

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МЕТЕЛЕВА ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА

РЕЗЕРВЫ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ПРЕКОНЦЕПЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ
В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

3.1.4. – Акушерство и гинекология
(медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
профессор, д-р мед. наук
Олина Анна Александровна

Пермь - 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Дефицит макронутриентов как фактор риска развития заболеваний репродуктивной системы	13
1.2. Дефицит микронутриентов как фактор риска развития заболеваний репродуктивной системы	15
1.2.1. Витамины	16
1.2.2. Минералы.....	21
1.3. Образ жизни как фактор риска развития заболеваний репродуктивной системы	31
1.3.1. Физическая активность.....	32
1.3.2. Курение	33
1.3.3. Алкоголь.....	34
1.4. Репродуктивное здоровье женщин раннего репродуктивного возраста.....	35
1.5. Овариальный резерв	37
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Методология и дизайн исследования.....	42
2.2. Клинико-anamнестическая характеристика пациенток I этапа исследования	49
2.3. Методы исследования.....	56
2.3.1. Оценка образа жизни	56
2.3.1.1. Оценка фактического питания.....	56
2.3.2. Лабораторные методы	57
2.3.3. Инструментальные методы	58
2.3.4. Статистические методы.....	62
Глава 3. НУТРИЕНТНАЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ОРГАНИЗМА.....	64
3.1. Анализ фактического питания и обеспеченность макро- и микронутриентами	64
3.2. Анализ взаимосвязи фактического питания с особенностями образа жизни, гинекологическими и соматическими заболеваниями.....	68

3.2.1. Оценка взаимосвязи рациона питания и избыточной массы тела / ожирения	68
3.2.2. Оценка взаимосвязи рациона питания и гинекологических заболеваний	72
3.2.3. Оценка особенностей рациона питания у курящих девушек	77
3.2.4. Оценка особенностей рациона питания в зависимости от сезона года.....	79
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ОЦЕНКИ ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ, ОБРАЗА ЖИЗНИ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ДАННЫМИ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	82
4.1. Витамин D.....	82
4.2. Кальций	85
4.3. Магний	86
4.4. Цинк.....	89
4.5. Железо	92
4.6. Оценка соматического и гинекологического статуса по результатам лабораторных и инструментальных исследований	95
ГЛАВА 5. РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН РАННЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА	101
5.1. Оценка репродуктивного поведения девушек	101
5.2. Образ жизни женщин раннего репродуктивного возраста.....	104
5.3. Оценка овариального резерва	107
5.4. Оценка факторов риска осложненного течения беременности и родов	111
5.5. Разработка и оценка эффективности программы наблюдения женщин раннего репродуктивного возраста	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	121
ВЫВОДЫ	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	133
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Задача сбережения народа Российской Федерации (РФ) названа высшим национальным приоритетом в Послании Президента Федеральному Собранию РФ (2021). Несмотря усилия государства по улучшению демографической ситуации в стране, на наличие Концепции демографической политики (Указ Президента РФ от 09.10.2007 № 1351) и федерального проекта «Демография», до настоящего времени не удается стабилизировать ситуацию со снижением рождаемости. В этих условиях исследования, направленные на повышение эффективности мероприятий по профилактике рисков репродуктивных нарушений, изменение репродуктивного поведения и установок, формирование здоровьесберегающей среды являются актуальными.

Один из основных факторов, влияющих на динамику рождаемости - численность женского населения, в особенности уменьшение числа женщин раннего репродуктивного возраста, составляющих репродуктивный потенциал (за одиннадцать лет, с 2011 по 2022 г., число женщин в возрасте 20–34 лет сократилась на 3,8 млн. человек). Дополнительные факторы, отягощающие ситуацию - изменение репродуктивных установок (отказ о рождения детей, тенденция к малодетности, изменение традиционных взглядов на брак и семью), отсутствие культуры планирования беременности и ответственного родительства (Всемирная организация здравоохранения, 2020). Создание системы прегравидарной подготовки без временных ограничений, работа по изменению образа жизни, выявлению факторов риска репродуктивных потерь и осложненного течения гестации на этапе прекоцепции со всеми женщинами репродуктивного возраста должны стать одной из составляющих государственной стратегии по сохранению репродуктивного здоровья нации.

Исследования, проведенные во многих регионах РФ, показывают недостаточность потребления витаминов и минералов у большей части населения

страны [41; 45; 57; 78; 88]. Технический прогресс, демонстрирующий свое стремительное развитие во всех областях жизни и деятельности человека в начале XXI в., привел к значительному снижению физической активности человечества, около 40–60 % молодых людей недостаточно физически активны [28; 148]. Изучение физической активности во взаимосвязи с нутриентным статусом, а также с показателями репродуктивного здоровья (заболевания репродуктивной сферы и эндокринной системы, овариальный резерв) могут стать основой для сохранения здоровья женщин и ключевым этапом преконцепционной подготовки, а также этапом профилактики репродуктивных потерь, превентивных мероприятий для сохранения здоровья будущих поколений.

Наше внимание привлекло изучение факторов риска репродуктивных потерь (невынашивание беременности, преждевременные роды) и осложненного течения беременности (преэклампсия, сердечно-сосудистые заболевания), их распространенности у молодых женщин как маркера репродуктивного потенциала.

Учитывая вышеизложенное, особую актуальность приобретает изучение и научное обоснование различных аспектов преконцепционной подготовки женщин с учетом современных особенностей образа жизни, а также возможности нивелирования факторов риска акушерских осложнений, в том числе связанных с вопросами материнской и младенческой смертности.

Цель исследования – улучшить качество преконцепционной подготовки женщин раннего репродуктивного возраста, находящихся в периоде репродуктивного выбора.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать образ жизни современных женщин раннего репродуктивного возраста.
2. Сравнить данные о дефиците/профиците витамина D и минералов (кальция, магния, цинка, железа), полученных в результате оценки рациона питания, и их уровня в сыворотке крови.

3. Исследовать влияние алиментарного дефицита/профицита нутриентов и сывороточного уровня витамина D, кальция, магния, цинка, железа на реализацию гинекологических заболеваний.

4. Сформировать перечень факторов риска снижения овариального резерва и дать характеристику овариального резерва как основного маркера фертильности/репродуктивного потенциала женского населения.

5. Изучить наличие управляемых и неуправляемых факторов риска акушерских осложнений (преэклампсия, преждевременные роды, невынашивание беременности) у женщин раннего репродуктивного возраста.

6. Оценить репродуктивные установки на основании анкетирования студентов вузов и ссузов.

7. Провести клиническую апробацию и оценить эффективность программы персонифицированной прекоцепционной подготовки женщин раннего репродуктивного возраста.

Научная новизна. В результате проведенного исследования впервые в группе женщин 18-25 лет:

- осуществлена оценка фактического питания с применением программного комплекса «Индивидуальная диета» Версия My body 3.0 и сравнительный анализ полученных данных с нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах;
- представлены новые сведения о распространенности дефицита/профицита нутриентов;
- исследовано влияние сезонности на рацион питания женщин раннего репродуктивного возраста в Пермском крае;
- оценены факторы риска инсульта в зависимости от наличия алиментарного дефицита калия;
- изучена связь рациона питания, а также сывороточного уровня витамина D, кальция, магния, цинка, железа с наличием гинекологических заболеваний

(нарушения менструального цикла, предменструальным синдромом, дисменореей);

- установлена распространенность железодефицитных состояний/заболеваний, а также причинно-следственные отношения с наличием гинекологических заболеваний (предменструальным синдромом, нарушениями менструального цикла, дисменореей), выполнен анализ зависимости латентного дефицита железа от курения, сезона года;

- представлена комплексная характеристика образа жизни женщин раннего репродуктивного возраста как основы для выявления индивидуальных управляемых, наиболее значимых факторов риска снижения репродуктивного здоровья, овариального резерва и развития гестационных осложнений (преэклампсия, преждевременные роды, невынашивание беременности) в период репродуктивного выбора;

- разработана персонифицированная программа наблюдения женщин раннего репродуктивного возраста.

