BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-163

Оригинальная статья / Original article

Новые возможности восполнения железодефицита у пациенток с аномальными маточными кровотечениями

И.Н. Кононова[1,2]✉, irkonmed@mail.ru, **Ю.Э. Доброхотова[1], Е.Н. Карева[1,3], Е.В. Стебеняева[4], Н.А. Шмакова[5], И.В. Грабан[6], Е.В. Краснощок[1,3], Н.А. Кочина[1], С.В. Орлова[7], М.Р. Нариманова[1]**

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

[2] Межрегиональный центр дополнительного профессионального образования; 117997, Россия, Москва; Волоколамское шоссе, д. 73

[3] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[4] Медицинский центр «СМАРТЛАБ»; 620016, Россия, Екатеринбург, ул. Краснолесья, д. 28

[5] Медицинский центр «Ангиолайн»; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. 8 Марта, д. 86

[6] Медицинский центр «Эдельвейс»; 620098, Россия, Екатеринбург, проспект Космонавтов, д. 47

[7] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. Высокая частота встречаемости аномальных маточных кровотечений (АМК), более 30%, среди пациенток репродуктивного возраста сопровождается развитием железодефицитной анемии (ЖДА), которая, в свою очередь, является социальной проблемой среди заболеваний, несущих глобальное бремя во всем мире.

Цель. Оценить клиническую эффективность и комплаентность применения комплекса Вожея для профилактики ЖДА у женщин с аномальными маточными кровотечениями.

Материалы и методы. Многоцентровое клиническое наблюдательное исследование проведено в 6 медицинских центрах и женских консультациях Екатеринбурга и Москвы. В исследование включено 52 пациентки с латентным железодефицитом (уровень сывороточного ферритина менее 15 нг/мл) и диагнозом «АМК на фоне овуляторной дисфункции». Все пациентки получали комплекс Вожея по 1 таблетке 1 раз в день в течение 3 мес. на фоне проведения медикаментозной терапии АМК. Оценка клинико-лабораторной эффективности и приверженности к приему проводилась через 30, 60 и 90 дней после начала приема.

Результаты. Начиная с 1-го мес. приема исследуемого комплекса в обеих группах наблюдалась положительная динамика клинико-лабораторных показателей. За 3 мес. приема Вожеи отмечен прирост ферритина в 5,4 раза (клинически значимый через 2 мес. приема), уровня фолатов плазмы крови – в 4,9 раза, фолатов в эритроцитах – на 45%. Прием комплекса способствовал достижению и поддержанию среднего уровня фолатов в эритроцитах выше 400 нг/мл (906 нмоль/л). Побочные эффекты были представлены единичными случаями желудочно-кишечной диспепсии и индивидуальной непереносимостью. Все пациентки отметили хорошую и отличную переносимость комплекса, что обеспечило высокую комплаентность приему (92%).

Выводы. Применение комплекса Вожея в течение трех месяцев в комплексном подходе к терапии АМК у женщин с латентным железодефицитом показало высокую клинико-лабораторную эффективность с хорошей приверженностью пациентов курсу приема.

Ключевые слова: овуляторные дисфункции, железодефицитные состояния, фолиевая кислота, активный метаболит фолиевой кислоты, метилтетрагидрофолат глюкозаминовой соли, Quatrefolic®, микронизированное микроинкапсулированное железо, Вожея

Для цитирования: Кононова ИН, Доброхотова ЮЭ, Карева ЕН, Стебеняева ЕВ, Шмакова НА, Грабан ИВ, Краснощок ЕВ, Кочина НА, Орлова СВ, Нариманова МР. Новые возможности восполнения железодефицита у пациенток с аномальными маточными кровотечениями. *Медицинский совет*. 2024;18(4):56–63. https://doi.org/10.21518/ms2024-163.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New options for replenishing the iron stores in patients with abnormal uterine bleeding

Irina N. Kononova[1,2]✉, irkonmed@mail.ru, **Julia E. Dobrokhotova[1], Elena N. Kareva[1,3], Ekaterina V. Stebenyaeva[4], Nadezhda A. Shmakova[5], Irina V. Graban[6], Ekaterina V. Krasnoshchok[1,3], Nataliya A. Kochina[1], Svetlana V. Orlova[8], Metanat R. Narimanova[1]**

[1] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

[2] Interregional Center for Continuing Professional Education; 73, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 117997, Russia

[3] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

[4] Medical Center “SMARTLAB”; 28, Krasnolesya St., Ekaterinburg, 620016, Russia

© Кононова ИН, Доброхотова ЮЭ, Карева ЕН, Стебеняева ЕВ, Шмакова НА, Грабан ИВ, Краснощок ЕВ, 2024

