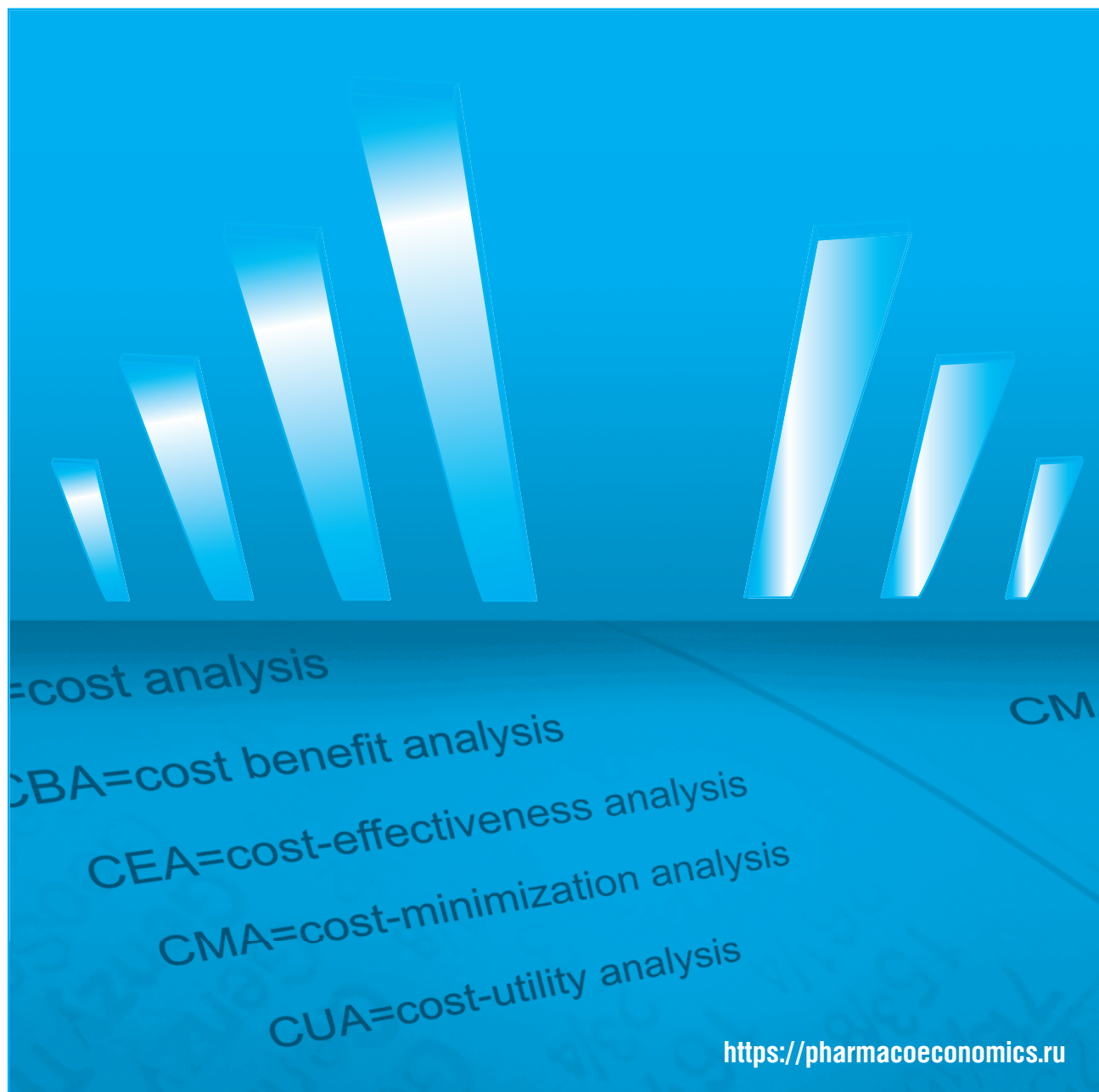


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2025 Vol. 18 No. 3

№3

Том 18

2025



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.317>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Анализ клинико-эпидемиологических взаимодействий уровней фенола и фталатов в крови и моче с анамнестическими и биохимическими показателями состояния здоровья при формировании полиорганной патологии

И.Ю. Торшин¹, О.А. Громова¹, Т.Е. Богачева², А.Н. Громов¹

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Российская Федерация)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Шереметевский пр-т, д. 8, Иваново 153012, Российская Федерация)

Для контактов: Ольга Алексеевна Громова, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Фенол и его производные (например, парабены), фталаты и ряд других ароматических соединений, попадая в организм человека вследствие неблагоприятной экологии, курения, приема с пищей и лекарственными препаратами, проявляют различные токсические эффекты. Систематической оценки клинических последствий токсического воздействия фенола и фталатов в рамках комплексных клинико-эпидемиологических исследований ранее не проводилось.

Цель: выявить показатели анамнеза пациентов, достоверно ассоциированные с уровнями фенола в крови и моче и фталатов в моче.

Материал и методы. На основе информации в базе данных Института микроэлементов при ЮНЕСКО сформирована выборка описаний пациентов (n=2746), у которых были измерены уровни фенола в сыворотке крови и/или в моче и фталатов в моче. К этой выборке были применены методы топологического и метрического анализа данных, разрабатываемые в научной школе Журавлёва–Рудакова, наряду с методами параметрической и непараметрической статистики. Анализ данных проводился в три этапа: 1) определение статистически достоверных попарных взаимодействий методами топологического анализа данных; 2) выявление кластеров попарных взаимодействий; 3) описание полученных закономерностей в виде метрических диаграмм, топологических формул взаимодействий и типов взаимодействий.

Результаты. Более высокие уровни фенола в моче связаны с возрастанием уровней маркеров деструкции кости и хряща, нарушениями кроветворения (падение уровней гемоглобина и среднего объема эритроцитов), дисфункцией печени и почек (нарастание уровней креатинина и альбумина), снижением систолического артериального давления (гипотония) на фоне более низкого потребления клетчатки, витаминов Е, А, С, В2, В6, фолатов и магния. Повышенная концентрация фенола в моче коррелировала с повышенными уровнями биомаркера курения (котинина), что указывает на курение как существенный источник фенола и его производных в организме человека. Более высокое содержание фенола в крови ассоциировано с курением в анамнезе, бронхиальной астмой, сахарным диабетом 2-го типа (СД2), вазомоторными пароксизмами (так называемые приливы) и болевой симптоматикой. Достоверно более высокие показатели фенола в крови получены у участников, не принимающих витаминно-минеральные комплексы (ВМК). Повышенные уровни фталатов в моче установлены у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), алкоголизмом, болевой симптоматикой (головные боли, боли в пояснице и ногах), диабетической полинейропатией, нарушениями кроветворения (возрастание ширины распределения эритроцитов), гомеостаза хряща, дисфункцией печени, почек и в целом со сниженным качеством жизни. Высокое содержание фталатов в моче соответствовало более низкому потреблению витаминов А, С, В2, В12, фолатов, кобальта, железа и лютеина на фоне повышенных концентраций в крови токсичных кадмия, свинца и котинина.

Заключение. Повышенные уровни фенола и фталатов в моче и фенола в сыворотке крови ассоциированы с рядом хронических социально значимых патологий (СД2, ХОБЛ, боль, нарушения гомеостаза хряща и кости) и с низким потреблением витаминов и микроэлементов, в т.ч. в составе ВМК. Таким образом, прием ВМК может служить важным способом микронутриентной поддержки детоксикационных систем организма против фенола и его производных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

фенол, парабыны, фталаты, токсическое воздействие, полиорганная недостаточность, топологический и метрический анализ данных

Для цитирования

Торшин И.Ю., Громова О.А., Богачева Т.Е., Громов А.Н. Анализ клинико-эпидемиологических взаимодействий уровней фенола и фталатов в крови и моче с анамнестическими и биохимическими показателями состояния здоровья при формировании полиорганной патологии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2025; 18 (3): 376–389. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.317>.

Analysis of clinical and epidemiological interactions of phenol and phthalate levels in blood and urine with anamnestic and biochemical health measures during the formation of multisystem organ pathology

I.Yu. Torshin¹, O.A. Gromova¹, T.E. Bogacheva², A.N. Gromov¹

¹ Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences (44 corp. 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russian Federation)

² Ivanovo State Medical University (8 Sheremetevsky Ave., Ivanovo 153012, Russian Federation)

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

ABSTRACT

Background. Phenol and its derivatives (eg. parabens), phthalates and a number of other aromatic compounds exhibit various toxic effects when entering the human body due to unfavorable ecology, smoking, intake with food and medications. Integrated clinical and epidemiological studies into the clinical consequences of such effects are currently lacking.

Objective: To identify patient history parameters that are significantly associated with blood and urine levels of phenols and urine levels of phthalates.

Material and methods. The database of the UNESCO Institute for Microelements was used to compile a sample of patient descriptions (n=2746) containing information on the serum and/or urine levels of phenol and urine levels of phthalates. The data sample was analyzed using the methods of Zhuravlev–Rudakov topological and metric data analysis, as well as parametric and nonparametric statistics. The data analysis was carried out in three stages: (1) identification of statistically significant pairwise interactions by the methods of topological data analysis; (2) detection of clusters of pairwise interactions; (3) description of the obtained patterns in the form of metric diagrams, topological interaction formulas and interaction types.