Теоретическая и практическая значимость работы. Представлены актуальные характеристики образа жизни женщин фертильного возраста. На современном уровне с использованием программного комплекса проанализирован рацион питания, полученные результаты о дефиците/профиците витаминов, микро- и макроэлементов расширяют наши представления о питании как факторе риска гинекологических заболеваний, метаболических нарушений. Описаны региональные особенности влияния сезонности на фактическое питание и акцентирована информация об изменении нутриентного статуса при негативном репродуктивном поведении (курении, потреблении алкоголя). Научно обоснована перспективность использования гигиенической оценки энергетической ценности и нутриентной адекватности рациона питания, физической активности как основы для индивидуальной программы модификации образа жизни в репродуктивном периоде с целью

профилактики акушерских осложнений, репродуктивных потерь и реализации возможностей фетального программирования.

Результативно использован набор современных высокоинформативных методов исследования для обоснования целесообразности практического применения лабораторных тестов, позволяющих определить уровень витаминов и минералов в сыворотке крови.

Обобщен уникальный опыт практического применения оценки овариального резерва как основного маркера фертильности/репродуктивного потенциала и предложен перечень факторов риска снижения овариального резерва.

Практическому здравоохранению предложена персонафицированная программа наблюдения женщин раннего репродуктивного возраста, показавшая снижение частоты гинекологических заболеваний (ПМС – $p < 0,05$; НМЦ – $p < 0,05$), компенсацию дефицитов минералов (железа – $p < 0,05$; магния – $p < 0,05$; цинка – в 100 % случаев), восполнение дефицита 25(OH)D ($p < 0,05$), а также уменьшение числа пациенток, имеющих факторы риска акушерских осложнений ($p < 0,05$).

Методология и методы исследования. Проведено клиническое, наблюдательное, смешанной методологии (количественные + качественные методы), выборочное, неконтролируемое, динамическое, проспективное, полномасштабное исследование, основанное на первичной информации, включающее 181 женщину в возрасте 18–25 лет, а также анкетирование студенток вуза ($n = 447$) и учащихся ссузов ($n = 595$) с целью оценки репродуктивного поведения.

Критерии включения в исследование:

- возраст 18–25 лет;
- проживание на территории Перми и Пермского края не менее 2 лет;
- согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- беременность на момент проведения I этапа и в анамнезе;

- приверженность к ограничительному типу питания (религиозный пост, диета, вегетарианство и т.д.);
- отказ пациента от участия в исследовании;
- умственная неполноценность или любые другие нарушения здоровья, которые могут помешать участнице завершить исследование;
- языковой барьер, затрудняющий работу врача-исследователя с пациенткой в рамках проводимого исследования;
- участие в любых клинических исследованиях в течение трех месяцев с начала исследования;
- прием препаратов исследуемых витаминов и минералов;
- применение гормональной контрацепции (ГК).

Критерии исключения из исследования:

- наступление беременности в период проведения I этапа.

Методы исследования

1. Анализ образа жизни: оценивали уровень физической активности (ФА), факторы риска дефицита магния (Mg), снижения овариального резерва (ОР), акушерских осложнений, развития инсульта.

2. Оценка фактического питания

3. Клинико-лабораторный: акушерско-гинекологическое обследование, определение в сыворотке крови уровня цинка (Zn) и Mg, 25(OH)D, тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), антимюллерова гормона (АМГ), глюкозы, мочевой кислоты сыворотки, липидного профиля, оценка обмена железа (Fe).

4. Инструментальный: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и щитовидной железы (ЩЖ).

5. Статистический.

Положения, выносимые на защиту

1. Образ жизни современных женщин в возрасте 18–25 лет характеризуется высокой процентной долей курения, периодического потребления алкоголя,

низкой и очень низкой физической активностью, высококалорийным питанием. Отрицательное влияние очень низкой физической активности на репродуктивный потенциал отражает статистически значимо более низкий уровень овариального резерва. Рацион питания отличается несбалансированностью, что реализуется в повышении индекса массы тела и имеет статистически значимую связь с развитием ряда гинекологических заболеваний.

2. Определение сывороточного уровня витамина D, цинка, кальция, железа целесообразно включать в программу прекоцепционной подготовки у женщин с выявленным алиментарным дефицитом данных элементов, пациенток с нарушением жирового обмена и гинекологическими заболеваниями, в то время как изолированное определение сывороточного магния следует признать нецелесообразным.

3. Репродуктивный выбор современных женщин свидетельствует об отсутствии достаточных резервов на повышение рождаемости, что сочетается с негативными тенденциями в репродуктивном поведении, высокой долей репродуктивных установок на прерывание незапланированной беременности, широким распространением факторов риска снижения овариального резерва и акушерских осложнений.

4. Разработанная программа позволяет сформировать среди женщин раннего репродуктивного возраста группу высокого риска снижения овариального резерва и развития акушерских осложнений на этапе прекоцепционной подготовки, обосновать необходимость углубленного обследования и оздоровления.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность данного диссертационного исследования достигнута за счет большого объема выборки – общее количество обследованных девушек составило 181 человек, опрошенных – 1042 человек. Суммарное количество оцененных параметров составило 3801 значение, обработано 1042 анкеты.

Материалы диссертации доложены на следующих конгрессах и мероприятиях: XIV Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2020); V Общероссийский научно-практический онлайн-семинар «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения» (Новосибирск, 2020); VII Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2021); научно-практическая конференция, посвященная 10-летию со дня образования СЗГМУ им. И.И. Мечникова «Профилактическая и клиническая медицина 2021» (Санкт-Петербург, 2021); III Общероссийская научно-практическая конференция для акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (Санкт-Петербург, 2021); научно-практическая конференция акушеров-гинекологов «Здоровье женщины – возможность современной медицины» (Тюмень, 2021); I Конгресс «Reproduktiv texnologiyalar - yangi hayotga yo`l» (республика Узбекистан, 2023); 45-я Межрегиональная научно-практическая конференция «Здоровье женщины – здоровье нации» (Пермь, 2023); XVII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2023).

Результаты исследования внедрены в работу медицинских организаций Пермского края (ГБУЗ ПК «Краснокамская городская больница», ГБУЗ ПК ГКБ им. М.А. Тверье, ГБУЗ ПК «Городская клиническая поликлиника №2, ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница им. С.Н. Гринберга»), в деятельность консультативно-диагностической поликлиники клинического многопрофильного медицинского центра и учебно-методический процесс кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, г. Пермь.

Диссертант принимал непосредственное участие в разработке методологии и дизайна исследования, осуществлял отбор пациенток, оформлял протоколы информированного добровольного согласия на участие в исследовании, проводил оценку фактического питания, консультировал

пациенток, проводил анализ лабораторных исследований, лично осуществлял инструментальные исследования, проводил статистическую обработку полученных данных. Автором лично разработана анкета оценки РЗ, а также проведено анкетирование пациенток. Диссертант лично участвовал в подготовке научных статей и учебных пособий по теме диссертации. Полученные результаты научной работы доложены автором на российских и международных конгрессах.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России; 3 учебных пособия.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В XXI в. в условиях продолжающегося снижения численности населения и ухудшения показателей здоровья населения проблема охраны репродуктивного здоровья (РЗ) женщин встает очень остро. Кроме того, наблюдается изменение структуры женского населения – рост числа женщин старшего репродуктивного возраста, уменьшение числа девочек (0–14 лет) и подростков (15–17 лет), средний возраст первородящих матерей увеличился и составляет 29–30 лет, первые признаки угасания репродуктивной функции могут наблюдаться уже в возрасте 27–28 лет [27; 30].

