

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ

НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН, ИСПОЛЬЗУЮЩИХ ГОРМОНАЛЬНУЮ КОНТРАЦЕПЦИЮ

Цель исследования: оценить распространенность дефицита магния (ДМ) у женщин, использующих гормональную контрацепцию (ГК), включенных в исследование MAGYN2, определить особенности клинической симптоматики ДМ и эффективность препарата Магне В₆ форте для восполнения ДМ и повышения качества жизни пациенток.

Материал и методы: обследовано 1904 женщины, использующие ГК. На I этапе была проведена оценка распространенности ДМ на основании опросника MDQ и (или) определения уровня магния в сыворотке крови. Далее пациентки были разделены на две группы: I – без ДМ (n = 996) и II – с установленным в ходе исследования ДМ (n = 908). Изучались: клиническая симптоматика, обусловленная ДМ, и качество жизни женщин по опроснику WHOQOL-BREF. На II этапе проводилось лечение пациенток с ДМ препаратом Магне В₆ форте в течение 4 нед. с оценкой его эффективности.

Результаты: распространенность ДМ в популяции пациенток, принимающих ГК, – 47,7%. Наиболее тяжелыми проявлениями ДМ были раздражительность, повышенная утомляемость, состояние хронического стресса. Клиническая эффективность Магне В₆ форте подтверждена повышением уровня магния в сыворотке крови ($0,67 \pm 0,09$ до $0,79 \pm 0,26$ ммоль/л, $p < 0,001$), нормализацией оценки по данным MDQ ($42,5 \pm 11,4$ до $22,7 \pm 14,9$ балла, $p < 0,001$), снижением тяжести более половины симптомов ДМ в 2 раза, повышением качества жизни в диапазоне от 20 до 32% по 5 доменам опросника WHOQOL-BREF.

Заключение: применение препарата Магне В₆ форте у женщин, использующих ГК, способствует уменьшению симптомов ДМ и улучшению качества жизни.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, дефицит магния, Магне В₆ форте, качество жизни.

A.D. MAKATSARIYA¹, RAS corresponding member, MD, Prof., G.B. DIKKE², Honored Scientist and Education Worker, MD, Prof.

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

IMPACT OF MAGNESIUM DEFICIENCY ON THE QUALITY OF LIFE OF WOMEN USING HORMONAL CONTRACEPTION

Objective of the study: estimate the prevalence of magnesium deficiency (MD) in women using hormonal contraception (HC), who are enrolled in the MAGYN2 study, determine the clinical features of MD and the efficacy of Magne B6 Forte in replenishing magnesium deficiency and improving the patients' quality of life. **Material and methods:** 1,904 women using HC were examined. At stage I, the prevalence of MD was assessed on the basis of the MDQ questionnaire and/or serum magnesium levels were determined. Then the patients were divided into two groups: I – without magnesium deficiency (n = 996) and II – with identified MD (n = 908) during the study. The following parameters were determined: clinical symptomatology caused by MD, and the women's quality of life using the WHOQOL-BREF questionnaire. At stage II, patients with MD received Magne B6 Forte for 4 weeks with an assessment of its efficacy. **Results:** The prevalence of MD in the population of patients taking HA is 47.7%. The most severe manifestations of MD included irritation, increased fatigue, chronic stress state. The clinical efficacy of Magne B6 Forte was confirmed by increased serum magnesium levels (from 0.67 ± 0.09 to 0.79 ± 0.26 mmol/L, $p < 0.001$), normalization of the MDQ score (from 42.5 ± 11.4 to 22.7 ± 14.9 points, $p < 0.001$), double reduction of severity of more than half the symptoms of MD, improved quality of life in the range of 20 to 32% in 5 domains of the WHOQOL-BREF questionnaire. **Conclusion:** The use of Magne B6 Forte in women using HC helps to reduce symptoms of MD and improve the quality of life.

Keywords: hormonal contraception, magnesium deficiency, Magne B6 Forte, quality of life.

Дефицит магния (ДМ) является распространенным и составляет в популяции 15%, среди женщин – 30%, а субоптимальные уровни магния в крови выявляются у 34% населения [1]. Еще чаще ДМ обнаруживается у женщин на фоне приема гормональных контрацептивов (ГК). По результатам исследования MAGIN1 он установлен у 67% женщин [2]. Эта ситуация усугубляется начальным дефицитом магния [3], поскольку реальное его поступление в организм с пищей в 2 раза ниже суточной потребности [4].

В метаанализе (95 статей, 3 РКИ) показано, что наличие предшествовавшего дефицита витаминов и микроэлементов усугубляется при приеме ГК пропорционально длительности их использования. В связи с этим прием витаминов и микроэлементов может быть полезным, в том числе для снижения побочных эффектов ГК [5]. К наиболее уязвимым микронутриентам относятся фолиевая кислота, витамины В₂, В₆, В₁₂, С, Е и минералы – магний, селен и цинк. В докладе ВОЗ указывается, что влиянию ГК на потребность в микронутриентах должно

быть уделено особое внимание [6]. Врачам рекомендуется рассматривать такой подход для пользователей ГК как профилактическую стратегию первой линии [6].

Для более углубленного изучения влияния магния на состояние женщин репродуктивного возраста в России проведено исследование, получившее название MAGYN2, результаты которого приводятся ниже.

Цель исследования: оценить распространенность ДМ у женщин, использующих ГК, включенных в исследование MAGYN2, определить особенности клинической симптоматики ДМ и эффективность препарата Магне В₆ форте для восполнения ДМ и повышения качества жизни пациенток.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование MAGYN2 [7] проведено в 2016 г. в 20 городах России с участием 238 акушеров-гинекологов амбулаторно-поликлинических организаций. В общей сложности в исследование были включены 11 424 женщины: по 1904 пациентки в каждой из 6 подгрупп: женщины, получающие ГК; пациентки с предменструальным синдромом; пациентки с климактерическим синдромом (включая хирургическую менопаузу), не получающие менопаузальную гормональную терапию (МГТ); пациентки, получающие МГТ (включая хирургическую менопаузу); женщины с остеопорозом; женщины в репродуктивном периоде с другими гормонально зависимыми состояниями [7]. Настоящая публикация посвящена анализу только подгруппы пациенток, применяющих ГК.