Results. Higher urine levels of phenol were associated with increased levels of bone and cartilage destruction markers, hematopoiesis disorders (decreased hemoglobin and mean corpuscular volume), liver and kidney dysfunction (increased creatinine and albumin levels), decreased systolic blood pressure (hypotension) in the setting of lower intake of fiber, vitamins E, A, C, B2, B6, folates, and magnesium. Higher urine phenol concentrations were correlated with higher levels of a smoking biomarker (cotinine), indicating that smoking is a significant source of phenol and its derivatives in the human body. Higher blood phenol concentrations were associated with a history of smoking, asthma, type 2 diabetes mellitus (T2DM), vasomotor paroxysms (hot flashes), and pain symptoms. Significantly higher blood phenol concentrations were found in participants not taking vitamin and mineral supplements (VMS). Higher urine phthalate levels were found in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), alcoholism, pain symptoms (headaches, lower back and leg pain), diabetic polyneuropathy, hematopoiesis disorders (increased erythrocyte distribution width), cartilage homeostasis, liver dysfunction, kidney dysfunction and, in general, a decreased quality of life. Elevated urine phthalate levels corresponded to a lower intake of vitamins A, C, B2, B12, folates, cobalt, iron and lutein in the setting of higher blood concentrations of toxic cadmium, lead and cotinine. This confirms the correlation between smoking and increased concentrations of phenol and its derivatives.

Conclusion. Elevated urine levels of phenols and phthalates and blood serum levels of phenols are associated with a number of socially significant chronic pathologies (T2DM, COPD, pain, cartilage, and bone homeostasis disorders) and with lower VMS intakes. Thus, correction of the vitamin and microelement status is an effective approach to supporting the body's detoxification systems against the negative impact of phenol and its derivatives.

KEYWORDS

phenol, parabens, phthalates, toxic effects, multiple organ failure, topological and metric data analysis

For citation

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Bogacheva T.E., Gromov A.N. Analysis of clinical and epidemiological interactions of phenol and phthalate levels in blood and urine with anamnestic and biochemical health measures during the formation of multisystem organ pathology. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2025; 18 (3): 376–389 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.317>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- Фенол и его производные (парабены), фталаты и другие бензольные соединения, попадая в организм человека вследствие неблагоприятной экологии, курения, приема с пищей и лекарственными препаратами, проявляют различные токсические эффекты
- Систематической оценки клинических последствий токсического воздействия фенола и фталатов в рамках комплексных клинко-эпидемиологических исследований ранее не проводилось

Что нового дает статья?

- Более высокие уровни фенола в моче ассоциированы с возрастанием уровней маркеров деструкции кости и хряща, нарушениями кроветворения, дисфункцией печени и почек, снижением систолического артериального давления на фоне более низкого потребления клетчатки, витаминов E, A, C, B2, B6, фолатов и магния

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- Прием витаминно-минеральных комплексов может служить важным способом микронутриентной поддержки детоксикационных систем организма против действия фенола и его производных

Highlights

What is already known about the subject?

- Phenol and its derivatives (parabens), phthalates, and benzene tars exhibit a variety of toxic effects, entering the human body due to unfavorable ecology, smoking, intake with food and medications
- A systematic assessment of clinical consequences of toxic exposure to phenol and phthalates in comprehensive clinical and epidemiological studies has not previously been conducted

What are the new findings?

- Higher urine phenol levels are associated with increased levels of bone and cartilage destruction markers, hematopoiesis disorders, liver and kidney dysfunction, and decreased systolic blood pressure, in the setting of lower intakes of fiber, vitamins E, A, C, B2, B6, folates, and magnesium

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- Intake of vitamin and mineral supplements is an effective measure of micronutrient support for the body's detoxification systems against the action of phenol and its derivatives

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Фенол и его производные (парабены), фталаты и другие бензольные соединения представляют собой ароматические вещества, получаемые, как правило, синтетически (переработка нефти или угля) или возникающие в процессах термического разложения (например, при табакокурении) [1]. Они поступают в организм при курении, вследствие неблагоприятной экологии (проживание или работа в промышленной зоне), частого контакта с изделиями из некоторых видов пластика, так называемой домашней химии (акриловые лаки, краски, растворители и др.).

Многие фталаты токсичны, обладают кумулятивными свойствами, могут вызывать гормональные нарушения и другие расстройства. Кроме того, фенол, парабены и их близкие аналоги (метакрезол и др.) поступают в организм из косметических и даже из некоторых фармацевтических препаратов: фенол, парабены используются как консерванты лекарств и косметики, фенол и метакрезол – как наружные антисептики (в т.ч. при лечении бородавок) [1]. Парабены – весьма дешевый консервант, который применяется в производстве косметических средств. Токсичность фенола и его различных производных недостаточно изучена в рамках крупных клинко-эпидемиологических исследований. Поэтому их использование в качестве стабилизаторов фармацевтических препаратов, которые предназначены для приема внутрь (и тем более для парентерального применения, не говоря уже о внутрисуставном введении), представляет собой весьма спорную практику с точки зрения безопасности фармакотерапии.

База данных Московского сотрудничающего центра международного Института Микроэлементов при ЮНЕСКО (ИМБД)¹ содержит медицинскую информацию по нескольким тысячам пациентов, обследованных в рамках исследовательских программ. На ее основании были проведены многочисленные скрининговые исследования: анализ взаимодействия уровней магния в крови с риском коморбидных состояний [3], оценка взаимосвязей обеспеченности магнием с риском соматических заболеваний у женщин репродуктивного возраста [4], комплексный анализ взаимосвязей между обеспеченностью микронутриента-

ми и женским здоровьем [5], изучение соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью [6]. Посредством данных ИМБД разработаны и верифицированы шкалы риска остеоартрита [7], шкала для оценки обеспеченности омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами [8], шкалы для неинвазивной оценки состояния гомеостаза калия [9] и др. В частности, результаты анализа данных ИМБД указали на важный вклад ятрогенных факторов (средства для лечения псориаза, малярии, аритмии, эстрогеносодержащие препараты, ингибиторы протонной помпы и др.) в риск формирования патологий, в т.ч. нарушений метаболизма костей и хряща [7].

Систематический анализ токсичности фенола и парабенов, представленный ранее на страницах журнала, подтвердил, что с клинической точки зрения их хроническая токсичность изучена недостаточно. Результаты фундаментальных исследований показали, что фенолы и парабены являются стимуляторами молекулярных механизмов онкогенеза, эстрогеноподобного побочного воздействия, тератогении и прочего токсического влияния на беременность и здоровье детей (синдром дефицита внимания и гиперактивности, избыточная масса тела, астма, дисфункция щитовидной железы) [2].

Цель – выявить показатели анамнеза пациентов, достоверно ассоциированные с уровнями фенола в крови и моче и фталатов в моче.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Проведен анализ взаимодействий между уровнями фенола в крови и моче и фталатов в моче с различными клинко-анамнестическими показателями здоровья участников исследования. Для обработки собранных данных применены современные методы топологического и метрического анализа данных, разрабатываемые в научной школе академиков РАН Ю.И. Журавлёва и К.В. Рудакова.

Выборка данных / Data sample

В результате анализа ИМБД была сформирована выборка данных об участниках (n=2746), у которых наряду с анамнести-

¹ www.trace-elements.ru.

ческими, биохимическими и другими данными были измерены уровни фенола и фталатов в сыворотке крови и/или в моче.

Методы интеллектуального анализа данных / Data mining methods

Как и в других исследованиях на основе данных ИМБД [7–9], анализ проводился в три этапа:

- определение статистически достоверных попарных взаимодействий методами топологического анализа данных;
- выявление кластеров попарных взаимодействий;
- описание полученных закономерностей в виде топологических формул взаимодействий и метрических диаграмм.

Алгоритмы анализа данных, включая построение метрических карт и описание полученных закономерностей в виде формул взаимодействий, были описаны ранее в работах по анализу ИМБД [7–9]. Алгоритм поиска метрических сгущений на основе сетей, выбор «вершин сети», построение метрической конфигурации как матрицы попарных расстояний и процедуры поиска собственно метрических сгущений представлены в работах [10–12].

Формулы взаимодействий

При описании полученных результатов, как и в работах [5–9], использовались формулы взаимодействий исследуемых показателей. Формула взаимодействия некоторого исследуемого численного показателя (например, «уровень фенола в крови») отражает упорядочение значений другого показателя (например, «количество выкуриваемых сигарет») в соответствии со значениями средних уровней этого параметра в каждой из подгрупп. Порядок «{1} {2} {3}» соответствует прямой корреляции (например, возрастанию концентрации фенола в крови при возрастании числа выкуриваемых сигарет), а порядок «{3} {2} {1}» – обратной корреляции (т.е. убыванию значений одного параметра при возрастании значений другого). Формулы взаимодействий позволяют анализировать и наглядно представлять статистически значимые корреляции между численными параметрами, как описано в следующем подразделе.