Изучение факторов, оказывающих влияние на функционирование репродуктивной системы, позволяет прогнозировать возможные нарушения и своевременно предупреждать их развитие.

1.1. Дефицит макроэлементов как фактор риска развития заболеваний репродуктивной системы

Несбалансированность рациона питания может приводить к формированию дефицита/профицита нутриентов и, как следствие, к изменению массы тела, замедлению обмена веществ, ухудшению качества жизни (снижению физической и умственной работоспособности, усталости, раздражительности). По данным литературы, в РФ у каждой третьей (32,8 %) студентки в возрасте 18–22 лет наблюдается отрицательный энергетический баланс рациона [88; 90; 115].

Несбалансированное потребление макроэлементов связано с риском развития соматических заболеваний [47; 100]. Согласно данным литературы, недостаточное поступление белков характерно для 10 % студентов [90; 115]. Информация о содержании жиров в пище неоднозначна. Ряд ученых приходит к выводу, что дефицит жиров определяется у 13 % девушек [88; 90;]. Прочие свидетельствуют об избыточном содержании жира в рационе [2; 177]. Уменьшение содержания жира в пище на 10 % может привести к снижению массы тела на 4–5

кг у людей с индексом массы тела (ИМТ) $> 30,0$ кг/м². Одной из причин ожирения считается отказ от животного жира, приводящего к дефициту вкусовых ощущений и, как следствие, увеличению потребления сахара [47]. У большинства девушек среднесуточное содержание углеводов в рационе находится в пределах нормативных значений [2; 115], лишь у 6,6 % наблюдается избыток [90], и не отмечается статистически значимых различий потребления углеводов пациентками с различным ИМТ [47]. Понимание оптимальной дозы, типа и источника клетчатки, необходимых как для лечения, так и для профилактики желудочно-кишечных расстройств, которые, в конечном итоге, приведут к нарушению всасывания макро- и микронутриентов из пищи является изучаемым вопросом [6; 151]. Потребление студентками клетчатки снижено в 2 и более раз в 41,9 % случаев [57; 90].

В свете прегравидарной подготовки, в частности, профилактики акушерских осложнений, ученые сообщают, что высокое содержание белка и фруктов снижает риск развития ПР, в то время как избыточное потребление жира или сахара ассоциируется с ПР. Также выявлена связь между высоким содержанием жира и увеличением веса у потомства [61]. Следует помнить, что наибольшую опасность в развитии ожирения, СД, а также акушерских осложнений (гестационный СД (ГСД), преэклампсия (ПЭ), преждевременные роды (ПР)) несут не просто углеводы, а содержание простого добавленного сахара в пище [12; 137]. В литературе встречаются данные, что уровень добавленного сахара превышает норму у каждой второй (53 %) студентки [90].

Изучение связи дисменореи с особенностями питания в большинстве своем опирается на оценку пищевого поведения (пропуск завтрака, увлечение диетами и т.д.) [212]. Открытым является вопрос взаимосвязи дисменореи и уровня потребления отдельных нутриентов. Так, повышение риска развития дисменореи показано в исследовании A.A. Muluneh et al. (2018) при высоком содержании добавленного сахара в пище [229], в работах прочих авторов – в случае избыточного потребления жиров [212; 231]. Однако, по мнению I. Monday et al.

(2019), подобной взаимосвязи нет [230]. Указаний на оценку наличия и выраженности дисменореи в зависимости от калорийности пищи, а также содержания углеводов в доступной литературе не найдено.

Неоднозначными являются и результаты работ, посвященных питанию и риску развития предменструального синдрома (ПМС). Крупное проспективное когортное исследование, проведенное S.C. Noughton et al. (2019) более чем на 2000 женщинах, не показало статистически значимой связи между потреблением белка и риском развития ПМС [233]. Ряд авторов [4; 121; 228] демонстрирует наличие связи между потреблением жиров и ПМС, прочие [192] ее опровергают. Потребление клетчатки и углеводов не связано с риском развития ПМС [135]. Анализа содержания макронутриентов в пище у пациенток с нарушениями менструального цикла (НМЦ) в доступной литературе не найдено.

Данные литературы, посвященные проблеме содержания нутриентов в различные сезоны года, немногочисленны: в зимний период повышается калорийность [252], в осенний – содержание белков, жиров и углеводов в рационах питания девушек может снижаться на 20–26 %, в весеннее время снижение более существенно – на 30–35 % [8].

1.2. Дефицит микронутриентов как фактор риска развития заболеваний репродуктивной системы

Дефициты микронутриентов могут нанести серьезный вред не только соматическому, но и РЗ женщины, а также оказать неблагоприятное влияние на течение и исход беременности, здоровье новорожденного. К элементам, оказывающим наибольшее влияние на функционирование репродуктивной системы, относят Mg, кальций (Ca), Zn, Fe, селен (Se) [19; 76].

Потребность в витаминах и минералах во время гестации увеличивается, а гиповитаминозы встречаются у 70–80 % беременных. Установлена прямая взаимосвязь пищевых дефицитов с такими осложнениями течения беременности, как тяжелый токсикоз (витамины B₁, B₆), ПЭ (витамин С, Са), невынашивание и

недонашивание беременности (калорийность, белок, витамины D и C, Ca, Zn), слабость родовой деятельности (Mg), внутриутробная гипоксия и гипотрофия плода (калорийность, белок, витамин B₆, Zn), врожденные пороки развития плода (калорийность, белок, витамины A и B₂, Zn), уменьшение продолжительности лактации и качества грудного молока (калорийность, белок), заболевания новорожденного в постнатальном периоде (калорийность, белок, жирные кислоты, витамины B₁, B₆, D, йод (I), Ca, Mg, натрий (Na), Se) [15; 19; 22; 25; 29; 35; 37; 54; 60; 75; 84; 99; 120-121; 142; 225; 292].

1.2.1. Витамины

Основная часть мировых исследований, посвященных изучению витамина A, проводилась на детях и беременных женщинах. В.М. Коденцова (2018) показала, что недостаток витамина A имеет место у 22–70,6 % взрослых РФ, однако исследование проводилось без учета гендерных и возрастных особенностей [86; 155]. Н.А. Бекетова (2015) отмечает, что алиментарный дефицит витамина A характерен для 47 % студентов [57]. Предполагается, что дефицит витамина A может влиять на развитие ожирения, а ожирение, в свою очередь, приводит к дефициту витамина A [132; 288]. По сравнению с некурящими, у курильщиков выявляется более низкое потребление витаминов A, C, E, рибофлавина, пиридоксина, энергии, добавленного сахара, Ca, K, Fe, Mg, фосфора (P) [232; 259]. Витамин A необходим для развития легочной ткани плода. При его дефиците повышается развития риск гипотрофии плода, а также анемии и инфекционных заболеваний у беременной [54].

Среднее потребление тиамин (витамина B₁) в мире варьируется в пределах 1,1–2,3 мг/сут, в РФ – 1,3–1,5 мг/сут, в США – до 6,7 мг/сут; у студенток наблюдается снижение содержания тиамин в пище до 10 % суточной нормы [90; 155]. Исследования содержания тиамин в пище в различные сезоны года немногочисленны. Так, на африканском континенте в летне-осенний период дефицит тиамин встречается чаще, чем в зимне-весенний ($p < 0,001$) [283].

Дефицит тиамина в сочетании с дефицитом Mg может привести к прогрессированию ожирения, развитию СД 1-го и 2-го типов, дислипидемии, ССЗ [281]. Согласно отечественным ученым, у женщин с высоким потреблением витаминов группы В риск развития ПМС снижается на 25–35 % [4], при этом в зарубежной литературе не найдено исследований, проведенных в последнее десятилетие, посвященных изучению роли тиамина в развитии ПМС. Лишь в статьях, опубликованных в 90-х – начале 2000-х гг. упоминается, что дополнительная дотация тиамина уменьшает выраженность симптомов дисфорической формы ПМС. Исследование, проведенное в Польше (2018) на 348 девушках в возрасте 15–25 лет, показало, что у пациенток с нерегулярными менструациями рацион был беднее витаминами В₁ и В₆ [197]. Дополнительная дотация витамина В₁ может уменьшать симптомы дисменореи [24].