Дизайн. Популяционное исследование (I этап). Простое проспективное когортное неконтролируемое клиническое исследование (II этап).

Объект: 1904 женщины, принимающие ГК, которые были разделены на две группы: I – пациентки без ДМ (n = 996) и II – пациентки с установленным в ходе исследования ДМ (n = 908).

Критерии включения: возраст от 18 до 60 лет; соответствие диагноза МКБ-10: Z30.4 – Наблюдение за применением противозачаточных лекарственных средств; информированное добровольное согласие.

Критерии исключения: беременность и лактация; анемия; тяжелые соматические заболевания в стадии обострения; текущий прием или прием за 1 мес. до включения в исследование препаратов магния, антигипертензивной, антиаритмической, антацидной или психотропной терапии, которые могли повлиять на интерпретацию результатов; почечная недостаточность; индивидуальная непереносимость компонентов препарата.

Средний возраст женщин составил $30,3 \pm 6,6$ года. Основными видами используемых контрацептивов были:

комбинация эстрогена с прогестагеном в монофазном режиме – 73,2%, в многофазном режиме – 12,3%, вагинальное кольцо или пластырь – 5,5%, средства, содержащие только прогестины (таблетки, внутриматочная система, имплантат), – 9,7%.

Распространенность ДМ, определенного по опроснику и/или уровню магния в плазме крови у женщин, принимающих ГК, в среднем составила 47,7% (908/1904). По результатам опросника умеренный ДМ наблюдался у 37% пациенток, принимавших ГК, у 5% – выраженный ДМ

Методы. На I этапе изучалась распространенность ДМ по уровню магния в сыворотке крови и/или по опроснику MDQ [8]. На II этапе проводилось лечение пациенток группы с ДМ препаратом, содержащим магния цитрат 618,43 мг (соответствует 100 мг Mg²⁺) и пиридоксина гидрохлорид 10 мг (Магне В₆ форте), в течение 4 нед. [9]. Собирались сведения о нежелательных реакциях и соблюдении режима приема препарата Магне В₆ форте. Эффективность лечения оценивалась на основании анализа динамики содержания магния в сыворотке крови, показателей опросника MDQ [8], симптомов ДМ [10], их тяжести – по 10-балльной шкале, качества жизни – по опроснику WHOQOL-BREF [11].

При статистической обработке результатов использовали метод описательной статистики с определением среднего арифметического, 95%-ного доверительного интервала, нормальности распределения данных (критерий Шапиро – Уилка), t-критерия Стьюдента или его непараметрической альтернативы (критерий Вилкоксона – Манна – Уитни).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая клиническая характеристика пациенток.

Распределение пациенток по возрастным группам представлено в *таблице 1*. Большинство из них находилось в возрасте 21–40 лет (87,6%).

Обследованные женщины не имели избыточной массы тела: средний ИМТ составил $22,7 \pm 4,7$ кг/м². Особенности становления и характера менструаций не выявлено, они были регулярными у 93,1 и 92,5% ($p > 0,05$) женщин I (без ДМ) и II групп (дефицит магния) соответственно. Дисменорея отмечалась у 9,4 и 14,8% ($p = 0,001$), предменструальный синдром – у 6,2 и 7,9% ($p > 0,05$).

Таблица 1. Распределение пациенток по возрастным группам (n,%)

Состояние/диагноз	Возраст, лет					Всего
	18–20	21–30	31–40	41–50	51–60	
Прием гормональной контрацепции, абс. (%)	92 (4,8)	946 (49,7)	721 (37,9)	141 (7,4)	4 (0,2)	1904 (100)

Таблица 2. Тяжесть симптомов дефицита магния (баллы)

Симптомы дефицита магния	Группа I (без ДМ), n = 996			Группа II (с ДМ), n = 908			p
	n	%	M ± δ	n	%	M ± δ	
Раздражительность	748	75,1	3,5 ± 2,5	820	90,3	5,1 ± 2,5	<0,001
Выпадение волос, повышенная ломкость ногтей	675	67,8	2,7 ± 2,1	699	77,0	3,7 ± 2,6	<0,001
Слабость	614	61,7	2,4 ± 2,1	749	82,5	3,7 ± 2,3	<0,001
Быстрая утомляемость	608	61,0	3,2 ± 2,6	741	81,6	4,7 ± 2,6	<0,001
Состояние хронического стресса	540	54,2	2,6 ± 2,8	649	71,5	4,6 ± 2,9	<0,001
Нарушения сна	497	49,9	1,8 ± 2,2	661	72,8	3,2 ± 2,5	<0,001
Головная боль	505	50,7	2,4 ± 2,6	617	68,0	3,7 ± 2,9	<0,001
Мышечная слабость	443	44,5	1,5 ± 2,1	564	62,1	3,0 ± 2,5	<0,001
Боль в спине	476	47,8	1,8 ± 2,3	504	55,5	2,6 ± 2,6	<0,001
Головокружение	453	45,5	1,2 ± 1,8	524	57,7	2,2 ± 2,3	<0,001
Спазмы в нижних конечностях	411	41,3	1,1 ± 2,0	549	60,5	2,7 ± 2,5	<0,001
Онемение конечностей	393	39,5	1,0 ± 1,8	516	56,8	2,4 ± 2,6	<0,001
Боль в животе, колики	413	41,5	1,4 ± 2,1	468	51,5	2,1 ± 2,2	<0,001
Чрезмерное потоотделение	384	38,6	0,9 ± 1,8	438	48,2	2,0 ± 2,5	<0,001
Тахикардия	372	37,4	0,8 ± 1,7	425	46,8	1,7 ± 2,2	<0,001
Парестезия	347	34,8	0,4 ± 1,3	409	45,0	1,3 ± 1,9	<0,001
Шум в ушах	349	35,0	0,4 ± 1,1	368	40,5	0,9 ± 1,6	<0,001
Ощущение комка в горле	336	33,7	0,4 ± 1,2	346	38,1	0,9 ± 1,8	<0,001
Тремор	326	32,7	0,3 ± 1,0	332	36,6	0,6 ± 1,3	<0,001
Чувство удушья	328	32,9	0,2 ± 1,1	303	33,4	0,5 ± 1,3	0,001
Приливы	315	31,6	0,1 ± 0,7	306	33,7	0,5 ± 1,4	<0,001
Синдром Хвостека	309	31,0	0,1 ± 0,7	283	31,2	0,1 ± 0,7	0,494