Анализ типов установленных закономерностей

В подавляющем большинстве биомедицинских исследований изучается только наличие корреляций (т.е. линейных зависимостей) между исследуемыми показателями, описывающими состояние пациентов. Этот «корреляционный» подход используется как при однофакторном, так и при многофакторном анализе. С математической точки зрения очевидна крайняя ограниченность такого метода, при котором игнорируется значительное количество нелинейных закономерностей (например, U-образные или Л-образные функции).

В настоящей работе взаимозависимости между исследуемыми показателями состояния пациентов изучались для обобщенной модели данных, которая в топологической теории распознавания формулируется в терминах «взаимодействий значений признаков». При таком подходе к анализу данных сначала устанавливается формула взаимодействий двух параметров (см. предыдущий подраздел), которая затем преобразуется в тип функциональной зависимости посредством особого топологического алгоритма [13]. Это позволяет выявлять и оценивать статистическую значимость закономерностей любого типа (а не только линейных) и уточнять их посредством формул взаимодействий. Типы изученных функциональных зависимостей приведены в **таблице 1**.

Типы взаимодействий определялись специальным алгоритмом на основании формул взаимодействий (последние не приведены вследствие громоздкости). При анализе взаимодействий принималось, что по оси X отложены концентрации фенола или фталатов, а по оси Y – значения соответствующей переменной, описывающей состояние здоровья.

Статистический анализ / Statistical analysis

Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков выполняли с помощью критериев Колмогорова–Смирнова, χ^2 Пирсона, Вилкоксона–Манна–Уитни, Стьюдента. Использовали прикладную програм-

Таблица 1. Расшифровка обозначений функциональных зависимостей между исследованными показателями состояния пациентов

Table 1. Designations of functional dependencies between the studied indicators of the patients' health status

Обозначение / Designation	Тип изменения функции / Type of function variation	Графический пример / Graphical example
/	Монотонное возрастание / Monotone increase	
\	Монотонное убывание / Monotone decrease	
Λ	Единственный максимум, Л-образная функция / Sole maximum, L-shape function	
V	Единственный минимум, U-образная функция / Sole minimum, U-shape function	
Z	Зигзагообразная зависимость / Zigzag dependence	
ZZ	Два зигзага / Dual zigzag	
ZZZ	Три зигзага / Tripple zigzag	
?	Сложная закономерность, тип неочевиден / Complex dependence, without a clear type	
–	Закономерность не установлена (или статистически не достоверна) / Dependence not established (or not statistically significant)	–

my Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и электронные таблицы Microsoft Excel (Microsoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Метрический кластерный анализ / Metric cluster analysis

Анализ попарных взаимодействий всех исследованных показателей состояния пациентов (всего около 400 показателей) позволил построить метрическую диаграмму, на которой графически отображены установленные взаимодействия (рис. 1). Метод метрического кластерного анализа выявил два кластера показателей: кластер 1 «Производные фенола в моче и показатели потребления микронутриентов» и кластер 2 «Фенол в крови и коморбидные патологии».

В кластер 1 вошли показатели антропометрии (индекс массы тела, минеральная плотность кости), средний объем эритроцитов, биохимические показатели – как метаболомные (фенол, фталаты, креатинин в моче, концентрации холестерина, гомоцистеина, витамина B12, фолатов, котинина, бета-каротина, ретинола в крови), так и протеомные (щелочная фосфатаза, С-реактивный белок, N-телопептиды коллагена, насыщение трансферрина, альбумин в моче), а также показатели суточного потребления макро- и микронутриентов (клетчатка, общее количество выпиваемой воды, витамины E, C, A, B2, B6, фолаты, магний, железо, докозагексаеновая кислота).

В кластер 2 попали преимущественно анамнестические показатели, включая качество жизни (ранг состояния здоровья), вредные привычки (алкоголь, курение) и наличие хронических патологий (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), астма, железодефицитная анемия, сахарный диабет 2-го типа (СД2), приливы, бактериальный вагиноз, наличие антител к вирусу гепатита В и вирусу герпеса 1, боли в пояснице, голенях), которые «взаимодействовали» с концентрацией фенола в крови.

Ряд исследованных показателей оказались «внекластерными», включая уровни токсичных элементов (кадмий, свинец, ртуть), показатели кроветворения (гемоглобин, ширина распределения эритроцитов), обеспеченности микронутриентами (витамин D3, кобальт, каротин, лютеин, прием витаминно-минеральных комплексов (ВМК)), возраст, систолическое артериальное давление и др.

Анализ закономерностей / Analysis of patterns

Анализ взаимодействий уровней фенола и фталатов в моче и фенола в крови с другими показателями состояния пациентов выявил статистически достоверные взаимодействия с 58 биохимическими, микронутриентными и анамнестическими показателями состояния здоровья (табл. 2). Среди них представлены, в частности, наличие у пациента ряда хронических патологий (в т.ч. связанных с нарушением состояния соединительной ткани суставного хряща, костей и др.) и обеспеченность микронутриентами.

В соответствии с результатами описания закономерностей, приведенными в таблице 2, при увеличении концентрации фенола в моче отмечено достоверное возрастание маркеров разрушения кости и суставного хряща, соответствующее старению соединительной ткани (щелочная фосфатаза, N-телопептиды коллагена (англ. N-terminal telopeptide 1, NTX-1) на фоне падения минеральной плотности кости), нарушения кроветворения (падение уровней гемоглобина и среднего объема эритроцитов), дисфункции печени и почек (нарастание уровней креатинина и альбумина), снижения систоличе-

ского артериального давления (что указывает на гипотонию кровеносных сосудов).

Отметим, что указанное сочетание изменений маркеров разрушения кости и суставного хряща на фоне роста уровней фенола в моче соответствует повышенной активности остеокластов и хондрокластов и, соответственно, повышенному риску остеоартрита. В частности, маркер разрушения соединительной ткани NTX-1 может использоваться для оценки эффективности фармакотерапии остеоартрита [14]. И наоборот, возрастание NTX-1 на фоне увеличения концентрации фенола в моче соответствует усилению патофизиологии остеоартрита.

Возрастанию уровней фенола в моче сопутствовало более низкое потребление клетчатки и ряда микронутриентов (витамины E, A, C, B2, B6, фолаты и магний), сопровождающееся снижением уровней бета-каротина, ретинола (витамин A) в крови. В то же время повышение уровней фенола в моче прямо коррелировало с уровнями биомаркера курения котинина, что указывает на курение как важный источник фенола и фталатов в организме человека.

Повышению уровней фталатов в моче (см. табл. 2) соответствовали наличие у пациента ХОБЛ, алкоголизма, болей (головные боли, боли в пояснице и ногах), диабетической невропатии, снижение качества жизни (ранг состояния здоровья по 5-балльной шкале), нарушения кроветворения (возрастание ширины распределения эритроцитов) и гомеостаза хряща (возрастание N-телопептидов коллагена), дисфункции печени и почек (увеличение уровней креатинина и альбумина).

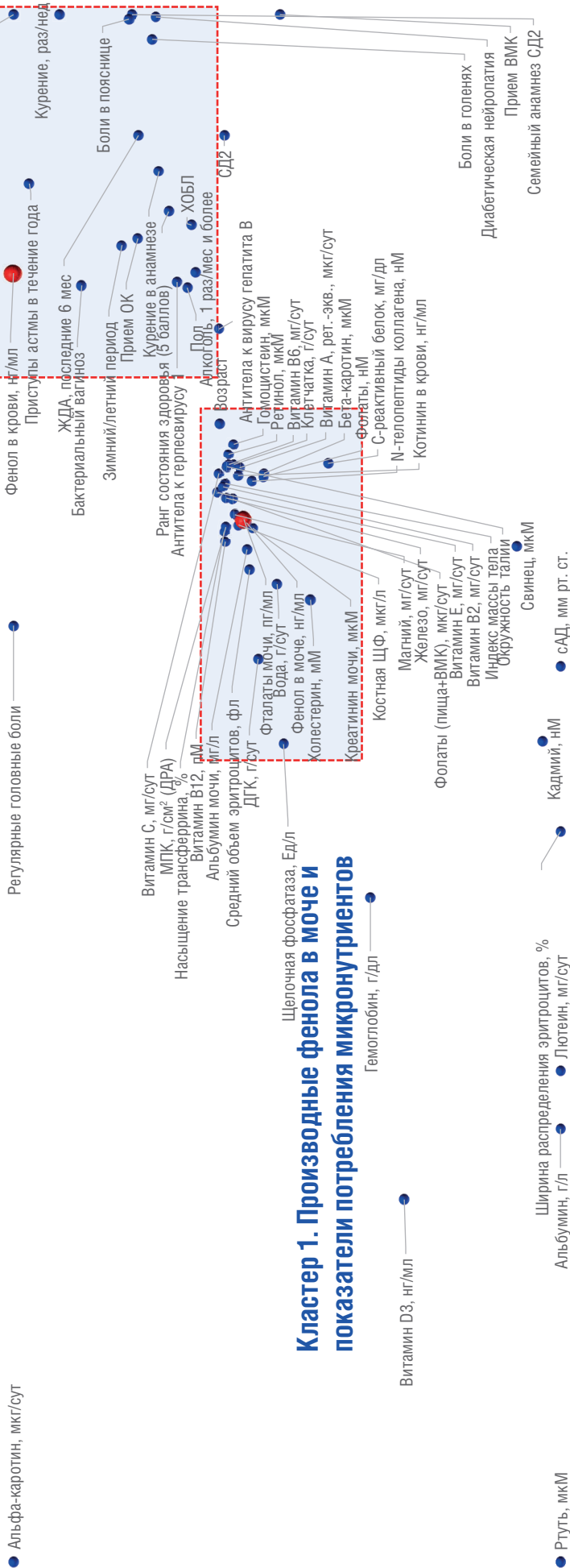
Таким образом, нагрузка организма избыточным количеством фталатов соответствует старению различных тканей и органов, что, в свою очередь, приводит к повышению риска полиорганной патологии. В частности, перегрузка фталатами может стимулировать риск разрушения хряща, связок, сухожилий и костной ткани, прилежащей к суставу.

