Aten R.F., 1992). С позиции современной биохимии витамины и микроэлементы являются регуляторами триггерами ферментов, без участия которых невозможно координация во времени и пространстве множества биохимических процессов обмена веществ, поэтому обеспеченность микронутриентами играет важную роль в профилактике многочисленных патологий (Спиричев В.Б., 2001; 2005). Почти 6000 белков, найденных в протеоме человека, зависят от небелковых кофакторов, то есть макро- и микроэлементов и производных витаминов.

Микронутриенты оказывают выраженное влияние на функции различных звеньев репродуктивной системы в вертикали гормональной регуляции ЦНС — *эндокринные железы — матка*. Например, витамины В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, Е и фолаты оказывают гонадотропное действие, участвуют в обмене эстрогенов и в обмене простагландинов. Витамины С, Е, А, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> обладают функцией антиоксидантной защиты и нейропротекторным действием. Недостаток витаминов А, С и группы В (в первую очередь фолиевой кислоты и витамина В<sub>6</sub>) приводит к нарушению процессов инактивации эстрогенов в печени. Недостаточность витамина Е отрицательно влияет на функцию гипоталамуса, способствует изменению процессов биосинтеза простагландинов, дисбаланс которых способствует возникновению дисменореи и ПМС. Таким образом, при любой форме нарушений менструальной функции наблюдается широкий диапазон обменно-эндокринных и нейроэндокринных нарушений, уровень которых зависит от обеспеченности организма витаминами (Ребров В.Г., Громова О.А., 2008).

Курс циклической витаминной терапии занимает несколько месяцев и состоит из базовых доз витаминов (в соответствии с ежедневной потребностью конкретного пациента), которые модулируются согласно предполагаемым хронобиологическим фазам менструального цикла пациентки. Во время предполагаемой эстрогеновой фазы (первые 14 дней) ежедневная доза витамина С увеличивается (в частности, для повышения уровней эстрогенов, см. далее). Затем, в предполагаемой прогестероновой фазе, доза витамина С возвращается к нормальному уровню, а ежедневная доза витамина Е увеличивается (в частности, для увеличения уровней прогестерона). Циклическая катионная терапия производится посредством интраназального электрофореза ионами Zn<sup>2+</sup> (2 мг/сут) в предполагаемую эстрогеновую фазу и ионами Cu<sup>2+</sup> (3 мг/сут) в предполагаемую прогестероновую фазу. Во время прогестероновой фазы также возможно использование магнийсодержащих пищевых добавок (Прилепская В.Н., 2003).

Циклическая витаминная и циклическая катионная терапия определенно могут быть гораздо более безопасны, чем гормонозаместительная терапия. Эти разновидности лечения, тем не менее наименее изучены, и их эффективность часто подвергается сомнению. Одна из главных причин этих сомнений — отсутствие у многих врачей ясных представлений о фундаментальных молекулярных механизмах воздействия микронутриентов. Современная молекулярная биология накопила впечатляющий массив данных о молекулярных механизмах действия стероидных гормонов. Относительно витаминов и катионов существует сравнительно мало работ, которые бы систематически исследовали молекулярные механизмы их действия на фазы менструального цикла. В настоящей главе основное внимание уделено роли витаминов и представлены результаты систематического анализа физиологии менструального цикла, его гормональной регуляции, взаимосвязи уровней витаминов и репродуктивных гормонов, а также соответствующих молекулярных механизмов. Затем мы обобщаем имеющиеся данные с целью формулировки наиболее эффективных способов проведения циклической витаминотерапии. Наконец, приводим

результаты клинической апробации ВМК, который был синтезирован на основе проведенного систематического анализа.

## 1.2. ОБ ОСНОВАХ ФИЗИОЛОГИИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Менструальный цикл охватывает в среднем 27–29 дней (отсчитывая от первого дня менструального потока) и может быть подразделен на две основные фазы приблизительно одинаковой продолжительности: эстрогеновую (фолликулярную) фазу, 14 дней, и прогестероновую (лютеальную) фазу, также 14 дней. Установление регулярных менструаций указывает на начало пубертатного периода. Первая менструация, известная как менархе, происходит в среднем возрасте 12 лет (от 10 до 16 лет).

Менструальный цикл является результатом комплексного гормонального регулирования. Основными гормонами, регулирующими менструальный цикл, являются ГнРГ, ФСГ, ЛГ, эстрогены и прогестерон. ГнРГ, ФСГ и ЛГ являются белками, а эстроген и прогестерон — стероидами. ГнРГ секретируется гипоталамусом, гонадотропины ФСГ и ЛГ — передними долями гипофиза, эстрогены и прогестерон — яичниками. ГнРГ стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ, которые, в свою очередь, стимулируют уровни эстрогенов и прогестерона.

Биологические эффекты перечисленных гормонов осуществляются при непосредственном или косвенном участии различных витаминов и микроэлементов. В последующих разделах мы анализируем роли витаминов в репродуктивной системе человека, физиологические эффекты и секрецию каждого из основных репродуктивных гормонов, вовлеченных в менструальный цикл, а затем проводим систематизацию имеющихся данных для установления взаимосвязи уровней белковых и стероидных гормонов с витаминами.

## 1.3. ГОНАДОТРОПИНВЫСВОБОЖДАЮЩИЙ ГОРМОН И МИКРОНУТРИЕНТЫ

У женщин гонадотропинвысвобождающий гормон (ГнРГ, гонадолиберин) управляет процессами фолликулярного роста, овуляции и функционирования желтого тела. Активность ГнРГ очень низка в раннем детстве и должна возрастать с наступлением пубертатного периода. ГнРГ является декапептидом (QHWSYGLRPG, рис. 1.2), который формируется в результате протеолиза пропептида из 90 аминокислотных остатков (ген *GNRH1*). Биоактивный декапептид образуется, вероятно, при протеолизе посредством фурина (ген *FURIN*) или какими-либо из кальций-зависимых субтилизинподобных протеиназ (Wetsel W.C., 2002). Данный пептидный гормон имеет очень короткий период «полураспада» (2–4 мин) и быстро деградирует после секреции из выделительных гранул ГнРГ-выделяющих нейронов гипоталамуса. ГнРГ-выделяющие нейроны регулируются многими эфферентными нейронами посредством различных нейромедиаторов [NO, норадреналин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), глутамат].

У мужчин ГнРГ секретируется с постоянной частотой (около одного импульса секреции ГнРГ каждые 90 мин), а у женщин частота импульсов ГнРГ изменяется вместе с фазами менструального цикла: *один раз за 90 мин в ранней эстрогеновой фазе*, затем, ближе к овуляции, *частота увеличивается до одного раза за 60–70 мин*, затем снова уменьшается во время прогестероновой фазы. В прогестероновую фазу, однако, возрастает амплитуда пиков секреции ГнРГ.