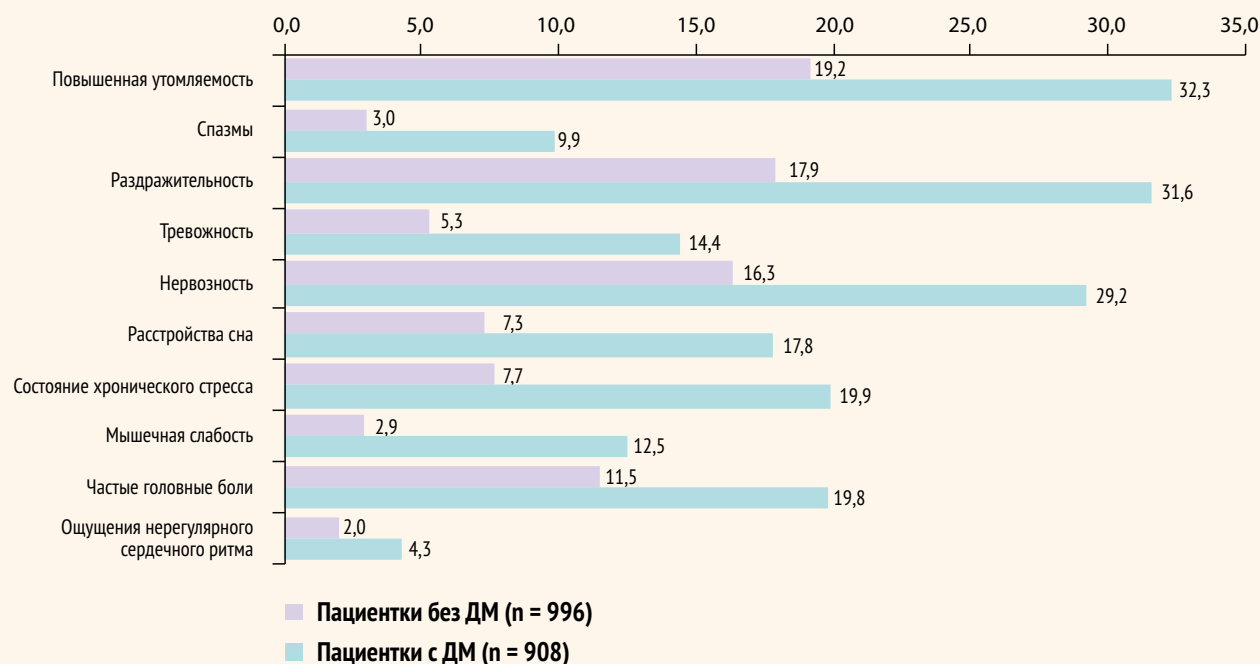
соответственно. Наиболее частыми заболеваниями в анамнезе были: частые вирусные инфекции (в I группе – 14,2%, во II – 16,7%, $p>0,001$), заболевания желудочно-кишечного тракта (13,9 и 14,0%, $p>0,05$), вегетососудистая дистония (13,2 и 15,4%, $p>0,05$), заболевания ЛОР-органов (11,0 и 12,3%, $p>0,05$), остальные – суммарно менее 20%. Наиболее распространенными гинекологическими заболеваниями были: заболевания шейки матки и вульвы (18,7 и 18,4%, $p>0,001$), воспалительные заболевания половых органов (10 и 11%, $p>0,001$), диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии (5,3 и 5,5%, $p>0,001$), остальные – суммарно менее 10%.

Распространенность ДМ, определенного по опроснику и/или уровню магния в плазме крови у женщин, принимающих ГК, в среднем составила 47,7% (908/1904). По результатам опросника умеренный ДМ наблюдался у 37% пациенток, принимавших ГК, у 5% – выраженный ДМ.

Характеристика симптомов ДМ. Распространенность жалоб, обусловленных ДМ, представлена на *рисунке*. Обращает на себя внимание то, что все изученные симптомы встречались значительно чаще в группе пациенток с ДМ по сравнению с пациентками без него. Наиболее распространенными симптомами, характерными для ДМ (первые пять ранговых мест), являются: (I) повышенная утомляемость, (II) раздражительность, (III) нервозность, (IV) частые головные боли, (V) состояние хронического стресса.

Характеристика симптомов по степени тяжести представлена в *таблице 2*, откуда видно, что наиболее тяжелыми проявлениями ДМ (первых три ранговых места) были: (I) раздражительность, (II) повышенная утомляемость, (III) состояние хронического стресса.

Оценка клинической эффективности препарата Магне В₆ форте. Используемые врачами схемы лечения препаратом Магне В₆ форте, назначенные на 1-м визите, приведены в *таблице 3*.

Рисунок. Распространенность жалоб у женщин, принимающих гормональные контрацептивы (%)

Оценка клинической эффективности препарата Магне В₆ форте у женщин с ДМ по результатам опроса показала значительное снижение частоты ДМ после 4 нед. лечения (табл. 4).

Степень тяжести всех симптомов ДМ снизилась после приема Магне В₆ форте (табл. 5). Анализ показал, что тяжесть таких симптомов, как онемение и судороги в нижних конечностях, раздражительность, повышенная утомляемость, головокружение, частые головные боли, тахикардия, парестезии, уменьшилась более чем в 2 раза.

Динамика показателей качества жизни пациенток после лечения препаратом Магне В₆ форте представлена в таблице 6.

Изменения в оценках через 4 нед. лечения по сравнению с исходным уровнем были статистически значимыми по всем сферам качества жизни.

Субъективная оценка врачами эффективности Магне В₆ форте: очень хорошая – 40%, хорошая – 44%, умеренная – 12%. Переносимость препарата 49% врачей оценили как очень хорошую, 41% – хорошую, 3% – умеренную.

Таблица 3. Режим и дозы препарата Магне В₆ форте, назначенные врачами на 1-м визите (абс./%)

Доза		Количество приемов в день			
		1	2	3	4
Количество таблеток	1	6/1,7%	50/13,9%	205/56,9%	3/0,8%
	2	0/0%	49/13,6%	45/12,5%	0/0%
	3	0/0%	1/0,3%	1/0,3%	0/0%

Нежелательных явлений зарегистрировано не было. Соблюдали назначения врача в отношении режима приема препарата 91,4% пациенток, преждевременного прекращения приема не отмечалось.