В свете прегравидарной подготовки изучение тиамина представляет интерес ввиду развития В₁-дефицитных состояний при выраженном токсикозе с тяжелой рвотой. Результатом может стать возникновение синдрома Вернике – Корсакова, который приводит к когнитивным расстройствам (65,4 %), невынашиванию беременности (50 %), материнской смертности (5 %) [97; 297].

Частота встречаемости алиментарного дефицита рибофлавина (витамина В₂) у взрослого населения РФ достигает 96 % [86]. Согласно данным отечественных ученых, снижение потребления рибофлавина выявлено у 60 % студентов, однако не всегда исследования проводились с учетом гендерной принадлежности [57]. Недостаточное потребление витамина В₂ может быть ассоциировано с повышением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (отношение шансов (ОШ) 1,362; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,017–1,824; $p = 0,038$), артериальной гипертензией (АГ) (ОШ 1,352; 95 % ДИ 1,085–1,685; $p = 0,007$) и метаболическим синдромом (ОШ 1,289; 95 % ДИ 1,014–1,640; $p = 0,038$) [258]. В базе PubMed найдено лишь две статьи, вышедшие в начале 2000-х гг. и посвященные изучению влияния рибофлавина на развития ПМС, однако статистически значимой взаимосвязи выявлено не было. В своей работе S.

Carmichael et al. (2020) показали высокий риск развития диафрагмальной грыжи у детей, чьи матери имели алиментарный дефицит витамина В₂ в период гестации [142]. Исследование, проведенное на Тайване (2019), показало более низкий уровень рибофлавина у женщин с послеродовой депрессией [117].

Работы отечественных ученых по оценке уровня потребления пиридоксина (витамина В₆) женщинами репродуктивного возраста демонстрируют алиментарный дефицит [52; 90]. У пациенток, страдающих ожирением, потребление пиридоксина выше, а Са и Р - ниже [186]. Курение отрицательно коррелирует с уровнем витаминов В₆ и В₁₂ и положительно – с уровнем гомоцистеина [52; 176], кроме того, пиридоксин и цианокобаламин самостоятельно играют роль в формировании гипергомоцистеинемии, что, в свою очередь, может приводить к развитию акушерских осложнений (невынашивание беременности, ПЭ, ПР, отслойка плаценты, ГСД, задержка роста плода и низкая масса тела новорожденного) [54; 84; 99].

Несмотря на то, что молодые люди, не придерживающиеся строгой вегетарианской диеты, не входят в группу риска дефицита витамина В₁₂, оценка потребления цианокобаламина представляется особенно важной для женщин фертильного возраста в свете исследований последних лет, отмечающих увеличение риска развития расстройств аутистического спектра у детей, чьи матери имели избыточный уровень витамина В₁₂ в сыворотке крови [202]. В свою очередь, гестационный дефицит витамина В₁₂ повышает в будущем риск развития СД 2-го типа у матери, инсулинорезистентности и ССЗ – у ребенка [54; 120]. При алиментарном дефиците витамина В₁₂ может наблюдаться усиление болевого синдрома, а при дополнительной его дотации – уменьшение симптомов дисменореи и эндометриоза [159; 231].

Распространенность дефицита витамина С среди женщин Европы составляет 6–13 %, в Новой Зеландии – 1 %, в США – 7 %, в Канаде – до 9 %, в Мексике – 35 %, в РФ – до 54 %, в странах Африки – до 62 % [86; 90; 136; 248]. Следует, однако, отметить, что значительное количество крупных эпидемиологических

исследований проводилось в 1990-х и начале 2000-х гг., следовательно, большая часть данных о статусе витамина С в настоящее время устарела более чем на 20 лет. Зарубежные ученые отмечают зависимость дефицита витамина С от географической зоны и сезонного содержания его в овощах и фруктах. Так, среди женщин Финляндии уровень потребления витамина С выше в сравнении с таковым у женщин России; в Европе самые низкие концентрации аскорбиновой кислоты в пище отмечены у женщин Англии, Ирландии и Франции. Кроме того, уровень витамина С в крови ниже у курильщиков [137]. Считается, что гиповитаминоз С является как причиной, так и следствием различных инфекционных и неинфекционных (метаболический синдром, ССЗ, СД) заболеваний [137; 248; 289].

Распространенность алиментарного дефицита витамина Е среди российских студентов достигает 52 %, европейских – 33 % [52; 90; 115]. В отношении курения следует отметить, что электронные сигареты содержат витамин Е, используемый в качестве разбавителя в картриджах, который может накапливаться в легких и способствовать их поражению [242]. В работах начала 2000-х гг. витамин Е указывается как один из антиоксидантов, влияющих на степень выраженности дисменореи, однако исследований с высоким уровнем доказательности, подтверждающих данную теорию, в последние годы нет.

В доступной литературе не найдено данных о влиянии потребления витаминов В₂ и В₆ на развитие дисменореи, витаминов В₆ и В₁₂ – на ПМС, витаминов В₂, В₆, В₁₂, Е – на НМЦ, а также о сезонных колебаниях содержания в пище витаминов В₂, В₆, В₁₂, Е.

В настоящее время стандартом определения адекватности насыщения организма витамином D является определение в сыворотке крови 25-гидроксикальциферола (25(OH)D), который отражает суммарное количество витамина D, производимого кожей, получаемого с пищей и пищевыми добавками [94; 138].

Традиционно за адекватный уровень принимается концентрация 25(OH)D более 30 нг/мл (75 нмоль/л), недостаточность – 20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л),

дефицит – менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) [59; 94; 138; 291]. В зарубежной литературе выделяют также тяжелый дефицит (менее 12 нг/мл) [291]. Изучается роль тяжелого дефицита витамина D во время беременности как фактора риска развития расстройств аутистического спектра, шизофрении у детей [54; 292;]. Недостаточность витамина D наблюдается у 50–92 % жителей России (среди них 3 % – в состоянии дефицита), в США – у 34–37 %, в странах Европы – у 47–65 %, в странах Ближнего Востока – до 66 % [3; 86; 149; 291; 293].

К снижению концентрации 25(OH)D могут приводить недостаточное поступление эргокальциферола с пищей, прием некоторых лекарственных препаратов, избыточная масса тела, заболевания почек, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других органов, недостаточное пребывание на солнце [3; 11; 42; 138; 149; 294]. Дискутабельным остается вопрос низкого потребления витамина D с пищей как основной причины снижения уровня 25(OH)D. Максимальные концентрации 25(OH)D в плазме крови отмечаются с июля по сентябрь. В Центральной и Восточной Европе среднее содержание 25(OH)D зимой снижается на 20–120 % [123; 250; 253]. В РФ вклад в развитие дефицита 25(OH)D вносит географическое расположение большинства регионов страны в широте севернее 35-й параллели, малое количество солнечных дней и низкая среднегодовая температура [59; 82].

Широкая распространенность недостатка и дефицита 25(OH)D у лиц с ожирением – активно изучаемое явление. Выявлено, что одна «лишняя» единица ИМТ способствует снижению уровня 25(OH)D на 1,15 %, при этом даже снижение веса не приводит к значимому повышению 25(OH)D. Вероятно, это связано с депонированием жирорастворимого витамина D в жировой ткани и недоступностью его для центрального кровотока, однако до конца патогенетический механизм этой взаимосвязи не выяснен [19; 42].