[5] Medical Center "Angioline"; 86, 8 Marta St., Ekaterinburg, 620028, Russia
[6] Medical Center "Edelweiss"; 47, Kosmonavtov Ave., Ekaterinburg, 620098, Russia
[7] Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract
Introduction. The high incidence of abnormal uterine bleeding (AUB) (over 30%) among patients of reproductive age is accompanied by the development of iron deficiency anaemia (IDA), which, in turn, is a social problem among global burden diseases throughout the world.
Aim. To evaluate the clinical efficacy and compliance with the Vojea complex regimen to prevent IDA in women with abnormal uterine bleeding.
Materials and methods. A multicentre clinical observational study was conducted in 6 health care facilities and women's health clinics in Yekaterinburg and Moscow. The study included 52 patients with latent iron deficiency (serum ferritin level < 15 ng/ml) who were diagnosed with abnormal uterine bleeding (AUB) due to ovulatory dysfunction. All patients received Vojea complex at a dose of 1 tablet QD for 3 months while taking pharmaceutical therapy for AUB. The clinical and laboratory efficacy and medication compliance were assessed at 30, 60 and 90 days after initiation of treatment.
Results. Starting from the 1st month of treatment with the study complex, positive trends in clinical and laboratory findings were observed in both groups. After the three-month therapy with Vojea, ferritin levels increased 5.4 times (a clinically significant growth was reported after the two-month intake), plasma folate levels increased 4.9 times and red blood cell folate concentrations increased by 45%. The complex therapy helped reach and maintain the average red blood cell folate concentration >400 ng/ml (906 nmol/l). Side effects included isolated events of gastrointestinal dyspepsia and individual intolerance. All patients reported good and excellent tolerance of the complex, which ensured high compliance with the drug regimen (92%).
Conclusion. The three-month therapy with Vojea complex as part of the combination approach to the treatment of AUB in women with latent iron deficiency showed high clinical and laboratory efficacy, as well as good compliance with the drug regimen.

Keywords: ovulatory dysfunctions, iron deficiency conditions, folic acid, active metabolite of folic acid, glucosamine salt methyltetrahydrofolate, Quatrefolic®, micronized microencapsulated iron, Vojea

For citation: Kononova IN, Dobrokhotova JuE, Kareva EN, Stebenyaeva EV, Shmakova NA, Graban IV, Krasnoshchok EV, Kochina NA, Orlova SV, Narimanova MR. New options for replenishing the iron stores in patients with abnormal uterine bleeding. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(4):56–63. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-163.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Аномальные маточные кровотечения (АМК) – это кровотечения, чрезмерные по длительности (более 8 дней), объему кровопотери (более 80 мл) и/или частоте (менее 24 дней) [1, 2]. Наиболее часто АМК возникают на фоне овуляторных дисфункций вследствие стероидной дисфункции с клиническими проявлениями в виде меноррагии и полименореи согласно классификации FIGO (PALM-COEIN) 2011 г. (АМК-О)[1] [3]. Высокая частота встречаемости АМК, более 30%, среди пациенток репродуктивного возраста сопровождается развитием железодефицитной анемии (ЖДА), которая, в свою очередь, является социальной проблемой среди заболеваний, несущих глобальное бремя во всем мире [4]. ЖДА оказывает негативное влияние на качество жизни женщин, способствуя развитию трофических расстройств в тканях на фоне нарушения гемопоэза [5]. При этом дефицит жизненно необходимого микроэлемента железа является доминирующим, составляя 85% всех анемий [6]. Согласно мировой и отечественной статистике, ЖДА среди женщин вне гестации составляет 21,1% с выявленной коморбидностью с рядом гинекологических и соматических заболеваний[2] [7]. Следует учитывать, что в группе риска оказываются пациентки соматического профиля, в частности, с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а также приверженцы вегетарианства или неполноценного питания, женщины с повышенными физическими нагрузками, составляющие основную когорту женского населения [8]. Важно, что дефицит железа может вызывать клинические симптомы еще до того, как уровень Hb достигнет порогового значения, соответствующего анемии. Учитывая, что железо влияет на эритропоэз, окислительный метаболизм, клеточный иммунитет, тканевое дыхание и каталитическую активность ферментов, своевременная ферротерапия является приоритетом в профилактике ЖДА [9].

Терапия и профилактика железодефицитных состояний при АМК в Российской Федерации (РФ) регламентирована клиническими рекомендациями Минздрава РФ [10]. Но при этом она опирается на Клинические рекомендации по лечению ЖДА, где золотым стандартом представлены железосодержащие препараты в пероральной форме [11]. Следует отметить, что ВОЗ относит к группе риска по развитию ЖДА и латентного дефицита железа всех менструирующих женщин и девушек-подростков в возрасте от 12 до 49 лет, рекомендуя им ежедневный прием железа в дозах 30–60 мг элементарного железа в течение 3 последовательных месяцев для повышения уровня железа и профилактики анемии[3].

Однако пероральная ферротерапия сопровождается низкой биодоступностью в результате нескольких причин: сложной схемы всасывания железа как из органических, так и из неорганических солей, со сменой валентности;

[1] Heavy menstrual bleeding: assessment and management NICE guideline [NG88]. Published: 14 March 2018. Last updated: 24 May 2021. Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/ng88.
[2] Anaemia in women of reproductive age. The Global Health Observatory. 2019. Available at: https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-women-of-reproductive-age.
[3] World Health Organization. Nutritional anemias: tools for effective prevention and control. 2017. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789241513067.

участия в метаболизме железа селективного регулятора – гепсидина, повышенная экспрессия которого блокирует ферропортин и всасывание железа на фоне ряда заболеваний, а также опасностью передозировки с возникновением ферроптоза [12]. В результате частого развития побочных явлений при приеме пероральной ферротерапии отмечается нарушение приверженности пациенток. Все это диктует необходимость разработки и внедрения новых технологий железосодержащей терапии и профилактики.