Кроме того, повышенные уровни фталатов в моче соответствовали более низкому потреблению клетчатки и микронутриентов (витамины A, B2, C, кобальт, лютеин) и более низким уровням железа, витамина B12, фолатов и бета-каротина в крови. В то же время возрастание концентраций фталатов сопровождалось ростом концентраций кадмия, свинца и котинина в крови, что подтверждает взаимосвязь курения с увеличением уровней фенола в крови. При приеме оральных контрацептивов также наблюдались более высокие концентрации фталатов в моче.

Высокие концентрации фенола в крови соответствовали наличию курения в анамнезе, приступов астмы, СД2 и приливов, антител к вирусу гепатита В и/или герпесвирусу 1, болевого синдрома (боли в пояснице, суставах и голенях) и отсутствию приема ВМК.

При отсутствии явно выраженных факторов нарушения экологии (фенолосодержащие производства, нефтехимия и др.) курение является одним из основных факторов поступления фенола и фталатов в организм через легкие. Оценка числа смертей, вызванных курением, имеет решающее значение для разработки и оценки политики борьбы с табаком и отказа от курения. Метаанализ четырех крупномасштабных клинико-эпидемиологических исследований подтвердил, что курение является независимым фактором риска смертности от всех причин как у мужчин (повышение риска на 73%; отношение шансов (ОШ) 1,73; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,53–1,95), так и у женщин (повышение риска на 63%; ОШ 1,63; 95% ДИ 1,37–1,94) [15]. На рисунках 2, 3 показаны отдельные

Кластер 2. Фенол в крови и коморбидные патологии



Кластер 1. Производные фенола в моче и показатели потребления микронутриентов

Рисунок 1. Метрическая диаграмма анализа парных показателей состояния пациентов, включая концентрации фенола и фталатов в моче и концентрации фенола в крови. Каждая точка соответствует одному из показателей; чем ближе две точки, тем сильнее взаимодействие между соответствующими показателями.

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЖДА – железодефицитная анемия; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ОК – оральные контрацептивы; ВМК – витаминно-минеральные комплексы; ДПК – докозагексаеновая кислота; САД – систолическое артериальное давление; ЩФ – щелочная фосфатаза; ДРА – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; МПК – минеральная плотность кости

Figure 1. Metric diagram of pairwise interactions of the studied parameters of the patients' condition, including the concentrations of phenol and phenol derivatives (phthalates) in urine and the concentration of phenol in blood. Each point corresponds to one of the parameters; the closer two points are, the stronger the interaction between the corresponding parameters

Таблица 2 (начало). Все выявленные статистически достоверные ($p < 0.05$ по тесту Колмогорова–Смирнова) закономерности между уровнями фенола и фталатов в крови/моче и другими показателями состояния пациентов

Table 2 (beginning). All statistically significant ($p < 0.05$ by the Kolmogorov–Smirnov test) relationships between the levels of phenol and phthalates in the blood/urine and other indicators of the patients' health status

Показатель / Indicator	Значение / Value	Фенол в моче / Urine phenols	Фенол в крови / Blood phenols	Фталаты в моче / Urine phthalates
Зимний/летний период // Winter/summer periods	1 – зима, 2 – лето / 1 – winter, 2 – summer	/	–	/
Пол / Gender	1 – мужской, 2 – женский / 1 – male, 2 – female	–	\	\
Индекс массы тела / Body mass index	кг/м ² // kg/m ²	ZZZ	–	ZZZ
ХОБЛ / COPD	1 – да, 2 – нет / 1 – yes, 2 – no	–	–	\
Алкоголь 1 раз/мес и более // Alcohol intake 1 per month or more	1 – да, 2 – нет / 1 – yes, 2 – no	–	–	\
Курение / Smoking	раз/нед // times/week	–	–	/
Курение в анамнезе / Smoking history	1 – да, 2 – нет / 1 – yes, 2 – no	\	\	\
Альбумин / Albumin	г/л // g/l	–	–	Λ
Щелочная фосфатаза / Alkaline phosphatase	Ед/л // U/l	/	–	ZZZ
Холестерин / Cholesterol	мм / mmol	\	–	ZZZ
Приступы астмы в течение года / Asthma attacks over the year	1 – да, 2 – нет / 1 – yes, 2 – no	–	\	–
ЖДА в последние 6 мес / IDA over the past 6 months	1 – да, 2 – нет / 1 – yes, 2 – no	–	–	\
Регулярные головные боли / Recurrent headaches	1 – да, 2 – нет / 1 – yes, 2 – no	–	–	\
Ранг состояния здоровья (5-балльная шкала) / Health status (five point-scale)	1 – отлично, 2 – очень хорошо, 3 – хорошо, 4 – удовлетворительно, 5 – плохо / 1 – excellent, 2 – very good, 3 – good, 4 – fair, 5 – poor	–	\	–
СД2 / T2DM	1 – да, 2 – нет / 1 – yes, 2 – no	–	–	\
Диабетическая нейропатия / Diabetic neuropathy	1 – да, 2 – нет / 1 – yes, 2 – no	–	\	–
Приливы в течение года / Hot flashes over the year	1 – да, 2 – нет / 1 – yes, 2 – no	–	–	\
Прием оральных контрацептивов / Oral contraceptive intake	1 – да, 2 – нет / 1 – yes, 2 – no	\	–	\
Клетчатка / Fiber	г/сут // g/day	\	–	ZZ
Витамин Е / Vitamin E	мг/сут // mg/day	\	–	\
Витамин А, рет.-экв. / Vitamin A, RE	мкг/сут // µg/day	\	–	\
Витамин В2 / Vitamin B2	мг/сут // mg/day	\	–	ZZZ
Витамин В6 / Vitamin B6	мг/сут // mg/day	\	–	ZZ
Фолаты (пища + ВМК) / Folic acid (food + VMS)	мкг/сут // µg/day	\	–	ZZ
Витамин С / Vitamin C	мг/сут // mg/day	\	–	\
Магний / Magnesium	мг/сут // mg/day	\	–	ZZZ
Железо / Iron	мг/сут // mg/day	–	–	\
ДГК / DNA	г/сут // g/day	Z	–	ZZZ
Вода / Water	г/сут // g/day	ZZZ	–	ZZZ
Кадмий / Cadmium	нМ / nmol	ZZ	–	/
Свинец / Lead	мкМ / µmol	–	–	/
Гомоцистеин / Homocysteine	мкМ / µmol	\	–	/
Витамин В12 / Vitamin B12	пМ / pmol	–	–	\
Фолаты / Foliates	нМ / nmol	Z	–	\
Котинин в крови / Blood cotinine	нг/мл // ng/ml	/	–	/
Витамин D3 / Vitamin D3	нг/мл // ng/ml	–	–	ZZ
Бета-каротин / Beta-carotene	мкМ / µmol	\	–	\
Ретинол / Retinol	мкМ / µmol	\	–	ZZZ

Таблица 2 (окончание). Все выявленные статистически достоверные ($p < 0,05$ по тесту Колмогорова–Смирнова) закономерности между уровнями фенола и фталатов в крови/моче и другими показателями состояния пациентов

Table 2 (end). All statistically significant ($p < 0.05$ by the Kolmogorov–Smirnov test) relationships between the levels of phenol and phthalates in the blood/urine and other indicators of the patients' health status