Обсуждение результатов

Среди отклонений элементного статуса населения недостаточность магния занимает одну из лидирующих позиций. Среди небеременных женщин ДМ является весьма распространенным и достигает 56,4% у женщин 14–18 лет, 38,3% – у 19–24-летних, 26,5% – у 25–34-летних. Причинами ДМ в организме небеременных женщин, кроме недостаточного поступления с пищей (30% россиянок получают в день менее 70% от суточной потребности магния [12]), является влияние эстрогенов (гормональная контрацепция, МГТ), нарушающее абсорбцию магния в кишечнике, повышающее активность параситовидных желез, и возникающий при долговременном приеме эстрогеновых препаратов дефицит синергиста магния – витамина В₆ [13]. Данные, полученные в настоящем исследовании, согласуются с результатами M.F. Stanton et al.,

Таблица 4. Оценка степени тяжести дефицита магния до и после лечения препаратом Магне В₆ форте

Метод оценки	n	Исходная оценка	После 4 нед. лечения	p
Опросник MDQ, баллы	357	42,5 ± 11,4	22,7 ± 14,9	<0,001
Уровень магния в крови, ммоль/л	352	0,668 ± 0,086	0,786 ± 0,255	<0,001

Таблица 5. Динамика степени тяжести симптомов дефицита магния до и после лечения препаратом Магне В₆ форте (баллы)

Симптомы	n	Исходная оценка, М ± δ	После 4 нед. лечения, М ± δ	p
Слабость	227	3,99 ± 2,40	2,56 ± 1,93	<0,001
Нарушения сна	190	3,40 ± 2,48	2,21 ± 2,07	<0,001
Шум в ушах	108	0,82 ± 1,51	0,33 ± 1,02	0,004
Тахикардия	120	1,53 ± 2,39	0,81 ± 1,29	0,001
Приливы	101	0,22 ± 0,97	1,18 ± 1,97	<0,001
Чрезмерное потоотделение	130	1,72 ± 2,44	1,59 ± 2,04	0,557
Чувство удушья	102	0,56 ± 1,55	0,23 ± 0,66	0,017
Онемение конечностей	130	2,15 ± 2,42	1,07 ± 1,66	<0,001
Раздражительность	269	5,42 ± 2,55	2,97 ± 2,23	<0,001
Выпадение волос, ломкость ногтей	207	3,90 ± 2,69	2,41 ± 2,11	<0,001
Судороги в нижних конечностях	148	2,85 ± 2,63	1,28 ± 1,65	<0,001
Хронический стресс	185	4,55 ± 3,17	2,48 ± 2,49	<0,001
Мышечная слабость	159	3,03 ± 2,53	1,62 ± 1,69	<0,001
Ощущение комка в горле	107	0,77 ± 1,90	0,36 ± 1,09	0,012
Боль в животе, колики	121	1,52 ± 2,16	0,92 ± 1,55	0,005
Боль в спине	161	2,75 ± 2,56	2,08 ± 2,10	0,002
Головокружение	137	1,99 ± 2,38	0,81 ± 1,25	<0,001
Парестезии	111	0,90 ± 1,75	0,51 ± 1,17	0,014
Повышенная утомляемость	218	4,95 ± 2,82	2,87 ± 2,25	<0,001
Тремор	100	0,33 ± 1,10	0,27 ± 0,27	0,510
Головная боль	184	4,13 ± 3,01	2,08 ± 2,07	<0,001

которыми было показано, что женщины, принимающие ГК, имели более низкие значения содержания магния в сыворотке крови (в диапазоне 0,5–0,7 ммоль/л), чем небеременные женщины аналогичного возраста, которые не использовали ГК [14].

Степень тяжести всех симптомов ДМ снизилась после приема Магне В₆ форте. Анализ показал, что тяжесть таких симптомов, как онемение и судороги в нижних конечностях, раздражительность, повышенная утомляемость, головокружение, частые головные боли, тахикардия, парестезии, уменьшилась более чем в 2 раза

Биологическая роль магния в организме многогранна, поскольку он является важнейшим элементом многих биохимических процессов, таких как стабилизация ДНК в процессах митоза и мейоза, активизация более 300 ферментов, участие в процессах нервно-мышечной возбудимости и терморегуляции, углеводном, белковом и липидном обмене [15]. В связи с этим ДМ влияет на функционирование практически всех органов и систем –

возникают нарушения сердечного ритма, изменения свертывающей системы крови, увеличение уровня холестерина, головные боли, раздражительность и депрессия, бронхоспазм, нарушается функция иммунной системы [16–21].

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются основным классом среди рецептурных препаратов, используемых большинством женщин начиная с раннего подросткового возраста. Был проведен ряд исследований с целью изучения физиологических изменений, которые происходят у женщин, принимающих КОК. К ним относятся изменения общего состояния здоровья, а также нутриентного статуса [22].

Ряд микроэлементов, в т. ч. магний, марганец и витамины группы В, являются кофакторами и коэнзимами, участвующими в важнейших метаболических процессах. Изменение содержания данных элементов в организме может привести к повышению риска сердечно-сосудистых событий, ряда онкологических заболеваний, ассоциированных с применением контрацептивов, а также ускорению процессов старения. В ряде исследований доказано, что применение контрацептивов влияет на уровни различных микроэлементов в организме. Так, в исследование O. Akinloye et al. [23] было включено 100 небеременных не кормящих женщин в возрасте

18–40 лет, которые применяли контрацептивы (КОК, инъекционные, внутриматочные контрацептивы) на протяжении как минимум 12 мес., в контрольную группу вошли 50 женщин, не применявших контрацептивы. Содержание микроэлементов измеряли в плазме крови. Было отмечено, что средний уровень цинка, селена, фосфора и магния у исследуемой группы был значительно ниже ($p < 0,05$), чем у контрольной группы. Однако средний уровень меди, железа, кальция и кадмия в сыворотке крови был значительно выше ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

Крупномасштабное исследование, проведенное в США [24], показало, что концентрация пиридоксальфосфата (метаболита витамина B_6) в плазме была значительно снижена у 75% женщин, принимавших КОК. В исследовании F. Lussana et al. [25] также наблюдалось снижение уровня витамина B_6 у женщин, принимающих КОК, и авторы предполагают, что, поскольку низкий уровень витамина B_6 независимо связан с повышенным риском артериальной и венозной тромбоэмболии, этим можно частично объяснить повышенный риск тромбоэмболии у женщин, принимающих КОК.