Одним из перспективных направлений является применение технологии микронизации пирофосфата железа для повышения растворимости и биодоступности, а с последующей микроинкапсуляцией частиц в лецитиновую (липосомальную) оболочку, что обеспечивает всасывание железа через м-клетки лимфатической системы на протяжении всего тонкого кишечника и таргетную доставку микроэлемента в печень [13].

Следует отметить, что для адекватного эритропоэза и повышения активности ферротерапии необходим достаточный уровень фолиевой кислоты как важнейшего синергиста метаболизма железа. При фолатдефицитном эритропоэзе усиление апоптоза препятствует физиологическому использованию доступного железа [14]. Значение фолиевой кислоты как корректора мегалобластной анемии регламентировано в клинических рекомендациях [15]. Дополнительными функциями фолатов являются: положительное влияние на настроение, кожные покровы, репродуктивную функцию, коррекцию гомоцистеина [16]. Однако наличие полиморфизма генов ферментов фолатного цикла у половины женщин репродуктивного возраста на фоне повышенной потребности терапии в фолатах при ряде заболеваний, нарушении всасывания в ЖКТ, на фоне стероидотерапии и применении ряда других препаратов, наличие метаболического синдрома у трети пациенток в мире и опасность передозировки ограничивают применение фолиевой кислоты. Это послужило поводом для разработки активных форм фолиевой кислоты. В частности, в 2008 г. был синтезирован и запатентован активный метаболит нового поколения – глюкозаминовая соль 5-мелилтетрагидрофолиевой кислоты, которая показала наиболее высокую биодоступность и обеспечение фолатами плазмы крови, преодоление барьера в виде полиморфизма генов фолатного цикла и признанную безопасность [13].

Сочетание 2 инновационных молекул (микронизированного микроинкапсулированного железа и активного метаболита фолиевой кислоты Quatrefolic) в составе комплекса Вожея уже продемонстрировало свою высокую эффективность в повышении концентрации ферритина и гемоглобина с клинически значимым приростом показателей уже через 2 мес. применения, нормализации фолатного статуса, а также отличную переносимость с низким риском нежелательных явлений у пациенток на прегравидарном периоде и в первом триместре беременности [17]. Полученные данные послужили основанием для включения комплекса Вожея в клинический протокол МАРС по прегравидарной подготовке 2023 г. [18].

Необходимость дальнейшего изучения эффективности и безопасности комплекса Вожея у пациенток гинекологического профиля из группы риска по развитию железодефицита актуализировало настоящее исследование.

Цель исследования – оценка клинической эффективности, безопасности и комплаентности применения комплекса Вожея для профилактики ЖДА у женщин с аномальными маточными кровотечениями на фоне овуляторных дисфункций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Многоцентровое наблюдательное исследование было проведено в двух городах РФ: Екатеринбурге (3 клинических центра) и Москве (6 клинических центров). Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом РНИМУ имени Н.И. Пирогова 27.06.2022 г., №220. Все пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: 1) возраст от 18 до 45 лет, 2) верифицированный инструментально и лабораторно диагноз «Обильное менструальное кровотечение на фоне овуляторных дисфункций», 3) уровень сывороточного ферритина менее 15 мкг/л. *Критериями невключения* являлись: 1) наличие лабораторных признаков железодефицитной анемии (уровень Hb менее 120 г/л), 2) прием других препаратов/добавок, содержащих железо или фолиевую кислоту/фолаты, метотрексат и противосудорожные препараты, КОК.

На этапе скрининга проводился сбор социодемографической информации (возраст, рост, вес) и данных акушерско-гинекологического анамнеза, длительность АМК, прием в анамнезе препаратов железа с развитием побочных эффектов, прием в анамнезе фолиевой кислоты с указанием дозировки, наличие жалоб, физикальный осмотр для оценки наличия клинических симптомов анемии.

Лабораторная диагностика феррокинетических и гематологических показателей, фолатного статуса осуществлялась в лабораториях «СИТИЛАБ» (Екатеринбург) и «ДНКОМ» (Москва) с учетом референсных значений: гемоглобин (121,3–148,70 г/л), гематокрит (34,79–44,27%), эритроциты (3,83–4,86 × 1012/л) средний объем эритроцитов (81,30–100,12 фл); показатели обмена железа (с референсными значениями): сывороточный ферритин 12–150,0 мкг/л, сывороточное железо (5,8–34,5 мкмоль/л), насыщение трансферрина (15,0–50,0%); показатели обмена фолиевой кислоты: концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови (3,1–19,9 нг/мл) и в эритроцитах (140–836 нг/мл).

В скрининге участвовало 165 женщин, из них всем критериям включения-невключения соответствовали 52 пациентки, включенные впоследствии в исследование. Данным пациенткам был назначен комплекс Вожея по 1 таблетке 1 раз в сутки продолжительностью 3 мес. на фоне проведения медикаментозной терапии АМК согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ (циклический прием эстрадиола валерата, микро 20,0 + диеногест, микро 3 мг). Клинический и лабораторный контроль эффективности осуществлялся через 1, 2 и 3 мес. приема препарата. Комплаентность пациентов в отношении приема комплекса изучалась с помощью опросника ВАШ (5-балльная

визуально-аналоговая шкала): 1 балл означал плохую переносимость, 2 балла – хорошую, ближе к плохой, 3 балла – хорошую переносимость, 4 балла – хорошую ближе к отличной, 5 баллов – отличная переносимость препарата. Для оценки профиля безопасности во время опроса фиксировались все нежелательные явления на фоне применения Вожеи с их описанием в случае развития.