Показатель / Indicator	Значение / Value	Фенол в моче / Urine phenols	Фенол в крови / Blood phenols	Фталаты в моче / Urine phthalates
сАД / sBP	мм рт. ст. / mm Hg	\	–	–
Бактериальный вагиноз / Bacterial vaginosis	1 – да, 2 – нет / 1 – yes, 2 – no	\	–	–
Гемоглобин / Hemoglobin	г/дл // g/dl	\	–	ZZ
Средний объем эритроцитов / Mean corpuscular volume	фл / fl	\	–	/
Ширина распределения эритроцитов / Red cell distribution width	%	–	–	/
С-реактивный белок / C-reactive protein	мг/дл // mg/dl	ZZZ	–	V
Костная щелочная фосфатаза / Bone-specific alkaline phosphatase	мкг/л // µg/l	/	–	ZZ
N-телопептиды коллагена / N-terminal telopeptides of collagen	нМ / nmol	/	–	/
Антитела к вирусу гепатита В / Hepatitis B virus antibodies	1 – да, 2 – нет / 1 – yes, 2 – no	\	\	/
Антитела к герпесвирусу 1 / Herpes simplex antibodies	1 – да, 2 – нет / 1 – yes, 2 – no	\	\	\
Насыщение трансферрина / Transferrin saturation	%	\	–	ZZZ
Прием ВМК / VMS intake	1 – да, 2 – нет / 1 – yes, 2 – no	–	/	–
Креатинин в моче / Urine creatinine	мкМ / µmol	/	–	/
Альбумин в моче / Urine albumin	мг/л // mg/l	/	–	/
Боли в пояснице / Lower back pain	1 – да, 2 – нет / 1 – yes, 2 – no	\	\	\
Боли в голенях / Shin pain	1 – да, 2 – нет / 1 – yes, 2 – no	–	\	–
МПК (ДРА) / BMD (DXA)	г/см ² // g/cm ²	\	–	/
Каротин / Carotene	мкг/сут // µg/l	\	/	\
Кобальт / Cobalt	мг/сут // mg/day	\	–	\
Лютеин / Lutein	мг/сут // mg/day	–	–	\

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЖДА – железодефицитная анемия; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ВМК – витаминно-минеральный комплекс; ДГК – докозагексаеновая кислота; сАД – систолическое артериальное давление; МПК – минеральная плотность кости; ДРА – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Типы взаимодействий, приведенные в трех правых колонках, описаны в таблице 1: «/» – монотонное возрастание, «\» – монотонное убывание, «Λ» – единственный максимум (Λ-образная функция), «V» – единственный минимум (U-образная функция), «Z» – зигзагообразная зависимость, «ZZ» – два зигзага, «ZZZ» – три зигзага.

Note. COPD – chronic obstructive pulmonary disease; IDA – iron-deficiency anemia; T2DM – type 2 diabetes mellitus; VMS – vitamin and mineral supplements; DHA – docosahexaenoic acid; sBP – systolic blood pressure; BMD – bone mineral density; DXA – dual-energy X-ray absorptiometry. The types of interactions given in columns 3, 4, 5 are defined in Table 1: “/” – monotonous increase, “\” – monotonous decrease, “Λ” – the sole maximum (Λ-shaped function), “V” – the sole minimum (U-shaped function), “Z” – zigzag dependence, “ZZ” – dual zigzag, “ZZZ” – triple zigzag.

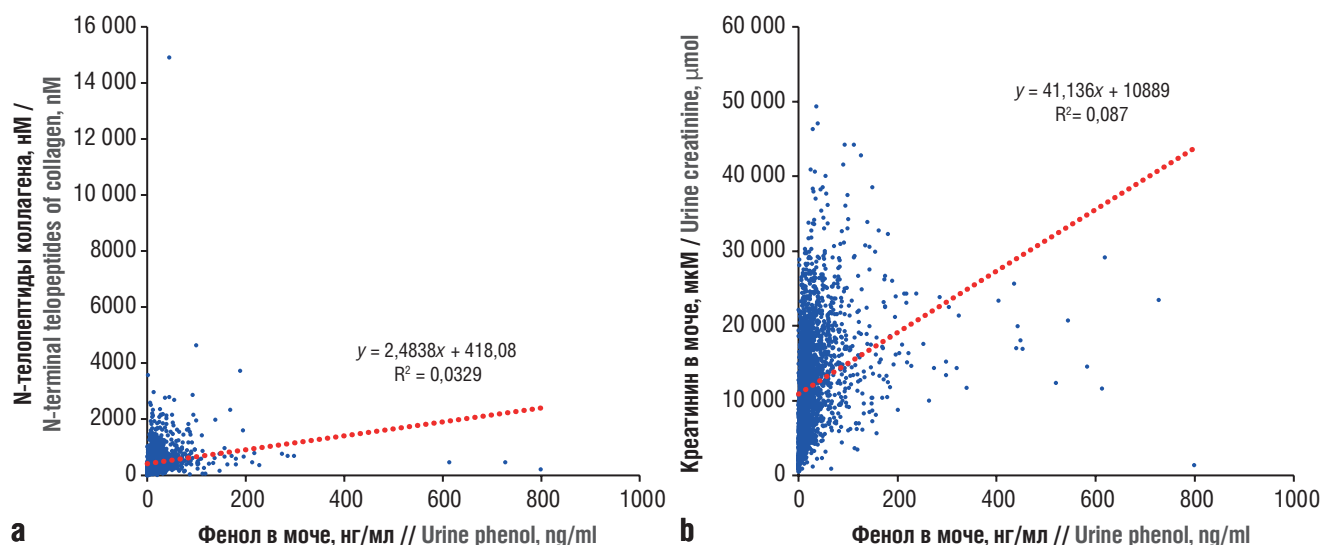


Рисунок 2. Примеры корреляций между уровнями фенола в моче и числовыми показателями: а – N-телопептидов коллагена; б – креатинина в моче

Figure 2. Examples of correlations between urine phenol levels and numerical indicators: а – N-terminal telopeptides of collagen; б – urine creatinine

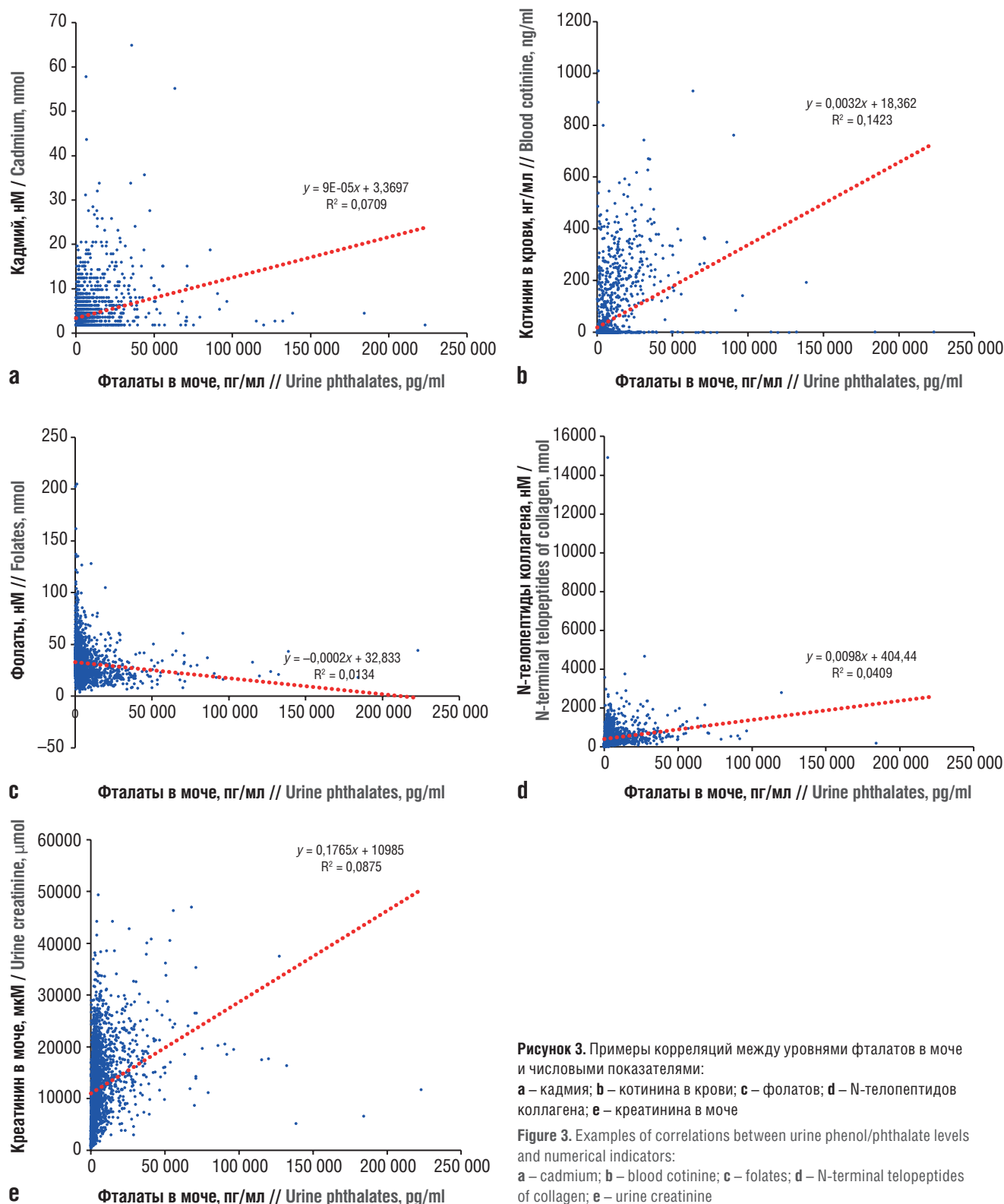


Рисунок 3. Примеры корреляций между уровнями фталатов в моче и числовыми показателями:

а – кадмий; **б** – котинин в крови; **в** – фолатов; **г** – N-телопептидов коллагена; **е** – креатинина в моче

Figure 3. Examples of correlations between urine phenol/phthalate levels and numerical indicators:

а – cadmium; **б** – blood cotinine; **в** – folates; **г** – N-terminal telopeptides of collagen; **е** – urine creatinine

примеры установленных корреляций между уровнями фенола/фталатов в моче и числовыми показателями.