Крайне противоречивы результаты исследований, посвященных взаимосвязи концентрации 25(OH)D с дисменореей: так, работы [231; 246; 254] демонстрируют наличие у таких пациенток более низкого уровня 25(OH)D, а также уменьшение

выраженности боли при дополнительной дотации витамина D ($p < 0,001$), прочие – не показывают связи [119; 169; 193; 264; 295]. Аналогичная ситуация складывается с ПМС, ряд исследований не показывают зависимости наличия ПМС от уровня 25(OH)D [112; 204; 249], прочие предполагают связь уровня 25(OH)D с увеличением тяжести лишь нервно-психических симптомов ПМС [66; 195].

По мнению некоторых экспертов, определяется снижение уровня 25(OH)D ($p < 0,001$) у женщин с нерегулярным циклом, олиго- и аменореей, синдромом поликистозных яичников (СПЯ) [96; 118]. Однако существуют исследования, опровергающие наличие этой взаимосвязи. Так, В. Grzechocinska et al. (2018) [95] предполагают, что основная причина снижения витамина D у пациенток с НМЦ – ожирение.

Считается, что уровень циркулирующего 25(OH)D у курильщиков ниже, чем у некурящих [171; 260–261].

Следует отметить, что в настоящее время широкий популяционный скрининг дефицита витамина D не рекомендуется, он показан лишь пациентам, имеющим факторы риска его развития. Определение уровня 25(OH)D на прегравидарном этапе также не является обязательными. Между тем дефицит витамина D в период гестации является фактором риска развития анемии у беременных, увеличивает частоту акушерских осложнений, низкой массы тела новорожденных, остеопении у родильниц, рахита у детей [138].

1.2.2. Минералы

Одна из основных физиологических функций витамина D – регуляция транспорта ионов Ca в организме, что дало основание называть его кальциферолом («несущий Ca»). Алиментарный дефицит Ca, наблюдаемый практически у всех женщин репродуктивного возраста [41; 52; 85; 90; 155; 184; 249], может быть не только следствием его низкого содержания в диете, но и одновременного присутствия в пищевом рационе большого количества фитатов [284].

Имеющиеся мировые исследования показывают, что уровень Са в сыворотке ниже у женщин, страдающих ПМС, кроме того, дополнительная дотация Са может уменьшить выраженность симптомов как ПМС, так и дисменореи [43; 66; 131; 163; 166; 246].

Е.В. Попова-Петросян и соавт. (2021) [63] провели исследование, в котором показали статистически значимо меньший уровень Са в сыворотке у женщин с вторичной аменореей, но не выявили различий в группах олиго- и полименореи.

Курение оказывает негативное воздействие на усвоение Са, но широкомасштабных исследований этого взаимодействия не обнаружено в доступной литературе. Основная часть исследований, косвенно связанных с данной проблемой, посвящена частоте развития остеопороза у курящих [55; 187; 284].

Описанные в литературе исследования сезонных колебаний уровня Са в сыворотке в большинстве своем проводились на пациентах с различными соматическими заболеваниями (мочекаменная болезнь, гиперпаратиреоз, почечная недостаточность и т.д.), но и они не показали однозначных результатов: некоторые из них демонстрируют более высокий уровень кальциемии зимой, по сравнению с летом ($p < 0,001$), прочие не показали статистически значимых различий [250].

По данным мировой литературы, у женщин наблюдается дефицит потребления калия (К), однако количество исследований, проведенных среди женщин возрастной категории 18–25 лет, немногочисленны [52; 90; 249]. Снижение уровня сывороточного К во второй половине беременности позволяет предположить более высокую вероятность развития гипертензивных нарушений у беременных с дефицитом К в рационе, однако этот вопрос требует дополнительных исследований. Кроме того, у беременных при низкой концентрации К в крови наблюдается слабость родовой деятельности. Суточное потребление К менее физиологической потребности заслуживает особого внимания как фактор риска развития инсульта вследствие повышения артериального давления [60; 225].

Функционирование различных К-каналов, определяющих уровень внутриклеточного содержания ионов К, подвержено влиянию половых стероидных

гормонов. Во время фолликулярной фазы менструального цикла выявлено статистически значимое снижение уровня ионов К в сравнении с лютеиновой фазой. Возможно, существует и обратная связь между уровнем стероидных гормонов и концентрацией К, однако это требует дальнейшего изучения. При аденомиозе наблюдается аномальная экспрессия К-каналов, которая регулируется высокой концентрацией эстрогена и может быть резистентной к прогестерону, что может приводить к нарушению сократимости гладкой мускулатуры матки, изменению микроциркуляции с накоплением воспалительных факторов и усилению боли [240].

Калий всегда необходимо оценивать в совокупности с Na, так как изменение отношения Na/К-баланса приводит к АГ.

По данным мировой литературы, потребление Na превышает норму у 90 % студенток [41; 90; 115]. Высокое содержание соли в рационе является основной причиной повышения артериального давления и, кроме того, связано с повышенным риском развития ожирения ($p = 0,001$). Канадские ученые [152] показали повышение кардиометаболических рисков у молодых пациентов с алиментарным профицитом Na. При повышении содержания Na в пище может наблюдаться нециклическое усиление симптомов ПМС и дисменореи.

Mg является незаменимым макроэлементом организма и занимает четвертое место после Na, К и Са по своей распространенности в организме человека.

Согласно мировым данным, субоптимальный уровень потребления Mg обнаружен у 10–50 % взрослых в мире. Среди молодых женщин дефицит достигает 80 % [21; 41; 51–52; 90; 241; 249]. Увеличение доли животных продуктов, белков, жиров в рационе ведет к повышению потребности в Mg [19].

На сегодняшний день основным методом диагностики дефицита Mg являются определение его концентрации в сыворотке крови [19]. Однако колебания сывороточной концентрации Mg не всегда отражают уровень насыщенности данным элементом, так как уровень Mg в сыворотке может сохраняться в нормальных пределах даже при снижении общего количества Mg в организме на

80 % благодаря тому, что кровь является лишь переносчиком ионов Mg между магниевыми депо – костями и мышцами [51]. В связи с этим для определения тяжести магниевого дефицита недостаточно оценивать лишь сывороточный уровень, необходимо также изучение клинической симптоматики, для чего применяются стандартизированные опросники.

Неоднозначными являются данные литературы относительно взаимосвязи гипомагниемии и нарушения жирового обмена [267].

В исследовании MAGYN (более 9000 амбулаторных пациенток в возрасте 18–60 лет, более 1000 беременных) была зафиксирована высокая распространенность дефицита Mg у пациенток с гормонально-зависимыми заболеваниями (эндометриоз, СПЯ, миома матки, дисменорея, гиперплазия эндометрия) – 76,2 %, с ПМС – 73,8 %, у беременных – более 80 % [17; 241].

Ряд зарубежных исследований особенно отмечает связь гипомагниемии с нервно-психической формой ПМС [249], прочие же не показывают убедительной связи между сывороточным уровнем Mg и ПМС [269].

Изменение гемодинамики малого таза в виде гипертензии и спазма сосудов или длительной вазодилатации и венозного застоя, вызванного недостатком Mg и повышением концентрации простагландинов F2a, способствует гипоксии клеток, накоплению аллогенных веществ, раздражению нервных окончаний и возникновению боли внизу живота перед и во время менструации. Mg приводит к снижению выработки простагландина F2a клетками эндометрия, вызывает релаксацию матки и уменьшает выраженность болевого синдрома [51; 257].

В современной литературе данные о влиянии курения на формирование дефицита Mg крайне ограничены, имеющиеся либо не показывают статистически значимой взаимосвязи между уровнем Mg в сыворотке и курением [189], либо отражают гипомагниемии у курильщиков [174].