В зарубежных исследованиях была неоднократно доказана связь между приемом КОК и низким уровнем магния в организме [26–29]. В условиях ДМ в организме меняется соотношение кальция и магния, что может влиять на свертываемость крови. Таким образом, было высказано предположение, что снижение уровня магния в сыворотке является одной из причин повышенного риска тромбоза при использовании КОК [28]. Исходя из этих данных, считается целесообразным дополнительный прием магния во время применения КОК.

Настоящее исследование выявило значительный диапазон клинических проявлений ДМ, большинство из которых имеют тягостный характер и влияют на качество жизни (КЖ).

КЖ – понятие, обозначающее оценку, основанную на собственной степени удовлетворенности человеком определенным набором условий и характеристик жизни, включает состояние здоровья, которое, согласно мнению экспертов ООН, стоит на первом месте среди других 12 параметров [30]. В современной медицине исследо-

вание КЖ считают надежным, высокоинформативным, чувствительным и экономичным инструментом оценки состояния здоровья населения, отдельных групп больных и конкретных индивидуумов, эффективности использования новых организационных, медицинских и фармакологических методов лечения [31].

Изучение КЖ, выполненное с помощью стандартной формы опросника WHOQOL-BREF [11], дало возможность получить комплексное представление о здоровье обследованных женщин. Оценка полученных параметров КЖ показала, что до лечения у женщин изучаемой группы показатели были достоверно ниже по сравнению с результатами, полученными после лечения, по шкалам, оценивающим физическое и психологическое здоровье, социальную активность (повышение составило от 20 до 26%). Улучшение указанных показателей привело в свою очередь к повышению удовлетворения состоянием своего здоровья на 31,5% и самостоятельной оценки КЖ – на 21,6%.

Причинами ДМ в организме небеременных женщин, кроме недостаточного поступления с пищей (30% россиян получают в день менее 70% от суточной потребности магния [12]), является влияние эстрогенов, нарушающее абсорбцию магния в кишечнике, повышающее активность паращитовидных желез, и возникающий при длительном приеме эстрогеновых препаратов дефицит синергиста магния – витамина B_6

Исследования, посвященные изучению КЖ у женщин с ДМ, ограничены, однако имеются результаты, свидетельствующие о положительной динамике КЖ у женщин с гормонально зависимыми заболеваниями на фоне лечения препаратом Магне B_6 форте [32].

При оценке КЖ у пациентов важно понимать, что оценивается не тяжесть патологического процесса, а то, как пациент переносит свое состояние (заболевание) и оценивает оказанную ему медицинскую помощь.

Таблица 6. Динамика качества жизни пациенток после 4 нед. лечения препаратом Магне B_6 форте по данным опросника WHOQOL-BREF ($M \pm \delta$, баллы)

Сфера	Исходная оценка	После 4 нед. лечения	Изменение от исходного, %	p
Самостоятельная оценка качества жизни	3,05 ± 0,79	3,71 ± 0,58	+21,6	<0,001
Удовлетворенность состоянием здоровья	2,79 ± 0,81	3,67 ± 0,59	+31,5	<0,001
Физическое здоровье	20,8 ± 4,41	26,1 ± 3,17	+25,5	<0,001
Психологическое здоровье	17,7 ± 3,64	21,9 ± 2,63	+23,7	<0,001
Социальное взаимодействие	9,1 ± 2,30	10,9 ± 1,79	+19,8	<0,001
Окружающая среда	24,3 ± 4,86	27,8 ± 4,13	+14,5	<0,001

Понятие КЖ положено в основу новой парадигмы понимания болезни и определения эффективности методов ее лечения. Именно поэтому пациент, являясь главным потребителем медицинских услуг, дает наиболее объективную оценку полученной медицинской помощи.

В современной медицине исследование КЖ считают надежным, высокоинформативным, чувствительным и экономичным инструментом оценки состояния здоровья населения, отдельных групп больных и конкретных индивидуумов, эффективности использования новых организационных, медицинских и фармакологических методов лечения

Клинические проявления ДМ не только снижают КЖ, но и воспринимаются женщинами как побочные эффекты от приема ГК, что ведет к частому отказу от их применения: 64% женщин отказываются от выбранного метода в течение одного года [33]. С другой стороны, в исследовании S. Mohammad-Alizadeh-Charandabi et al. было показано, что частота прекращения приема ГК в связи с побочными эффектами значительно ниже при дополнительном приеме витаминно-минеральных комплексов: по сравнению с плацебо – в 2 раза (ОР = 2,26; 95% ДИ: 1,15–4,45) и с отсутствием добавок – в 3 раза (ОР = 3,15; 95% ДИ: 1,66–5,99) [34].

Работа по изучению бессонницы показала, что по сравнению с группой плацебо добавление магния приводит к статистически значимому увеличению времени сна, его эффективности, концентрации сывороточного мелатонина, кортизола, а также к снижению показателя по шкале ISI (Insomnia Severity Index – индекс оценки бессонницы) [35]. Анализ множественных сравнений показал, что женщины с депрессией имеют значительно более низкие уровни магния, чем женщины без депрессивных симптомов, и что магний может помочь предотвратить развитие депрессии или уменьшить ее проявления [36, 37]. Доказано, что ряд жалоб, связанных с предменструальным синдромом, определяет ДМ. Тахикардия, судороги мышц нижних конечностей, отеки, головные боли, так же как и повышенная зябкость, слабость, утомляемость, могут быть ассоциированы именно с ДМ, а применение магния и витамина B₆ устраняет эти клинические проявления [38]. Состояние психологического стресса выявлено у подавляющего большинства женщин с репродуктивными проблемами в анамнезе, при этом выраженный стресс имел место у 33% пациенток, умеренный стресс – у 30%. Авторы рекомендуют включать в программу реабилитации таких женщин препараты магния наряду с психологической коррекцией [39].