Повышенные уровни фенола и фталатов в моче и крови ассоциированы с рядом хронических патологий и других анамнестических показателей пациентов (табл. 3), включая вредные привычки (курение, алкоголизм).

Отдельные дозозависимые эффекты фталатов в моче наглядно иллюстрируют курение как один из основных их источников (рис. 4): на каждую выкуренную сигарету в день уровни фталатов в моче увеличивались на 3455 пг/мл. В то же

время на падение каждого балла оценки здоровья по 5-балльной шкале приходится повышение уровней фталатов в моче в среднем на 916 пг/мл.

Более высокие уровни фенола в моче были ассоциированы с наличием у пациента курения (в анамнезе), бактериального вагиноза, антител к вирусу гепатита В, болей в пояснице (рис. 5).

Анализ взаимодействий между уровнями фталатов в моче и наличием у пациентов различных анамнестических признаков показал, что более высокие концентрации фталатов ассоциированы с ХОБЛ, приемом алкоголя чаще 1 раза в ме-

Таблица 3. Анамнестические признаки пациентов, уровни фенола и фталатов в моче и крови

Table 3. Patient anamnestic features, phenol and phthalates levels in urine and blood

Показатель / Indicator	Фенол в моче, нг/мл // Urine phenol, ng/ml	Фенол в крови, нг/мл // Blood phenol, ng/ml	Фталаты в моче, нг/мл // Urine phthalates, ng/ml
ХОБЛ (1 – да, 2 – нет) / COPD (1 – yes, 2 – no)	–	–	1: 10860±1375; 2: 7572±1076
Алкоголь 1 раз/мес и более (1 – да, 2 – нет) // Alcohol intake 1 per month or more (1 – yes, 2 – no)	–	–	1: 6908±1133; 2: 4654±902
Курение, раз/нед // Smoking, times/week	–	–	1: 3351±2606; 2: 6614±665; 3: 9047±1156; 4: 11805±960; 5: 18030±1524
Курение в анамнезе (1 – да, 2 – нет) / Smoking history (1 – yes, 2 – no)	1: 20,63±7,35; 2: 17,00±6,05	1: 0,06257±0,02500; 2: 0,03040±0,03000	1: 9327±1288; 2: 3911±905
Приступы астмы в течение года (1 – да, 2 – нет) / Asthma attacks over the year (1 – yes, 2 – no)	–	1: 0,06060±0,02000; 2: 0,04000±0,02000	–
Регулярные головные боли (1 – да, 2 – нет) / Recurrent headaches (1 – yes, 2 – no)	–	–	1: 5488±1012; 2: 4819±1199
Ранг состояния здоровья (5-балльная шкала: 1 – отлично, 2 – очень хорошо, 3 – хорошо, 4 – удовлетворительно, 5 – плохо) / Health status (five point-scale: 1 – excellent, 2 – very good, 3 – good, 4 – fair, 5 – poor)	–	–	1: 4333±634; 2: 4937±1017; 3: 6840±1216; 4: 7402±1145; 5: 7679±1138
СД2 (1 – да, 2 – нет) / T2DM (1 – yes, 2 – no)	–	1: 0,10980±0,04530; 2: 0,05580±0,04380	–
Диабетическая нейропатия (1 – да, 2 – нет) / Diabetic neuropathy (1 – yes, 2 – no)	–	–	1: 7658±1265; 2: 5486±1032
Приливы в течение года (1 – да, 2 – нет) / Hot flashes over the year (1 – yes, 2 – no)	–	1: 0,05678±0,02104; 2: 0,05567±0,02127	–
Прием оральных контрацептивов (1 – да, 2 – нет) / Oral contraceptive intake (1 – yes, 2 – no)	–	–	1: 6149±1007; 2: 5207±1115
Бактериальный вагиноз (1 – да, 2 – нет) / Bacterial vaginosis (1 – yes, 2 – no)	1: 28,75±5; 2: 17,05±8	–	–
Антитела к вирусу гепатита В (1 – да, 2 – нет) / Hepatitis B virus antibodies	1: 31,69±7,9; 2: 25,65±8,2	–	–
Антитела к герпесвирусу 1 (1 – да, 2 – нет) / Herpes simplex antibodies (1 – yes, 2 – no)	–	1: 0,06100±0,03580; 2: 0,04370±0,03175	1: 7650±1230; 2: 5885±1175
Прием ВМК (1 – да, 2 – нет) / VMS intake (1 – yes, 2 – no)	–	1: 0,03000±0,01000; 2: 0,05720±0,02000	–
Боли в пояснице (заболевания позвоночника, остеохондроз поясничного отдела и др.) (1 – да, 2 – нет) / Lower back pain (spinal diseases, lumbar osteochondrosis, etc.) (1 – yes, 2 – no) (1 – yes, 2 – no)	1: 21,29±6,77; 2: 15,57±7,5	1: 0,06580±0,03110; 2: 0,05406±0,03000	1: 7417±1179; 2: 5850±1107
Боли в голенях (1 – да, 2 – нет) / Shin pain (1 – yes, 2 – no)	–	1: 0,06620±0,04137; 2: 0,05000±0,03540	–

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ВМК – витаминно-минеральный комплекс; «–» – достоверных зависимостей не найдено; 1 – «да» (признак, указанный в соответствующей ячейке первого столбца, присутствует у пациента); 2 – «нет» (признак отсутствует).

Note. COPD – chronic obstructive pulmonary disease; T2DM – type 2 diabetes mellitus; VMS – vitamin and mineral supplements; “–” – no reliable dependencies found; 1 – “yes” (the sign indicated in the corresponding cell of the first column is present in the patient); 2 – “no” (the sign is absent).

ся, курением в анамнезе, головными болями, диабетической нейропатией, приемом оральных контрацептивов, антителами к герпесвирусу 1 и болями в пояснице (рис. 6).

Анализ закономерностей, найденных для показателей фенола в крови (рис. 7), продемонстрировал, что более высокая концентрация фенола ассоциирована с курением, бронхиальной астмой, СД2, наличием антител к вирусу герпеса 1 в анамнезе, наличием приливов и болей в пояснице (указывающих,

как правило, на заболевания позвоночника, остеохондроз поясничного отдела и др.) и/или в голенях. В то же время при приеме ВМК отмечены более низкие уровни фенола в крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Для здоровья человека огромное значение имеет экология питания, использование экологически чистых косметических

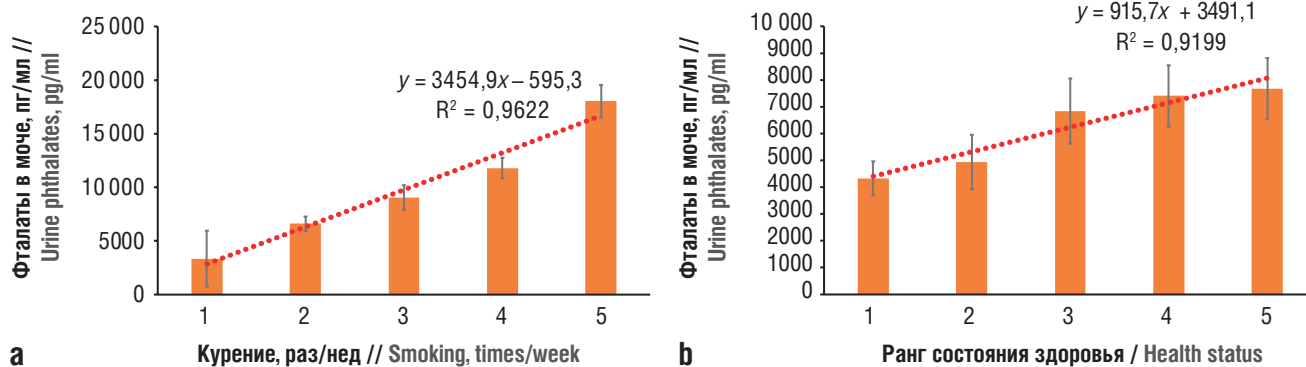


Рисунок 4. Примеры дозозависимых эффектов фталатов в моче:

а – частота курения и уровни фталатов; **б** – уровни фталатов и ранг оценки пациентом состояния здоровья (1 – отлично, 2 – очень хорошо, 3 – хорошо, 4 – удовлетворительно, 5 – плохо)

Figure 4. Examples of dose-dependent effects of phthalates in urine:

a – smoking frequency and phthalate levels; **b** – phthalates levels and patient's health status (1 – excellent, 2 – very good, 3 – good, 4 – fair, 5 – poor)