Алиментарный дефицит микронутриентов (Mg, Ca, Fe, витаминов группы B и C) может приводить к компенсаторной активации центра голода и, как следствие, увеличению массы тела. Во время беременности дефицит Mg может приводить к

развитию аритмии, ПЭ и эклампсии, задержке роста и гипотрофии плода, высокому риску развития внутриутробных инфекций, ПР, выкидышу, плацентарной недостаточности. Помимо вышеперечисленных факторов риска, гипомагниемия во время беременности может наблюдаться у юных беременных, при антифосфолипидном синдроме, высоком паритете, раннем токсикозе. Избыточное содержание Mg также не является благоприятным состоянием. Гипермагниемия может встречаться при гипотиреозе, почечной недостаточности, обезвоживании, однако чаще является ятрогенным состоянием. Бесконтрольное применение сернокислой магнезии у беременных коррелирует с ростом детской смертности вследствие перивентрикулярной лейкомаляции, геморрагий, грубых неврологических осложнений [19; 54].

Распространенность дефицита Zn, по данным литературы, наблюдается у 20-30 % женщин [206; 300]. Согласно мнению отечественных и зарубежных экспертов, в настоящее время субоптимальное цинковое питание характерно почти для половины населения мира – от 4 % в европейских странах, до 75 % – в Африке и Азии и до 80 % – в России [37; 52; 54; 68; 207; 300].

Противоречивы сведения о взаимосвязи содержания Zn в пище и сыворотке крови. Учеными отмечается лишь наличие слабой связи либо полное отсутствие таковой [255].

Дефицит Zn является фактором риска ожирения и СД 2-го типа [178]. У лиц с ожирением наблюдаются низкие концентрации Zn и Zn- α 2-гликопротеина (адипокина, являющегося регулятором метаболизма адипоцитов и фактором активации липолиза) в сыворотке крови, а также низкая экспрессия генов, кодирующих этот белок [124; 217; 247; 256; 267; 270].

Более высокий уровень Zn в сыворотке крови связан с низким риском развития ПМС [141], кроме того, дополнительная дотация Zn уменьшает выраженность симптомов ПМС [165; 194]. Отечественных исследований по оценке уровня цинкемии у пациенток с ПМС, опубликованных в течение последних 10 лет, не обнаружено. Связь уровня цинкемии и дисменореи оценена в ряде

экспериментов, свидетельствующих о влиянии Zn на микроциркуляцию, предотвращение ишемии и инактивация свободных радикалов кислорода, подавление воспалительных цитокинов, ингибирование метаболизма простагландинов, подобно нестероидным противовоспалительным средствам. Исследование влияния Zn на НМЦ проводилось в основном с позиции СПЯ. Предполагается, что у женщин с СПЯ добавка Zn оказывает положительное влияние на инсулинорезистентность и липидный баланс [282].

В публикациях последних лет данные, свидетельствующие о влиянии курения на статус Zn, неоднозначны. Ряд обозначает курение (активное и пассивное) как фактор, предрасполагающий к развитию цинкдефицитных состояний [91]. Однако Ismail Meral. et al. [205] не выявили статистически значимой взаимосвязи между курением и снижением сывороточного уровня Zn.

Более высокая концентрация Zn в сыворотке крови может наблюдаться весной и летом, однако исследования, посвященные сезонной оценке уровня Zn, немногочисленны и не учитывают гендерные и возрастные особенности [251].

В настоящее время учеными рассматривается связь между уровнем сывороточной и плацентарной щелочных фосфатаз и формированием таких акушерских осложнений, как плацентарная недостаточность и ПЭ. В молекуле фосфатаз содержится два иона Zn, без которых фермент теряет свою активность. У 94 % детей, рожденных с цинкдефицитом, он сохраняется и в школьном возрасте ($p < 0,05$) [37].

Абсолютный дефицит Fe может возникать как следствие хронической кровопотери (обильные менструации, кровотечения при опухолях ЖКТ, воспалительные заболевания кишечника и т.д.), недостаточного поступления Fe с пищей или нарушения его всасывания и усвояемости (например, при хроническом алкоголизме), повышенной потребности (детский и подростковый возраст, беременность, особенно повторная, послеродовой период). Анемия часто сопутствует миоме матки, аденомиозу, гиперпластическим процессам эндометрия, дисфункции яичников [46].

Литературные данные о частоте латентного дефицита железа (ЛДЖ) являются немногочисленными. Имеющиеся свидетельства свидетельствуют, что среди женщин в возрасте 15–49 лет частота встречаемости ЛДЖ равна 20–30 % [207]. В то же время ЛДЖ предшествует развитию железодефицитной анемии (ЖДА), от которой страдает четверть мирового населения [7; 31; 75; 78; 103]. Отсутствие лечения ЛДЖ в период гестации приводит к развитию ЖДА у 65 % беременных и увеличению частоты акушерских осложнений [22]. Дети, родившиеся от беременности, протекавшей на фоне анемии до 12 недель гестационного возраста, имеют высокий риск развития синдрома Туретта [121].

Основной причиной высокой распространенности ЖДА считается алиментарный фактор, а первичной профилактикой как ЖДА, так и ЛДЖ в любом возрасте – адекватное сбалансированное питание. Однако содержащееся в продуктах питания Fe имеет низкую биодоступность. При полноценном питании организмом усваивается не более 2 мг Fe, а физиологические его потери составляют 1,5 г [7; 31; 90; 103; 206]. Поперечные исследования, проводимые на молодых здоровых женщинах, свидетельствуют о недостаточном потреблении Fe с пищей у 50 % обследованных [41; 52; 90].

Дефицит Fe (ДЖ) способствует формированию ожирения (увеличение объема циркулирующей крови и синдром субклинического воспаления + нарушение пищевого поведения). Однако высокие дозы Fe у пациенток с ожирением могут способствовать развитию неалкогольного жирового гепатоза и снижения чувствительности к инсулину. По некоторым данным, у пациенток с ДЖ чаще выявляется дефицит витамина D, однако результаты статистически не значимы и требуют дополнительного изучения. Кроме того, тяжелый ДЖ ухудшает не только формирование, но и резорбцию кости [219; 245; 267; 268].

Немногочисленные исследования показывают значительную роль ($p < 0,001$) курения в развитии ЖДА [103; 109].

Во время беременности ДЖ служит фактором риска формирования дефектов нервной системы, развития гипоксии в родах, анте- и интранатальной гибели плода,

задержки роста плода (25 %) и рождения маловесных детей, ретинопатии новорожденных, когнитивных нарушений у детей в раннем возрасте, ДЖ у грудных детей, повышения материнской смертности (на 20 %), угрозы прерывания беременности (20–42 %), плацентарной недостаточности, ПР (11–42 %), ПЭ (40 %), преждевременной отслойки плаценты (25–35 %), слабости родовой деятельности, кровотечения в родах, послеродовых гнойно-септических осложнений, гипогалактии [22; 54; 75].

Более 60 % населения России проживает в регионах с природно-обусловленным дефицитом I. Среднее потребление I в России в 2 раза ниже рекомендуемой нормы [90; 115; 155].

В структуре эндокринных заболеваний у женщин репродуктивного возраста заболевания ЩЖ занимают первое место. Частота йоддефицитных заболеваний в России составляет 10–15 %, первичного гипотиреоза – 4,6 %, тиреотоксикоза – от 0,7 % до 6 % [15; 29; 196]. По опыту отечественных клинических и эпидемиологических исследований, данные о распространенности подавляющего большинства заболеваний ЩЖ в России не отличаются от таковых в Европе, азиатских странах и среди белого населения США, однако референсный интервал ТТГ у азиатов выше, чем у европеоидов [237]. Распространенность аутоиммунного тиреоидита оценить достаточно сложно, поскольку в эутиреоидной фазе он не имеет точных диагностических критериев. Носительство АТ-ТПО выявляется у 10 % женщин [29; 44; 196; 235].