Для статистической обработки данных использовались стандартные пакеты программ (SPSS 23.0, MedCalc 12.5.0). Для количественных данных, имеющих нормальное распределение, применялись: n, M ± SD, где n – число наблюдений, mean – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе демографических показателей выявлено, что средний возраст пациенток оказался 33,95 ± 6,1 лет. Индекс массы тела (ИМТ) женщин в среднем находился в пределах нормы (23,53 ± 2,96). Число беременностей составило в среднем 2,28 ± 1,75, число родов – 1,39 ± 0,94. Продолжительность дисменореи составила в среднем 4,5 мес. Следует обратить внимание на развитие побочных явлений в анамнезе у абсолютного большинства пациенток при приеме пероральных железосодержащих препаратов (88,9%). Прием фолиевой кислоты также осуществляли в анамнезе у более чем половины пациенток (65,4 ± 5,5%) с развитием нежелательных явлений в одном случае.

Первый месяц приема Вожеи завершили 50 пациенток, второй – 48, третий – 48 женщины. Полностью завершили курс приема более 92% пациенток. Только 2 пациентки не завершили курс по причине непереносимости (развития НЯ), остальные – по причине несоблюдения требованиям протокола.

Субъективные признаки железодефицита исходно беспокоили почти половину пациенток (25/52), отмечались жалобы на слабость, головокружение, усталость, снижение работоспособности. Уже через один месяц наблюдения число пациенток с данными признаками значительно сократилось и составило менее 2% (1/52). В течение 3 мес. приема Вожеи выявлено их разрешение у всех пациенток. Клинических признаков анемии зафиксировано во время приема комплекса не было.

Исходно все пациентки на этапе скрининга продемонстрировали результаты обследования со снижением уровня сывороточного ферритина ниже 15 нг/мл, но при этом с показателем гемоглобина в пределах нормативных значений. Через 1, 2 и 3 мес. приема комплекса доля женщин с нормальным уровнем ферритина (15–150 нг/мл) составила 95,7, 95,5 и 100% пациенток соответственно. При этом на 3-м мес. наблюдения уровень ферритина превышал 40 нг/мл у 79% (38/48).

Результаты динамики гематологических, феррокинетических и показателей фолатного статуса на фоне приема комплекса Вожеи представлены в *таблице*.

Положительная динамика наиболее информативных лабораторных гематологических показателей обмена фолата и железа (сывороточного ферритина, концентрации фолиевой кислоты в плазме крови и в эритроцитах) наблюдалась уже после первого месяца приема с клинически значимым приростом в последующие два месяца (*табл.*).

К концу третьего месяца приема Вожеи был отмечен прирост уровня ферритина в 5,4 раза, а также уровня фолатов плазмы крови – в 4,9 раза, а в эритроцитах – на 45%.

При изучении комплаентности приема комплекса выявлено, что средний балл по ВАШ через 1, 2 и 3 мес. наблюдения составил 4,8, 4,93 и 4,95 соответственно. Доля пациенток с отличной и хорошей переносимостью препарата

Таблица. Динамика лабораторных показателей пациенток на фоне приема Вожеи
Table. Changes in laboratory test results of patients on Vojea

Лабораторные показатели	исходно n = 52	Прием Вожеи		
		1 мес. n = 50	2 мес. n = 48	3 мес. n = 48
	1	2	3	4
Гемоглобин (г/л), Me (Q1-Q3)	123,5 (121–127,5)	127,5 (124–132)	132 (127,25–137,5)	134,5 (129–142)
Гематокрит (%) mean ± SD	38,6 ± 3,1	42 ± 2,6	42,7 ± 3,03	42,3 ± 3,6
Эритроциты (1012/л) mean ± SD	4,3 ± 0,4	4,3 ± 0,04	4,3 ± 0,3	4,3 ± 0,2
Средний объем эритроцитов (MCV $10^{\wedge}$-15/л), Me (Q1-Q3)	89,1 (87,5–91,5)	89,3 (87,6–91,6)	94,7 (89–95,7)	95 (87,4–96,2)
Сывороточный ферритин* (нг/мл), Me (Q1-Q3)	12,9 (12,2–14,1)	17,8 (16,2–23,4)	47,3 (25–57,6)	69,7 (30,2–85,2)
Сывороточное железо (мкмоль/л), Me (Q1-Q3)	18,4 (16,9–22)	21,2 (18,17–22,9)	26,8 (17,5–27,4)	26,4 (18,8–28)
Индекс насыщения трансферрина железом, Me (Q1-Q3)	27,6 (22,7–36,7)	23,6 (22,1–32,8)	27,6 (26,2–29,1)	27,4 (25,9–30,5)
Концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови нг/мл, Me (Q1-Q3)	3,5 (3,3–3,9)	6,6 (5,5–8,3)	16,8	17,4
Концентрация фолиевой кислоты в эритроцитах (нг/мл), среднее значение	328	-	471,1	477,5

*p-value – p1–2 = 0,0021, p1–3 < 0,0001, p1–4 < 0,0001.

(4 и 5 баллов) через 1, 2 и 3 мес. наблюдения соответствовала 95, 98 и 100%, что означало отличную приверженность пациентов к применению комплекса Вожея.