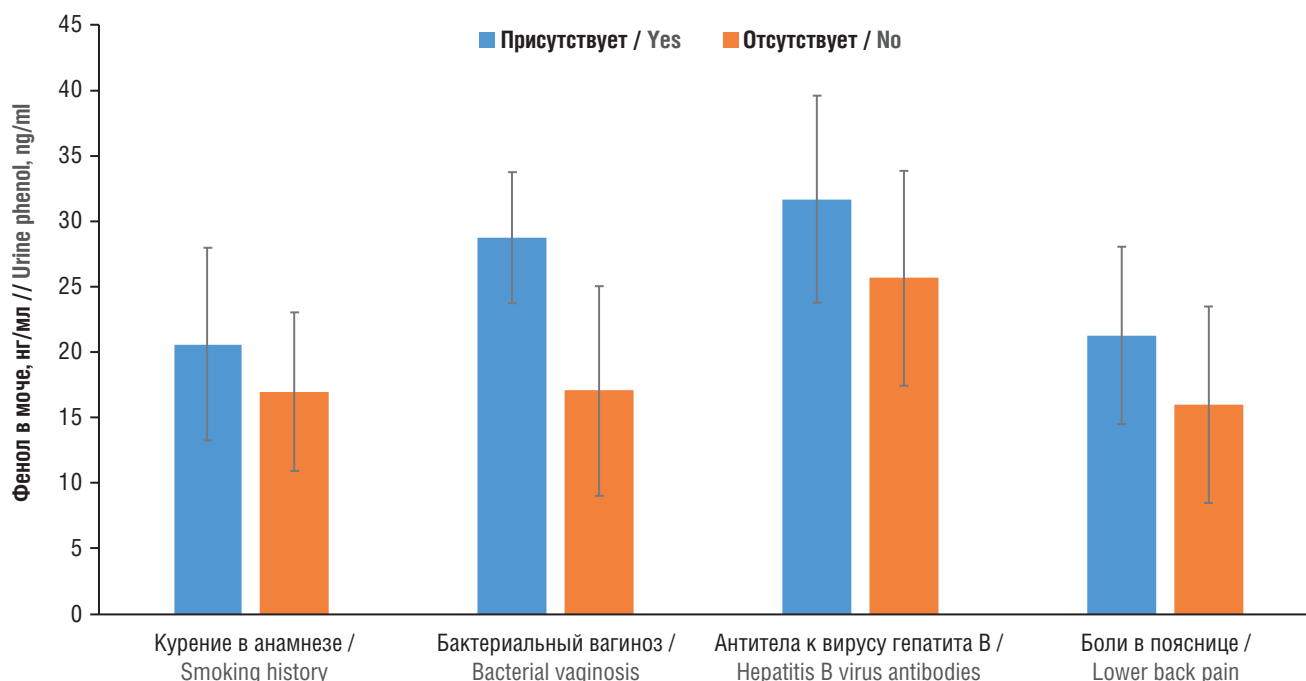


Рисунок 5. Наличие у пациентов различных анамнестических признаков и уровни фенола в моче

Figure 5. Presence of various anamnestic features in patients and the urine phenol levels

средств, прием фармакологических и нутрицевтических препаратов, которые не содержат фенола и других примесей, негативно влияющих на состояние организма. К сожалению, люди не всегда уделяют должное внимание этим факторам.

В питании большинства людей присутствуют, например, мясные продукты с большим сроком годности (отдельные сорта колбас, сосисок, ветчины, консервов), которые зачастую содержат фенол в качестве консерванта. Курение табака связано с термическим разложением органических веществ, приводящим к образованию фенола, фталатов, антраценов и других ароматических молекул-токсикантов. Некоторые лекарственные препараты содержат фенол и/или парабены в качестве стабилизаторов. Неблагоприятная экологическая обстановка может приводить к загрязнению воздуха и воды производными фенолов и фталатами, то же относится и к определенным профессиям (например, связанным с химическим или нефтехими-

ческим производством). Все эти факторы приводят к тому, что экзогенные, ксенобиотические фенолы и фталаты поступают в организм, всасываются в кровь и перед тем, как быть выведенными с мочой, наносят ущерб организму человека.

В настоящей работе представлены результаты анализа данных о 2746 пациентах, у которых были измерены уровни фенола и фталатов в сыворотке крови и/или в моче. Применение современных методов анализа данных (тополого-метрический подход) позволило выявить многочисленные статистически достоверные ассоциации между содержанием фенола и наличием у пациента тех или иных патологических состояний.

Особо следует отметить неблагоприятные ассоциации между уровнями фенола/фталатов с деструкцией соединительной ткани и коллагена, а также с дисфункцией выводящих систем – печени и почек. Более высокая нагрузка организма фенолом и фталатами существенно ускоряет старение тканей челове-

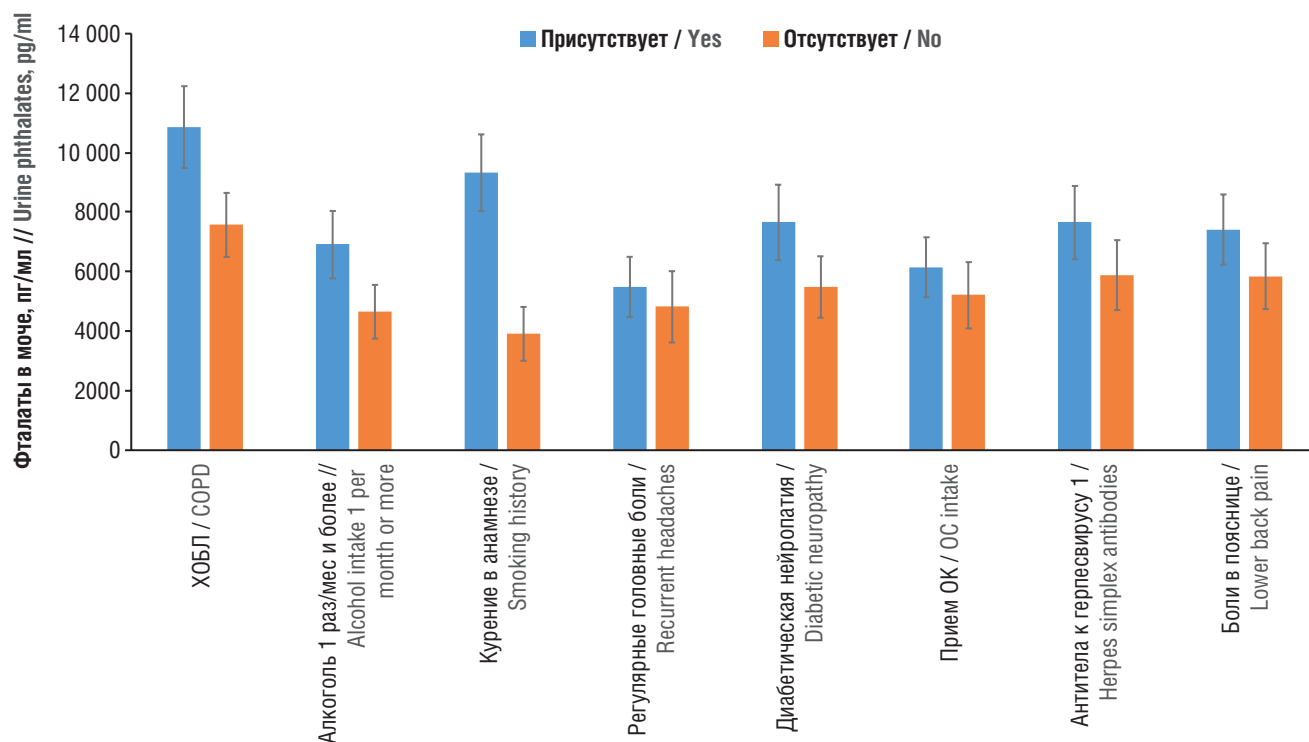


Рисунок 6. Наличие у пациентов различных анамнестических признаков и уровни фталатов в моче.

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОК – оральные контрацептивы

Figure 6. Presence of different anamnestic features and urine phthalate levels in patients.