В последние годы все больше внимания уделяется изучению роли микроэлементов как экологическому фактору, влияющему на формирование заболеваний ЩЖ. Отмечается, что низкий уровень Se в пище и крови может быть связан с повышенным риском развития заболеваний ЩЖ ввиду участия селенопротеинов, главным образом селенсодержащих дейодиназ, в переводе неактивной формы тиреоидных гормонов (тироксин) в активную (трийодтиронин) и обратно. А дополнительная дотация Se, вероятно, может снижать концентрацию

АТ-ТПО, уровень ТТГ и уменьшать риск развития послеродового тиреоидита [92; 157; 235; 285].

Дефицит Fe также может играть роль в нарушении метаболизма ЩЖ ввиду того, что тиреопероксидаза является железозависимым ферментом. У женщин с гипотиреозом восстановление уровня сывороточного ферритина (выше 100 мкг/л) одновременно с началом терапии левотироксином, приводит к более быстрой нормализации уровня ТТГ [235].

Работы ученых последних лет демонстрируют роль витамина D в развитии заболеваний ЩЖ, однако крупномасштабных исследований этой проблемы не проводилось. Вероятно, низкий статус витамина D может быть связан с аутоиммунным тиреоидитом (95 % ДИ = от 5,57 до -0,66; $p = 0,013$; $I = 99,9$ %) и гипотиреозом (95 % ДИ = от -26,04 до -0,81; $p = 0,03$; $I = 99,5$ %) [146; 290]. Однако ряд авторов не выявляет значимой корреляции между функцией ЩЖ и уровнем витамина D в сыворотке [145].

ТТГ имеет идентичную структуру α -субъединиц с лютеинизирующим и фолликулостимулирующим гормонами гипофиза, а различие β -субъединиц определяет специфические функции каждого гормона. Таким образом, можно сделать вывод, что синтез этих гормонов обеспечивает общий предшественник, а значит, возможно взаимовлияние ТТГ, фолликулостимулирующим и лютеинизирующего гормонов друг на друга. В связи с этим как гипо-, так и гиперфункция ЩЖ могут приводить к НМЦ (олигоменорея – 6,06 %, полименорея – 13,64 %, аменорея – 7,58 %) и ановуляции [15; 29; 44; 196].

Данных о влиянии заболеваний ЩЖ на развитие ПМС и дисменореи не найдено в доступной современной литературе. Лишь в конце 90-х гг. XX в. в зарубежной литературе были опубликованы результаты исследований о роли патологии ЩЖ в развитии ПМС, однако и тогда результаты не были однозначными. В отечественной литературе упоминалась лишь необходимость проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями ЩЖ при постановке диагноза предменструального синдрома.

Курение является доказанным фактором риска различных заболеваний, в том числе онкологических, однако до сих пор не удается прийти к консенсусу по вопросу частоты развития рака ЩЖ на фоне курения [198].

Во время беременности гипотиреоз может служить причиной различных акушерских и перинатальных осложнений, в частности: выкидыша, ПР, дискоординации родовой деятельности, гипоксии плода, задержки внутриутробного развития плода, поражения нервной системы (гидроцефалия, микроцефалия, кретинизм) [15; 25; 29; 196].

Данные зарубежных исследований относительно потребления Se с пищей разнятся ввиду различного его содержания в растительных пищевых продуктах. Так, в некоторых областях Китая его потребление достигает токсичного уровня, вызывающего селеноз [237]. Среднее потребление Se женщинами Европы, США, Японии находится в диапазоне 30–200 мкг/сут, что незначительно ниже рекомендуемого уровня либо ему соответствует. В некоторых странах Европы (Великобритания, Италия, Сербия, Чехия, Хорватия), в Египте, Непале выявлено крайне низкое потребление минерала (7–30 мкг/сут) [52; 92; 154; 262]. Отечественные исследования, характеризующие обеспеченность рациона Se, немногочисленны. По имеющимся данным у 50–92 % женщин России содержание его в пище ниже оптимальных значений [52; 90].

В последние 20 лет ученых интересует взаимосвязь потребления Se с развитием ГСД. В базе PubMed найдено лишь 67 статей, посвященных данной теме. Литературные данные свидетельствуют, что уровень Se значительно ниже у женщин с ГСД по сравнению с контрольной группой (ОШ = -0,66; 95 % ДИ: -1,04 – -0,28; $p \leq 0,001$), но при этом низкий уровень Se в сыворотке крови на ранних сроках беременности не может расцениваться как предиктор ГСД [127; 183; 278]. Дополнительная дотация Se не изменяет уровень глюкозы у женщин с уже имеющимся ГСД, однако может уменьшить выраженность осложнений, связанных с ГСД, как у матери, так и у плода [168; 190; 274]. В своей работе Н. Kyozuka et al.

[164] показали, что как чрезмерное, так и недостаточное потребление Se до зачатия увеличивает риск непереносимости глюкозы во время беременности.

1.3. Образ жизни как фактор риска развития заболеваний репродуктивной системы

В настоящее время проблема хронических соматических заболеваний становится все более актуальной, поскольку стресс, образ жизни, пищевые привычки являются одними из причин высокой заболеваемости и смертности трудоспособного населения. Кроме того, отмечается рост числа экстрагенитальных заболеваний (ЭГЗ) среди молодого населения. Лишь у 28 % студенток отсутствуют какие-либо хронические заболевания [14]. Патология ЖКТ нередко ассоциируется с мальабсорбцией. Так, от количества желудочных пепсинов зависит адекватный метаболизм белков, Fe и витаминов А и группы В, при дефиците панкреатических ферментов и желчных кислот наблюдается нарушение всасывания и белков. Заболевания кишечника (глютеновая болезнь, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, болезнь Крона или энтерит) приводят к нарушению усвоения углеводов, витамина D, Mg, Zn [209].

Дислипидемия представляет собой одну из важнейших проблем медицины не только в свете развития атеросклероза и его мультифокальных ишемических проявлений, но и ожирения, заболеваний гепатобилиарной системы, панкреатогенной и эндокринной области (панкреатопатия, СД 2-го типа), вестибулопатии, нефропатии. В меньшей степени изучена роль дислипидемии в генезе менструальной и репродуктивной дисфункции. Нарушения гормонального гомеостаза приводят к изменению характеристик липидного обмена, что, в свою очередь, сказывается на содержании и спектре сывороточных липидов и липопротеидов. Это позволяет предположить, что дислипидемия может сочетаться с репродуктивными нарушениями, отражая альтерации стероидогенеза. Повышение общего холестерина (Хоб.), триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижение ЛПВП даже в I триместре беременности могут предшествовать

неблагоприятным перинатальным исходам (ПЭ, ПР, внутрипеченочного холестаза беременных, макросомии) [9; 74].

1.3.1. Физическая активность

В федеральной целевой программе «Развитие физической культуры и спорта в РФ на 2006–2015–2020 годы» (утверждена Постановлением Правительства РФ от 11 января 2006 г. № 7) особое внимание уделяется формированию ответственного отношения молодежи к здоровому образу жизни, как личному и общественному. Регулярная ФА способствует сохранению и укреплению здоровья человека и включает в себя любую форму движения, при которой сокращение скелетных мышц приводит к увеличению потребления энергии.

Научные исследования показывают значительное снижение ФА: около 40–60 % молодых людей недостаточно физически активны. Например, за последние 40 лет уровень ФА жителей Китая снизился на 45 %, США – на 32 %, Европе – до 20 % [28; 88; 90; 148; 177; 223].

Согласно данным литературы, при физических нагрузках возрастает суточная норма потребности в витамине D. Для спортсменов рекомендуемый уровень 25(OH)D – выше 40 нг/мл, так как на этом уровне витамин D начинает депонироваться в мышцах и жировой ткани. Кроме того, при концентрации ниже 32 нг/мл витамин D труднодоступен для эндокринных процессов. Современные авторы сходятся во мнении, что интенсивные физические нагрузки являются фактором риска дефицита Mg и Zn [134; 139; 200].