По мнению B. López-González et al., важно контролировать состояние питания и поступление магния в организм у женщин, чтобы предотвратить возможные заболевания, связанные с ДМ [35]. Однако для этого недостаточно лишь диетических мероприятий. Для решения вопроса о необходимости коррекции ДМ необходимо

установить его наличие. Существуют простые и доступные способы диагностики ДМ: 1) общеклиническое обследование с выявлением микросимптомов магние-вой недостаточности; 2) использование опросника (тест, разработанный РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО) или 3) определение содержания магния в сыворотке крови [8, 10]. При этом нет необходимости определять содержание магния перед началом приема ГК при отсутствии симптомов.

Показанием для назначения препаратов, содержащих магний, является установленный ДМ, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания [9]. Лечение проводится на основании установленного диагноза по МКБ-10: «E61.2 – Недостаточность магния», что должно быть отражено в амбулаторной карте пациентки.

Показанием для назначения препаратов, содержащих магний, является установленный ДМ, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания

Препаратами выбора для долговременной профилактики и ДМ магния являются лекарственные формы, содержащие органические соли магния (магния цитрат, магния пидолат, магния лактат и др.), которые значительно лучше усваиваются и восполняют ДМ, реже дают побочные эффекты со стороны ЖКТ по сравнению с неорганическими солями. Преимущества выбора цитрата магния для внутреннего приема по сравнению с другими солями обусловлены его высокой биодоступностью, доставкой магния внутрь клеток, полной утилизацией в цикле Кребса, нормализацией pH крови, мочи, суставной жидкости [40]. Препараты, содержащие магний, необходимо сочетать с пиридоксином (витамин B₆), поскольку они являются синергистами и лучше усваиваются при совместном применении [4].

Для коррекции магниевых статусов важен выбор не только соли магния, но и конкретного препарата с учетом его лекарственной формы, состава вспомогательных веществ, фармакокинетического профиля. Назначая препарат, во внимание следует принимать накопленный пострегистрационный опыт клинического применения и терапевтическую эффективность препарата согласно наблюдательным исследованиям, проведенным в условиях реальной клинической практики. Так, можно отметить, что препараты Магне В₆ и Магне В₆ форте совместно были изучены в 50 пострегистрационных исследо-

ваниях и наблюдательных программах с участием более 9000 субъектов, из них 22 исследования – в области акушерства и гинекологии.

Еще один вопрос, требующий обсуждения, – выбор дозы при назначении препарата. В настоящем исследовании оптимальную дозу Магне В₆ форте назначали 71,3% врачей, недостаточную – 15,6%, избыточную – 13,1%. Режим терапии до восполнения ДМ (обычно продолжительность курса составляет 1 месяц). Предусматривает прием Магне В₆ форте по 3–4 таблетки в сутки, разделенные на 2–3 приема [9]. При недостаточной дозе препарата восполнение ДМ может продлиться на неопределенное время, а передозировка магния в случае почечной недостаточности может привести к развитию побочных реакций [9], хотя при нормальной функции почек передозировка магния при приеме внутрь маловероятна. В исследовании MAGYN2 [7] совокупно Магне В₆ форте принимали 2142 пациентки, и на протяжении курса лечения побочных реакций не отмечалось, что говорит о хорошем профиле безопасности препарата и его переносимости пациентками. Полученные данные свидетельствуют о необходимости повышения знаний врачей и их практических навыков в отношении практики назначения препаратов в ходе непрерывного профессионального обучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, отмечается высокая распространенность ДМ у пациенток, принимающих ГК (47,7%). С учетом высокой распространенности ДМ среди женщин, применяющих ГК, и эссенциальной роли магния для физиологического течения беременности необходим особый подход к оценке нутритивного статуса и восполнения ДМ у женщин, планирующих беременность. Особенности клинического течения ДМ является более высокая частота симптомов по сравнению с таковой у женщин с достаточным уровнем магния. Клиническая эффективность Магне В₆ форте подтверждается повышением уровня магния в сыворотке крови, нормализацией оценки по данным опросника MDQ и повышением качества жизни пациенток. В ходе исследования продемонстрированы высокий уровень безопасности и переносимости препарата Магне В₆ форте, а также высокая комплаентность пациенток (91,4%).



Заявление о конфликте интересов. Выполнение работ по сбору, статистическому анализу материала и публикация статьи поддержаны АО «Санофи-авентис групп» (Франция)».

ЛИТЕРАТУРА

1. Rempis R. Prevalence of hypomagnesaemia in an unselected German population of 16 000 individuals. *Magnes Res*, 2001, 14(4): 283-290.
2. Серов В.Н., Баранов И.И., Блинов Д.В. и др. Результаты исследования дефицита магния у пациенток с гормонально-зависимыми заболеваниями. *Акушерство и гинекология*, 2015, 6: 91-97 / Serov V.N., Baranov I.I., Blinov D.V. i dr. Rezul'taty issledovaniya defitsita magniya u patsiyentok s gormonal'no-zavisimymi zabolevaniyami. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2015, 6: 91-97.
3. Голованова В.А., Строкова О.А. Функциональное состояние репродуктивной системы молодых женщин в условиях дефицита витаминов антиоксидантного комплекса. *Вестник Оренбургского государственного университета*, 2011, 16(135): 261-263 / Golovanova V.A., Stroкова O.A. Funktsional'noye sostoyaniye reproduktivnoy sistemy molodykh zhenshchin v usloviyakh defitsita vitaminov antioksidantnogo kompleksa. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2011, 16(135): 261-263.
4. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды. *Трудный пациент*, 2008, 8(6): 20-28 / Gromova O.A., Serov V.N., Torshin I.YU. Magniy v akusherstve i ginekologii: istoriya primeneniya i sovremennyye vzglyady. *Trudnyy patsiyent*, 2008, 8(6): 20-28.
5. Dante G, Vaiarelli A, Facchinetti F. Vitamin and mineral needs during the oral contraceptive therapy: a systematic review. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*, 2014, 3(1): 1-10.
6. Palmery M, Saraceno A, Vaiarelli A, Carlomagno G. Oral contraceptives and changes in nutritional requirements. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(13): 1804-1813.
7. Макацария А.Д., Дадак К., Бицадзе В.О., Солопова А.Г., Хамани Н.М. Клинические особенности у пациенток с гормонально-зависимыми состояниями и дефицитом магния. *Акушерство и гинекология*, 2017, 5: 124-131.