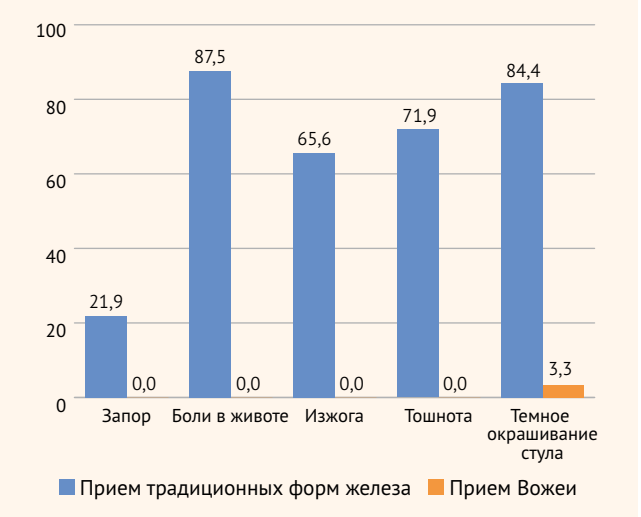
За весь период наблюдения нежелательные явления с незначительной степенью выраженности отмечены у 4/52 (7,6%) пациенток. Они были представлены единичными случаями желудочно-кишечной диспепсии (1 случай – темное окрашивание стула, 1 случай – боли в животе), индивидуальной непереносимостью в 1 случае – в виде головной боли и слабости и местной кожной аллергической реакцией также в 1 случае.

Из 52 пациенток, включенных в исследование, 36 женщин (36/52, 69,2%) принимали ранее препараты железа, и у 32 (32/36, 89%) из них отмечались нежелательные явления в анамнезе. Структура нежелательных явлений в этой группе такова: запор – 19,4% (7/36), боли в животе – 77,5% (28/36), изжога – 58,2% (21/36), тошнота – 63,7% (23/36), темное окрашивание стула – 74,8% (27/36). Среди принимавших Вожею 2,8% отмечали окрашивание стула (1/32).

Сравнительный анализ в данной выборке пациенток (n = 32) спектра нежелательных явлений со стороны ЖКТ на фоне приема железосодержащих препаратов в анамнезе и на фоне приема Вожеи продемонстрировал значительно более высокий профиль безопасности в случае применения последнего в течение 3 мес. (*рис.*), позволив этим пациенткам завершить трехмесячный курс восполнения железодефицита.

Рисунок. Спектр нежелательных явлений у пациенток на фоне приема железосодержащих препаратов в анамнезе и на фоне приема комплекса Вожея

Figure. Adverse events spectrum in patients with the presence of iron-containing drugs in past medical history and during therapy with Vojea complex



ОБСУЖДЕНИЕ

Применение комплекса Вожея у женщин с АМК на фоне гормонального гемостаза продемонстрировало высокую эффективность в профилактике клинических и лабораторных признаков железодефицитной анемии с адекватной коррекцией латентного железодефицита и фолатного статуса. Через 1, 2 и 3 мес. приема комплекса доля женщин с нормальным уровнем ферритина (15–150 нг/мл) составила 95,7, 95,5 и 100% пациенток соответственно.

Проводя анализ анамнестических данных, можно сделать заключение, что достаточно длительный период дисменореи (в среднем 4,5 мес.) мог явиться предиктором развития латентного железодефицита. Оценка жалоб свидетельствовала о наличии клинических симптомов железодефицита на предпороговом для анемии значении гемоглобина. В частности, встречающийся симптом в виде хронической утомляемости свидетельствовал о том, что железо, необходимое для ферментов, участвующих в выработке энергии, в дефиците, что не противоречит исследованиям отечественных авторов [19]. Наблюдавшиеся симптомы железодефицита почти у половины включенных в исследование пациенток практически разрешились уже через 1 мес. приема Вожеи с сохранением результата на протяжении всего периода наблюдения.

Как известно, наиболее информативным дифференциальным маркером железодефицитных состояний является показатель уровня сывороточного ферритина. Восстановление этого показателя до клинически значимого (более 40 нг/мл) через 3 мес. приема комплекса Вожея у пациенток с АМК наблюдалось в 79% (38/48) случаев, при этом средний уровень ферритина соответствовал 69,7 нг/мл. Полученные данные оказались сопоставимы либо даже превосходили результаты применения других железосодержащих препаратов. Так, в ряде клинических исследований с применением продукта с сукросомальным железом в суточной дозе 30 мг в течение двух месяцев для коррекции выраженного железодефицита у пациенток с АМК на фоне органической патологии – миомы матки в сочетании с аденомиозом либо онкологических процессов отмечался не столь выраженный прирост показателей ферритина, что, по всей видимости, было обусловлено степенью дефицита железа и тяжестью патологии [20, 21]. Поскольку сывороточный ферритин является основным внутриклеточным депо железа, нормализация именно данного параметра характеризует комплекс Вожея как наиболее перспективный для профилактики ЖДА.

Дополнительным преимуществом комплекса явилось отсутствие перенасыщения организма железом по данным проведенных обследований, несмотря на достаточно продолжительный курс приема – 3 мес. Это может объясняться в т. ч. низкой дозировкой микронизированного железа 30 мг, обладающей высокой биодоступностью. Данный аспект имеет важное значение, поскольку передозировка солями железа может привести к токсичности ионного железа с формированием оксидативного стресса по результатам целого ряда метаанализов [22], и говорит о безопасности применения комплекса Вожея в течение более длительного времени.