COPD – chronic obstructive pulmonary disease; OC – oral contraceptives

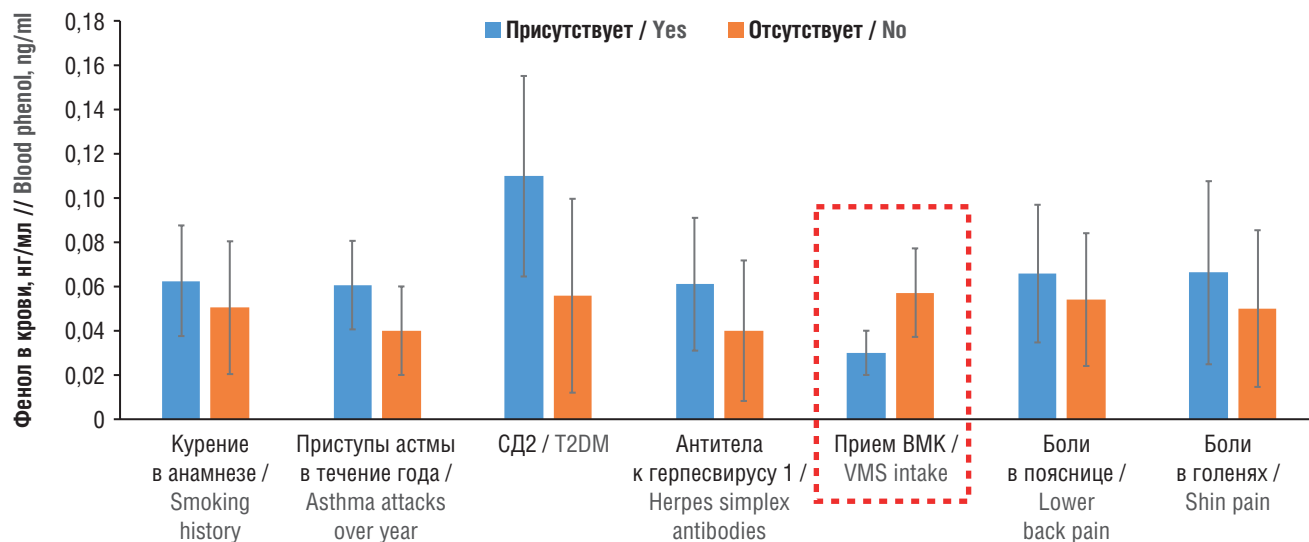


Рисунок 7. Наличие у пациентов различных анамнестических признаков и уровни фенола в крови.

СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ВМК – витаминно-минеральный комплекс

Figure 7. Presence of various anamnestic features and blood phenol levels in patients.

T2DM – type 2 diabetes mellitus; VMS – vitamin and mineral supplement

ка, снижает качество жизни и, по всей видимости, вызывает полиоргannую патологию (сопровождающуюся, в частности, дисфункцией выводящих систем и разрушением коллагена соединительной ткани кожи, связок и хрящей).

Повышенные концентрации фенола и фталатов в моче и сы-воротке крови ассоциированы с рядом хронических социально

значимых патологий (СД2, ХОБЛ, болевой синдром, нарушение гомеостаза хряща, сухожилий и кости) и с более низким потреблением витаминов и микроэлементов, в т.ч. в составе ВМК. Таким образом, прием ВМК может служить важным способом микронутриентной поддержки детоксикационных систем организма.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 20.05.2025 В доработанном виде: 26.06.2025 Принята к печати: 07.07.2025 Опубликована онлайн: 10.07.2025	Received: 20.05.2025 Revision received: 26.06.2025 Accepted: 07.07.2025 Published online: 10.07.2025
Вклад авторов	Authors' contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки	The authors declare no funding
Этические аспекты	Ethics declarations
Неприменимо	Not applicable
Раскрытие данных	Data sharing
Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию	Raw data could be provided upon reasonable request to the corresponding author
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
© 2025 Авторы; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2025 The Authors. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article under CC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Жуйкова Т.В., Безель В.С. Экологическая токсикология. М.: Юрайт; 2025: 362 с.
Zhuykova T.V., Bezel V.S. Ecological toxicology. Moscow: Yurayt; 2025: 362 pp.
- Торшин И.Ю., Громова О.А. Проблемы использования фенола (гидроксibenзола) и парабеов в качестве стабилизаторов фармацевтических средств: анализ с применением методов машинного обучения. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2025; 18 (1): 125–39. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.263>.
Torshin I.Yu., Gromova O.A. Problems of using phenol (hydroxybenzene) and parabens as pharmaceutical stabilizers: analysis using machine learning methods. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2025; 18 (1): 125–39 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.263>.
- Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013; 6: 115–29.
Gromova O.A., Torshin I.Yu., Rudakov K.V., et al. Magnesium deficiency – a significant risk factor for comorbidity: results of large-scale screening of magnesium status in Russian regions. *Farmateka*. 2013; 6: 115–29 (in Russ.).
- Громова О.А., Лиманова О.А., Гоголева И.В. и др. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных. *Эффективная фармакотерапия*. 2014; 23: 10–23.
Gromova O.A., Limanova O.A., Gogoleva I.V., et al. Interrelation between magnesium status and risk of somatic diseases in women aged 18–45 years old in Russia: the method of database mining. *Effective Pharmacotherapy*. 2014; 23: 10–23 (in Russ.).
- Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; 13 (2): 5–15.
Limanova O.A., Torshin I.Yu., Sardaryan I.S., et al. Micronutrient availability and women's health: an intelligent analysis of clinical and epidemiological data. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2014; 13 (2): 5–15 (in Russ.).
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К. 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: 156–68. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.156-168>.
Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tetruashvili N.K., et al. Metric analysis of comorbidity ratios between miscarriage, endometriosis, menstrual disorders, and micronutrient provision in screening reproductive-aged women. *Obstetrics and Gynecology*. 2019; 5: 156–68 (in Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.156-168>.
- Торшин И.Ю., Лиля А.М., Загородний Н.В. и др. Разработка верифицированной шкалы риска остеоартрита на основе кросс-секционного исследования клинико-анамнестических параметров и фармакологического анамнеза пациентов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (1): 70–9. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.158>.
Torshin I.Yu., Lila A.M., Zagorodny N.V., et al. Development of a verified osteoarthritis risk scale based on a cross-sectional study of clinical and anamnestic parameters and pharmacological anamnesis of patients. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023; 16 (1): 70–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.158>.

8. Торшин И.Ю., Тапильская Н.И., Тетруашвили Н.К. и др. Разработка и апробация верифицированной балльной шкалы для оценки обеспеченности женщин репродуктивного возраста омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами. *Гинекология*. 2021; 23 (6): 563–70. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.6.201249>.
Torshin I.Y., Tapiiskaya N.I., Tetruashvili N.K., et al. Development and testing of a verified scale for assessment of insufficiency of omega-3 polyunsaturated fatty acids in women of reproductive age. *Gynecology*. 2021; 23 (6): 563–70 (in Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.6.201249>.
9. Громова О.А., Егорова Е.Ю., Торшин И.Ю., Юдина Н.В. Верифицированная комплексная шкала «Калий: плазма, эритроциты, моча» (КПЭМ) для неинвазивной оценки состояния гомеостаза калия у пациентов. *Терапия*. 2017; 3 (6): 18–28.
Gromova O.A., Egorova E.Ju., Torshin I.Ju., Yudina N.V. Verified complex scale “Potassium: plasma, erythrocytes, urine” (CPEM) for non-invasive assessment of the state of potassium homeostasis in patients. *Therapy*. 2017; 3 (6): 18–28 (in Russ.).
10. Торшин И.Ю. О задачах оптимизации, возникающих при применении топологического анализа данных к поиску алгоритмов прогнозирования с фиксированными корректорами. *Информатика и ее применения*. 2023; 17 (2): 2–10. <https://doi.org/10.14357/19922264230201>.
Torshin I.Yu. On optimization problems arising from the application of topological data analysis to the search for forecasting algorithms with fixed correctors. *Informatics and Applications*. 2023; 17 (2): 2–10 (in Russ.). <https://doi.org/10.14357/19922264230201>.
11. Torshin I.Y. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognit Image Anal*. 2010; 20: 386–95. <https://doi.org/10.1134/S1054661810030156>.
12. Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Вопросы разрешимости задачи распознавания вторичной структуры белка. *Информатика и ее применения*. 2010; 4 (2): 25–35.
Rudakov K.V., Torshin I.Yu. Solvability problems in the protein secondary structure recognition. *Informatics and Applications*. 2010; 4 (2): 25–35 (in Russ.).
13. Торшин И.Ю. О формировании множеств прецедентов на основе таблиц разнородных признаков описаний методами топологической теории анализа данных. *Информатика и ее применения*. 2023; 17 (3): 2–7. <https://doi.org/10.14357/19922264230301>.
Torshin I.Yu. On the formation of sets of precedents based on tables of heterogeneous feature descriptions by methods of topological theory of data analysis. *Informatics and Applications*. 2023; 17 (3): 2–7. <https://doi.org/10.14357/19922264230301>.
14. Bingham C.O. 3rd, Buckland-Wright J.C., Garner P., et al. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. *Arthritis Rheum*. 2006; 54 (11): 3494–507. <https://doi.org/10.1002/art.22160>.
15. Cheon E., Yang Y.S., Jo S., et al. Smoking-attributable Mortality in Korea, 2020: a meta-analysis of 4 databases. *J Prev Med Public Health*. 2024; 57 (4): 327–38. <https://doi.org/10.3961/jpmph.23.471>.

Сведения об авторах / About the authors

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н. / Ivan Yu. Torshin, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. WoS ResearcherID: C-7683-2018. Scopus Author ID: 7003300274. eLibrary SPIN-code: 1375-1114.

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф. / Olga A. Gromova, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. WoS ResearcherID: J-4946-2017. Scopus Author ID: 7003589812. eLibrary SPIN-code: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Богачева Татьяна Евгеньевна, к.м.н., доцент / Tatiana E. Bogacheva, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-4886>. WoS ResearcherID: F-6787-2019. Scopus Author ID: 57188826213. eLibrary SPIN-code: 8970-6270.

Громов Андрей Николаевич / Andrey N. Gromov – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-191X>. Scopus Author ID: 7102053964. eLibrary SPIN-code: 8034-7910.