МАГНЕ В₆[®]



БОЛЕЕ ЧЕМ У 80% БЕРЕМЕННЫХ ИМЕЮТСЯ ПРИЗНАКИ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ^{1,2}

Магне В₆[®] — единственная линейка препаратов магния,
отвечающая всем требованиям РОАГ к современным
магнийсодержащим ЛС³.

КАЧЕСТВО ПРОИЗВОДСТВА



Европейский сертификат
качества Good Manufacturing Practices⁴

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА



22 исследования
в акушерстве и гинекологии⁵

МИРОВОЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ



Зарегистрирован в 52 странах.
46 лет применения во Франции⁴



Магне В₆^{®**} позволяет снизить риски акушерских
осложнений у женщин с дефицитом магния в **2 раза**⁶.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:



2-3 РАЗА В ДЕНЬ



ВО ВРЕМЯ ЕДЫ

1. Макария А.Д. и соавт. Распространенность дефицита магния у беременных женщин. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012, 5 (11); 25–34. 2. Серов В.Н. и соавт. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных. Акушерство и гинекология. № 6. 2014. С. 33–40. 3. 0 пленуме Президиума Российского общества акушер-гинекологов. Акушерство и гинекология. 2015; 5; 113–115. 4. Согласно внутренним данным группы компаний «Санofi». 5. Громова О.А. и соавт. Мета-анализ эффективности и безопасности применения органических солей магния в акушерской практике. Акушерство и гинекология. 2014; 10:34–41. Макария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Джабава Э.М. Распространенность дефицита магния у беременных женщин. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012, 5 (11); 25–34. Серов В.Н. и соавт. Результаты исследования дефицита магния у пациенток с гормонально-зависимыми заболеваниями. Акушерство и гинекология. 2015; 6:91–97. 6. Снижение риска невынашивания на 51%, риска развития плацентарной недостаточности на 67%, риска преэклампсии на 65%, риска преждевременных родов – на 66%, данные метаанализа Громовой О.А., 2014⁵.
* Магне В₆[®] — единственная линейка магнийсодержащих ЛС для восполнения дефицита магния, зарегистрированных на территории РФ, среди лекарственных форм которой присутствует питьевой раствор, содержащий магния пидолат.
** Магне В₆[®] восполняет дефицит магния.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆[®]. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Действующие вещества: магния лактат, пиридоксина гидрохлорид. Показания к применению: установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, выраженная почечная недостаточность, фенилкетонурия, детский возраст до 6 лет, непереносимость фруктозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, дефицит сахаразы-изомальтазы, одновременный прием леводопы. Способ применения и дозы. Взрослым 6–8 таблеток в сутки, детям старше 6 лет (массой тела более 20 кг) 4–6 таблеток в сутки. Суточную дозу следует разделить на 2–3 приема, принимать во время еды, запивать стаканом воды. Применять с осторожностью при умеренной степени почечной недостаточности. Нежелательные эффекты: аллергические реакции, диарея, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм.
Информация предназначена для специалистов здравоохранения. SARU.MGP.17.05.0669

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция) 125009, Москва, ул. Тверская, 22
Тел.: (495) 721-14-00 факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

SANOFI

для получения более подробной информации ознакомьтесь
с полной инструкцией по медицинскому применению.