Помимо прироста феррокинетических показателей, прием Вожеи способствовал поддержанию среднего уровня фолатов в эритроцитах выше 400 нг/мл (что эквивалентно значению более 906 нмоль/л) в течение всего 3-месячного периода наблюдения. Поскольку фолиевая кислота (птероилглутаминовая кислота, или витамин B_9)

при дефиците несет на себе бремя развития макроцитарной анемии, слабости, спутанности сознания, нарушения памяти, периферической невропатии и депрессии, становится огромным преимуществом профилактика данных заболеваний препаратами с наибольшей биодоступностью. Не наблюдалось и передозировки фолатов при приеме изучаемого комплекса, что также имеет огромное значение, поскольку избыточная фолиевая кислота ингибирует дигидрофолатредуктазу, вызывая дестабилизацию ДНК, избыточную пролиферативную активность вплоть до онкопатологии, «фолиевую фортификацию», что доказано в работах отечественных исследователей [23].

Применение комплекса Вожея показало высокий профиль безопасности, включающий минимальное число побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и отличную переносимость продукта в подавляющем большинстве случаев. Полученные результаты с минимальным проявлением диспептических явлений свидетельствуют о реализации механизма всасывания препарата в тонком кишечнике с возможностью преодоления гепсидиново-ферропортинового блока, характерного для ряда препаратов [24, 25]. Сравнение профиля безопасности применения Вожеи с возникавшими ранее нежелательными явлениями со стороны ЖКТ на фоне приема других форм железа у этих же пациенток показало преимущество исследуемого продукта практически по всем параметрам (запор, изжога, рвота, тошнота), что обеспечило высокую приверженность пациенток применению данного комплекса (92% завершило полный 3-месячный курс приема). Случаи индивидуальной непереносимости, потребовавшие отмены приема, наблюдались лишь у 2 пациенток с плохой переносимостью фолиевой кислоты в анамнезе.

Таким образом, для профилактики развития ЖДА чрезвычайно важно выбирать терапевтический вариант, безопасно отвечающий потребностям пациентки. Сочетание в составе комплекса микронизированного микроинкапсулированного железа и активного метаболита фолиевой кислоты нового поколения Quatrefolic® с отличной переносимостью и минимумом побочных эффектов открывает новые возможности для восполнения железодефицита и профилактики подобных состояний у пациенток гинекологического профиля [13].

ВЫВОДЫ

Полученные результаты настоящего исследования подтверждают целесообразность применения комплекса Вожея в течение не менее трех месяцев для восполнения дефицита железа и фолатов в комплексном подходе к терапии АМК у женщин с латентным железодефицитом.

Поступила / Received 05.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2024
Принята в печать / Accepted 12.03.2024

Список литературы / References

1. Munro MG. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;40:3–22. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.011.
2. Narice BF, Delaney B, Dickson JM. Endometrial sampling in low-risk patients with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-synthesis. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):135. https://doi.org/10.1186/s12875-018-0817-3.
3. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113(1):3–13. https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011.
4. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(3):393–408. https://doi.org/10.1002/ijgo.12666.
5. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 *Lancet*. 2017;390(10100):1211–1259. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
6. Болотова ЕВ, Дудникова АВ, Крутова ВА. Частота и особенности железодефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста. *Клиническая медицина*. 2020;98(4):287–293. https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-287-293.
Bolotova EV, Dudnikova AV, Krutova VA. Frequency and features of iron-deficient conditions in women of reproductive age. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(4):287–293. (In Russ.) https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-287-293.
7. Торшин ИЮ, Громова ОА, Тетруашвили НК, Коденцова ВМ, Галустян АН, Курицына НА и др. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2019;(5):156–168. https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.156-168.
Torshin IYu, Gromova OA, Tetruashvili NK, Kodentsova VM, Galustyan AN, Kuritsyna NA et al. Metric analysis of comorbidity ratios between miscarriage, endometriosis, menstrual disorders, and micronutrient provision in screening reproductive-aged women. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(5):156–168. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.156-168.
8. Загитов РР, Халикова РА, Киреева ЕА, Князева ОА. Роль гепсидина в метаболизме ионов железа. *European Journal of Natural History*. 2020;(4):44–47. Режим доступа: https://world-science.ru/ru/article/view?id=34115.
Zagitov RR, Halikova RA, Kireeva EA, Knyazeva OA. Role of hepcidin in iron ion metabolism. *European Journal of Natural History*. 2020;(4):44–47. (In Russ.) Available at: https://world-science.ru/ru/article/view?id=34115.
9. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126(17):1981–1989. https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-642223.
10. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Артымук НВ, Абсатарова ЮС, Беженарь ВФ, Белокриницкая ТЕ и др. *Аномальные маточные кровотечения: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/10/1075_kr21N92N93MZ.pdf.
11. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Артымук НВ, Абсатарова ЮС, Беженарь ВФ, Белокриницкая ТЕ и др. *Железодефицитная анемия: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/10/1070_kr21D50MZ.pdf.
12. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0117383. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117383
13. Кононова ИН, Карева ЕН, Доброхотова ЮЭ. Активный метаболит 4-го поколения фолиевой кислоты Quatrefolic® и микронизированное микроинкапсулированное железо Lipofer®: инновационные подходы в восполнении дефицита фолиевой кислоты и железа у женщин. Обзор литературы. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022;5(1):18–27. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Aktivnyy_metabolit_4-go_pokoleniya_folievoy_kisloty_Quatrefolic_i_mikronizirovannoe_mikroinkapsulirovannoe_ghelezo_Lipofer_innovacionnye_podhody_v_vospolnenii_deficita_folievoy_kisloty_i_gheleza_u_ghenschin_Obzor_literatury/?ysclid=lusl93tw41848672259.
Kononova IN, Kareva EN, Dobrokhotova YuE. Fourth-generation folic acid active metabolite Quatrefolic® and micronized, microencapsulated iron Lipofer®: innovative approaches for iron and folic acid deficiencies in women (a review). *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(1):18–27. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/

ginekologiya/Aktivnyy_metabolit_4-go_pokoleniya_folievoy_kisloty_Quatrefolic_i_mikronizirovannoe_mikroinkapsulirovannoe_ghelezo_Lipofer_innovacionnye_podhody_v_vospolnenii_deficita_folievoy_kisloty_i_gheleza_u_ghenschin_Obzor_literatury/?ysclid=lusl93tw41848672259.
14. Suliburska J, Chmurzynska A, Kocylowski R, Skrypnik K, Radziejewska A, Baralkiewicz D. Effect of Iron and Folic Acid Supplementation on the Level of Essential and Toxic Elements in Young Women. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3):1360. https://doi.org/10.3390/ijerph18031360.
15. Лукина ЕА, Цветаева НВ, Сысоева ЕП, Пономарев РВ, Двирнык ВН, Румянцев АГ и др. *Фолиеводефицитная анемия: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/540_2.
16. Ebara S. Nutritional role of folate. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2017;57(5):138–141. https://doi.org/10.1111/cga.12233.
17. Carboni L. Active Folate Versus Folic Acid: The Role of 5-MTHF (Methylfolate) in Human Health. *Integr Med (Encinitas)*. 2022;21(3):36–41. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9380836.
18. Кононова ИН, Карева ЕН, Стебеняева ЕВ, Шмакова НА, Грабан ИВ, Огурцова ТА и др. Оценка эффективности и комплаентности применения Вожея® у женщин на этапе прегравидарной подготовки и в ранние сроки беременности. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(2):95–104. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Ocenka_effektivnosti_i_komplaentnosti_primeneniya_Vogheya_u_ghenschin_na_etape_pregravidarnoy_podgotovki_i_v_rannie_sroki_beremennosti/?ysclid=lusogxyd8l963127127.
Kononova IN, Kareva EN, Stebenyaeva EV, Shmakova NA, Graban IV, Ogurtsova TA et al. Assessment of the efficacy and compliance with Vojea® in women during the pregravid preparation and the early stages of pregnancy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(2):95–104 (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Ocenka_effektivnosti_i_komplaentnosti_primeneniya_Vogheya_u_ghenschin_na_etape_pregravidarnoy_podgotovki_i_v_rannie_sroki_beremennosti/?ysclid=lusogxyd8l963127127.
19. Радзинский ВЕ, Аганезова НВ, Андреева МД, Артымук НВ, Балан ВЕ, Башмакова НВ и др. *Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 3.1*. М.: StatusPraesens; 2023. 124 с. Режим доступа: https://praesens.ru/files/2023/doc/protokol_PP_v.3.pdf.
20. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(2):319–332. https://doi.org/10.1016/j.beha.2004.08.022.
21. Кедрова АГ, Греян ТА, Ванке НС, Красильников СЭ. Анемический синдром у больных с опухолями органов женской репродуктивной системы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2019;15(3):31–36. https://doi.org/10.17650/1994-4098-2019-15-3-31-36.
Kedrova AG, Greyan TA, Vanke NS, Krasilnikov SE. Anemia in patients with tumors of the female reproductive system. *Opuholi Zenskoj Reproduktivnoj Sistemy*. 2019;15(3):31–36. (In Russ.) https://doi.org/10.17650/1994-4098-2019-15-3-31-36.
22. Федорова ТА, Борзыкина ОМ, Бакуридзе ЭМ, Иванец ТЮ, Стрельникова ЕВ, Цахилова СГ. Коррекция железодефицитной анемии у пациенток с гинекологическими заболеваниями с использованием липосомального железа. *Гинекология*. 2017;19(1):68–72. Режим доступа: https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28629.
Fedorova TA, Borzykina OM, Bakuridze EM, Ivanets TYu, Strelnikova EV, Tsakhilova SG. Correction of iron deficiency anemia in patients with gynecological diseases using liposomal iron. *Gynecology*. 2017;19(1):68–72. (In Russ.) Available at: https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28629.
23. Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, Haya-Palazuelos J, Ciria-Recasens M, Manasanch J, Pérez-Edo L. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(4):291–303. https://doi.org/10.1185/03007995.2012.761599.
24. Конорев МР. Роль фолиевой кислоты при планировании и в период беременности. *Вестник фармации*. 2022;(1):68–79. Режим доступа: https://vestnik-pharm.vsmu.by/rezyume/2022-1-68-79.
Konorev MR. The role of folic acid in planning and in the period of pregnancy. *Vestnik Farmatsii*. 2022;(1):68–79. (In Russ.) Available at: https://vestnik-pharm.vsmu.by/rezyume/2022-1-68-79.
25. Стуклов НИ, Басиладзе ИГ, Ковальчук МС, Пивник АВ, Князев ОВ, Парфенов АИ. Новые возможности лечения железодефицитных синдромов при воспалительных заболеваниях кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(2):143–150. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-162-2-143-150.
Stuklov NI, Basiladze IG, Kovalchuk MS, Pivnik AV, Knyazev OV, Parfenov AI. New options in management of Iron-Deficiency syndromes in Inflammatory Bowel Disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(2):143–150. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-162-2-143-150.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **И.Н. Кононова, Ю.Э. Доброхотова, Е.Н. Карева, С.В. Орлова**
Написание текста – **Е.В. Стебеняева, Н.А. Шмакова, И.В. Грабан, Е.В. Краснощок**
Сбор и обработка материала – **Е.В. Стебеняева, Н.А. Шмакова, И.В. Грабан, Е.В. Краснощок, Н.А. Кочина, М.Р. Нариманова**
Редактирование – **И.Н. Кононова, Е.Н. Карева**
Утверждение окончательного варианта статьи – **И.Н. Кононова, Е.Н. Карева**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Irina N. Kononova, Julia E. Dobrokhotova, Elena N. Kareva, Svetlana V. Orlova**
Text development – **Ekaterina V. Stebenyaeva, Nadezhda A. Shmakova, Irina V. Graban, Ekaterina V. Krasnoshchok,**
Collection and processing of material – **Ekaterina V. Stebenyaeva, Nadezhda A. Shmakova, Irina V. Graban, Ekaterina V. Krasnoshchok, Nataliya A. Kochina, Metanat R. Narimanova**
Editing – **Irina N. Kononova, Elena N. Kareva**
Approval of the final version of the article – **Irina N. Kononova, Elena N. Kareva**