8. Громова О.А., Лиманова О.А. Дефицит магния и судороги мышц у беременных: возможности терапии (клинико-фармакологическая лекция). *Гинекология*. 2014, 2: 70-77 / Gromova O.A., Limanova O.A. Defitsit magniya i sudorogi myshts u beremennykh: vozmozhnosti terapii (kliniko-farmakologicheskaya leksiya). *Ginekologiya*, 2014, 2: 70-77.
9. Магне В₆® форте (Magne В₆® forte): таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Инструкция по медицинскому применению. РЛС, 2016. Электронный ресурс: <http://www.rlsnet.ru/>. Magne В₆® forte (Magne В₆® forte): Tabletki, pokrytyye plenochnoy obolochkoy. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu. RLS, 2016. URL: <http://www.rlsnet.ru/>.
10. Спасов А.А. Магний в медицинской практике. Волгоград, 2000. 272 с. / Spasov A.A. Magniy v meditsinskoj praktike. Volgograd, 2000. 272 s.
11. The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL)-BREF © World Health Organization 2004. URL: <http://www.who.int/>.
12. Орлова С.В. Хелатные комплексы в нутрициологии и диетологии. Изд. 3-е, перераб. и доп. М., 2007. 72 с. / Orlova S.V. Khelatnyye komplekсы v nutritsiologii i diyetologii. Izd. 3-ye, pererab. i dop. M., 2007. 72 s.
13. Серов В.Н., Керимкулова Н.В., Торшин И.Ю. и др. Зарубежный и российский опыт применения магния в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины. *Вопр. гинекол., акуш. и перинат.*, 2012, 4: 62-72 / Serov V.N., Kerimkulova N.V., Torshin I.YU. i dr. Zarubezhnyy i rossiyskiy opyt primeneniya magniya v akusherstve i ginekologii s pozitsiy dokazatel'noy meditsiny. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*, 2012, 4: 62-72.
14. Stanton MF, Lowenstein FW. Serum magnesium in women during pregnancy, while taking contraceptives, and after menopause. *J Am Col Nutrition*, 2013, 6(4): 313-319.
15. Буданов П.В. Лечение предменструального синдрома: современные представления и перспективы. *Трудный пациент*, 2012, 10(2-3): 34-37 / Budanov P.V. Lecheniye predmenstrual'nogo sindroma: sovremennyye predstavleniya i perspektivy. *Trudnyy patsiyent*, 2012, 10(2-3): 34-37.
16. Недогода С.В. Роль препаратов магния в ведении пациентов терапевтического профиля. *Лечащий врач*, 2009, 6: 16-19 / Nedogoda S.V. Rol' preparatov magniya v vedenii patsiyentov terapevticheskogo profilya. *Lechashchiy Vrach*, 2009, 6: 16-19.
17. Мубаракшина О.А. Особенности применения препаратов магния беременными женщинами. *Фарматека*. 2013, 18: 2-5 / Mubarakshina O.A. Osobennosti primeneniya preparatov magniya beremennymi zhenshchinami. *Farmateka*. 2013, 18: 2-5.
18. Торшин И.Ю., Громова О.А. Механизмы антистрессового и антидепрессивного действия магния и пиридоксина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2009, 109(11): 107-111 / Torshin I.YU., Gromova O.A. Mekhanizmy antistressovogo i antidepressivnogo deystviya magniya i piridoksina. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2009, 109(11): 107-111.
19. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай С.Л. Магний в медицине. Кишинев, 1992. 101 с. / Chekman I.S., Gorchakova N.A., Nikolay S.L. Magniy v meditsine. Kishinev, 1992. 101 s.
20. Gunther T. The biochemical function of Mg 2+ in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance. *Magnes. Res.*, 2010, 23(1): 5-18.
21. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. *ПМЖ*, 2008, 16(4): 230-238 / Torshin I.YU., Gromova O.A. Displaziya soyedinite'noy tkani, kletochnaya biologiya i molekulyarnyye mekhanizmy vozdeystviya magniya. *PMZH*, 2008, 16(4): 230-238.
22. Palmery M, Saraceno A, Vaiarelli A, Carlomagno G. Oral contraceptives and changes in nutritional requirements. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2013, 17: 1804-1813.
23. Akinloye O et al. Effects of Contraceptives on Serum Trace Elements, Calcium and Phosphorus Levels. *West Indian Medical Journal*, 2011 Jun, 60(Issue 3): 308-315.
24. Morris MS, Picciano MF, Jacques PF, Selhub J. Plasma pyridoxal 5'-phosphate in the US population: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2004. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87: 1446-1454.
25. Lussana F, Zighetti ML, Bucciarelli P, Cugno M, Cattaneo M. Blood levels of homocysteine, folate, vitamin B6 and B12 in women using oral contraceptives compared to non-users. *Thromb Res*, 2003, 112: 37-41.
26. Hameed A, Majeed T, Rauf S, Ashraf M, Jalil MA, Nasrullah M, Hussan A, Noreen R. Effect of oral and injectable contraceptives on serum calcium, magnesium and phosphorus in women. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2001, 13: 24-25.
27. Stanton MF, Lowenstein FW. Serum magnesium in women during pregnancy, while taking contraceptives, and after menopause. *J Am Coll Nutr*, 1987, 6: 313-319.
28. Olatunbosun DA, Adeniyi FA, Adadevoh BK. Effect of oral contraceptives on Serum magnesium levels. *Int J Fertil*, 1974, 19: 224-226.
29. Blum M, Kitai E, Ariel Y, Schnierer M, Bograd H. Oral contraceptive lowers serum magnesium. *Harefuah*, 1991, 121: 363-364.
30. Orley J, Kuyken W. The Development of the World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument (the WHOQOL). In: Quality of Life: International Perspectives. Division of Mental Health, World Health Organization. Proceedings of the Joint-Meeting Organized by the World Health Organization and the Fondation IPSEN in Paris, July 2-3, 1993: 41-57.
31. Проценко А.С., Абишев Р.Э. Современные тенденции оценки эффективности медицинской помощи через критерий качества жизни. Современная медицина: тенденции развития: мат. междунар. науч.-практ. конф., 2 апреля 2012, Новосибирск. Новосибирск: Сибирская ассоциация консультантов, 2012. 132 с. / Protsenko AS, antistressovogo i antidepressivnogo deystviya magniya i piridoksina. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2009, 109(11): 107-111.
- Abishev RE. Sovremennyye tendentsii otsenki effektivnosti meditsinskoj pomoshchi cherez kriteriy kachestva zhizni. Sovremennaya meditsina: tendentsii razvitiya: mat. mezhdunar. nauch.-prakt. konf., 2 aprelya 2012, Novosibirsk. Novosibirsk: Sibirskaya assotsiatsiya konsultantov, 2012. 132 s.
32. Блинов Д.В., Зимовина У.В., Сандакова Е.А., Ушакова Т.И. Дефицит магния у пациентов с гормонально-зависимыми заболеваниями: фармакоэпидемиологический профиль и оценка качества жизни. *Совр. Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*, 2015, 2: 16-24 / Blinov D.V., Zimovina U.V., Sandakova Ye.A., Ushakova T.I. Defitsit magniya u patsiyentov s gormonal'no-zavisimymi zabolevaniyami: farmakoepidemiologicheskij profil i otsenka kachestva zhizni. *Sovr. Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya*, 2015, 2: 16-24.
33. Moreau C, Cleland K, Trussell J. Contraceptive discontinuation attributed to method dissatisfaction in the United States. *Contraception*, 2007, 76(4): 267-272.
34. Mohammad-Alizadeh-Charandabi S et al. The effect of multivitamin supplements on continuation rate and side effects of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2015, 20(5): 361-371.
35. López-González B, Molina-López J, Florea DI et al. Association between magnesium-deficient status and anthropometric and clinical-nutritional parameters in postmenopausal women. *Nutr Hosp*, 2014, 29(3): 658-664.
36. Stanisławska M, Szkup-Jabłońska M, Jurczak A et al. The Severity of Depressive Symptoms vs. Serum Mg and Zn Levels in Postmenopausal Women. *Biol Trace Elem Res*, 2014, 157(1): 30-35.
37. Derom ML, Sayón-Orea C, Martínez-Ortega JM et al. Magnesium and depression: a systematic review. *Nutr Neurosci*, 2012, 16: 191-206.
38. Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии. *Акуш., гинекол. и репродукция*, 2013, 7(2): 6-14 / Dadak K. Magnesium deficiency in obstetrics and gynecology. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*, 2013, 7(2): 6-14.
39. Вознесенская Н.Б., Козырева Е.В., Касымова Д.Р., Разубаева С.Н. и др. Психологический статус женщин с репродуктивными проблемами в анамнезе и его связь с дефицитом магния. *Ульяновский медико-биологический журнал*, 2016, 1: 88-95 / Voznesenskaya N.V., Kozyreva Ye.V., Kasymova D.R., Razubayeva S.N. i dr. Psikhologicheskij status zhenshchin s reproduktivnymi problemami v anamneze i yego svyaz' s defitsitom magniya. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*, 2016, 1: 88-95.
40. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: НЦНМО, 2012. 747 с. / Torshin I.YU., Gromova O.A. Ekspertnyy analiz dannykh v molekulyarnoy farmakologii. M.: NTSNMO, 2012. 747 s.