Информация об авторах:

Кононова Ирина Николаевна, д.м.н., доцент, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заместитель директора, Межрегиональный центр дополнительного профессионального образования; 117997, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 73; https://orcid.org/0000-0003-3483-9464; irkonmed@mail.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; https://orcid.org/0000-0003-2786-6181; pr.dobrohotova@mail.ru

Карева Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени П.В. Сергеева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; профессор кафедры фармакологии лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; elenakareva@mail.ru

Стебеняева Екатерина Валерьевна, врач акушер-гинеколог, Медицинский центр «СМАРТЛАБ»; 620016, Россия, Екатеринбург, ул. Краснолесья, д. 28; https://orcid.org/0009-0000-0443-5544; dr_st.ev@mail.ru

Шмакова Надежда Александровна, врач акушер-гинеколог первой категории, «Ангиолайн»; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. 8 Марта, д. 86; https://orcid.org/0000-0002-4797-3876; naschmakova@yandex.ru

Грабан Ирина Владимировна, врач акушер-гинеколог высшей категории, Медицинский центр «Эдельвейс»; 620098, Россия, Екатеринбург, проспект Космонавтов, д. 47; a9229@yandex.ru
Краснощок Екатерина Вадимовна, старший лаборант кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени П.В. Сергеева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ассистент кафедры фармакологии Института биодизайна и моделирования сложных систем, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; krasnoshchok95@inbox.ru
Кочина Наталия Андреевна, к.м.н., старший научный сотрудник кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени П.В. Сергеева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; https://orcid.org/0000-0001-7748-0071; natalyakochina@yandex.ru
Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой диетологии и клинической нутрициологии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; https://orcid.org/0000-0002-4689-3591
Нариманова Метанат Рафиговна, к.м.н., доцент, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; https://orcid.org/0000-0003-0677-2952; safarovametanat@yandex.ru

Information about the authors:

Irina N. Kononova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Deputy Director, Interregional Center for Continuing Professional Education; 73, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3483-9464; irkonmed@mail.ru
Julia E. Dobrokhotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Physician of the Russian Federation, Head of the Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2786-6181; pr.dobrohotova@mail.ru
Elena N. Kareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology named after P.V. Sergeev, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Pharmacology, Faculty of General Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; elenakareva@mail.ru
Ekaterina V. Stebenyaeva, Obstetrician-Gynecologist, Medical Center "SMARTLAB"; 28, Krasnolesya St., Ekaterinburg, 620016, Russia; https://orcid.org/0009-0000-0443-5544; dr_st.ev@mail.ru
Nadezhda A. Shmakova, Obstetrician-Gynecologist of the First Category, Medical Center "Angioline"; 86, 8 Marta St., Ekaterinburg, 620028, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4797-3876; naschmakova@yandex.ru
Irina V. Graban, Obstetrician-Gynecologist of the Highest Category, Medical Center "Edelweiss"; 47, Kosmonavtov Ave., Ekaterinburg, 620098, Russia; a9229@yandex.ru
Ekaterina V. Krasnoshchok, Senior Technician of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology named after P.V. Sergeev, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Teaching Assistant of the Department of Pharmacology, Institute of Biodesign and Modeling of Complex Systems, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; krasnoshchok95@inbox.ru
Nataliya A. Kochina, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology named after P.V. Sergeev, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7748-0071; natalyakochina@yandex.ru
Svetlana V. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dietology and Clinical Nutritiology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4689-3591
Metanat R. Narimanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0003-0677-2952; safarovametanat@yandex.ru