ФА может уменьшать выраженность симптомов дисменореи и ПМС [98; 211; 224] и не связана с регулярностью менструального цикла [203], а также способствует регуляции массы тела (ФА, не связанная с ограничениями, питания способствует средней потере веса примерно на 2–3 кг, в сочетании – до 4–5 кг %) [263]. В доступной литературе не найдено убедительных данных о взаимосвязи курения и ФА, однако отмечается, что у девочек-подростков курение отрицательно коррелирует с физической нагрузкой [108]. У отказавшихся от курения улучшается

качество жизни при включении физических нагрузок в распорядок дня до уровня некурящих [214].

1.3.2. Курение

В настоящее время все большее распространение приобретает курение альтернативных классическим сигаретам средств – кальяна, электронных сигарет. Несмотря на первоначальные заявления об электронных сигаретах как о средстве для отказа от никотина, агрессивный маркетинг привел к резкому увеличению их использования подростками и молодыми людьми в течение последних лет. Курение электронных сигарет приводит к возникновению и прогрессированию тяжелых заболеваний легких и повышению уровня смертности от них [182; 216; 280]. Более поздние исследования показали внелегочные пагубные эффекты электронных сигарет – сердечно-сосудистые (инфаркт миокарда), иммунологические и неврологические (увеличение частоты эпилептических припадков) – многие из которых, вероятно, зависят от дозы [216].

Распространенность курения среди девушек-студенток в мире различна и зависит от региона, местных обычаев и традиций, происхождения, мультикультурности, однако достаточно постоянна на протяжении последних лет. Так, в Европе этот показатель варьируется в пределах 18–32 % (в Греции – до 23 %, в Германии и Венгрии – 18 %, в арабских странах – 4–36 %) [128; 140; 148; 213]. До 15 % курильщиков употребляют и классические сигареты и вейпинг (в зарубежной литературе – dual users, «двойные пользователи») [160].

Более половины респондентов различных исследований считают курение традиционных сигарет более вредным, чем курение кальяна [175; 213]. Увлечены курением кальяна до 5 % девушек-студенток Европы, в Азии – до 23 %, на Ближнем Востоке – до 33 %, в США – до 30 % [175; 287; 296]. Тем временем потребление табака посредством курения кальяна является не менее опасным, чем курение сигарет. Как и сигареты, пары кальяна содержат не только никотин, но и множество

токсичных веществ от сжигания древесного угля, используемого для нагрева табака, в том числе тяжелые металлы, монооксид углерода [170].

В контексте прегравидарной подготовки следует отметить, что от 10 до 27% беременных продолжают курить, при этом курение является доказанным фактором риска развития акушерских осложнений [10; 61; 83].

1.3.3. Алкоголь

На сегодняшний день потребление алкоголя в России является одним из самых высоких в мире (в среднем 15,8 л в год на душу населения, включая новорождённых). Подавляющее большинство российских студентов (25–90 %, данные не имеют существенных половых различий) употребляют алкоголь несколько раз в месяц [48; 104; 148].

В зарубежной литературе понятие *binge drinking* («запой, пьянство») по отношению к женщинам характеризуется как употребление четырех или более порций алкоголя в течение нескольких часов [275]. В США критерии умеренного потребления более жесткие, им соответствует прием не более одной стандартной дозы алкоголя в день для женщин. Распространенность умеренного употребления алкоголя среди женщин США составляет 50–56 %, в Европе – до 40 %, странах Азии – до 58 % [105–106; 275]. Кросс-секционное исследование, проведенное в Норвегии (2018), показало, что более 80 % женщин употребляли алкогольные напитки за последние четыре недели. Также у них снижено потребление Fe, Zn, Se, витамина А, Е, С, витаминов группы В [104].

Согласно данным литературы, около 54 % женщин полагают, что «немного выпить беременной можно», а 32,1 % женщин в этом уверены [48].

Акцент на потребление алкоголя на прегравидарном этапе является важным как профилактика акушерских осложнений и фетального алкогольного синдрома (ФАС). Риск развития ФАС выше у матерей, сочетающих прием алкоголя во время беременности с курением. Распространенность ФАС составляет 1,9 случаев на 1000 рожденных детей. Исследования, проведенные в России (Москва, Мурманск),

показали, что от 8 до 15 % детей в детских домах и домах ребенка имеют развернутую клиническую картину ФАС, а нарушения фетального алкогольного спектра разной степени у детей, находящихся в этих учреждениях, могут достигать 45 % обследованной популяции. По оценкам различных исследований, от 2 до 5 % первоклассников в США могут иметь нарушения фетального алкогольного спектра (в том числе ФАС), которые включают физические, поведенческие или учебные нарушения. Злоупотребление алкоголем в сочетании с различными нарушениями питания могут значительно увеличить риск развития серьезных физических и психологических последствий, включая гипогликемию, цирроз печени, дефицит питательных веществ, повреждение мозга и сердца, когнитивные нарушения, обмороки и депрессию [71–72; 129; 236].

Данные литературы относительно влияния употребления алкоголя на выраженность дисменореи разнятся. Так, Z. Barcikowska и соавт. [161] не описывают какого-либо влияния. Прочие [159], напротив, отмечают большую склонность к дисменорее среди пациенток, употребляющих алкоголь. Также употребление алкоголя повышает риск развития ПМС [114; 227].

Более высокая частота потребления алкоголя отмечается среди курящих женщин [125], а распространенность курения, в свою очередь, выше среди пьющих женщин [129].

1.4. Репродуктивное здоровье женщин раннего репродуктивного возраста

На сегодняшний день не существует единого понятия и критериев оценки РЗ. Учеными предлагаются различные шкалы и опросники (RHAS-MAW, WRHNAQ), которые содержат стандартную анкету (возраст, образование), а также вопросы, освещающие базовые знания о РЗ (меры экстренной и плановой контрацепции, профилактика инфекций, передающихся половым путем (ИППП) и СПИДа, предотвращение сексуального насилия, личная гигиена), репродуктивное поведение (менструальная функция, возраст коитархе, количество половых партнеров, их пол, возраст и образование, количество

беременностей в анамнезе), планирование семьи (используемая контрацепция) и общесоматическое здоровье (контроль веса, режим дня) [150; 239; 243].

Результаты анкетирования молодых девушек и подростков в разных странах показывают взаимосвязь между возрастом, уровнем образования обоих партнеров и частотой использования эффективных методов контрацепции, а также количеством желанных беременностей. Кроме того, несмотря на доступность информации в сети интернет, люди по-прежнему нуждаются в получении качественной информации о РЗ в доступной форме [150].

Между тем, доля граждан в возрасте 15–45 лет, имеющих положительные репродуктивные установки и знающих о рисках и факторах, способствующих здоровью, значимости здорового образа жизни, является одним из критериев измерения успешности пилотного проекта «*Репродуктивное здоровье*» (2021), утверждённого заместителем Председателя Правительства РФ 25 ноября 2021 г. № 12752п-П12, целью которого, среди прочего, является обеспечение устойчивого прироста численности населения посредством сохранения РЗ как мужчин, так и женщин и повышения репродуктивного потенциала нации.

При анализе литературы, по оценке студентами состояния собственного здоровья, данные разнятся: от удовлетворительной и плохой среди 60 % опрошенных до хорошей в 70–80 % случаев [33]. При этом не менее половины респондентов отмечают, что не обладают в полной мере информацией о состоянии собственного здоровья.

В структуре субъективных проблем 50–70 % отмечают хроническую усталость и большие психоэмоциональные нагрузки, угнетенное психологическое состояние – 25 %, головные боли – 18 %, частые простудные заболевания – 21 %, заболевания ЖКТ – 14–34 %, гинекологические проблемы – 17 %, аллергические состояния 4–14 % [14].

Тем не менее, в последние годы отмечается устойчивый рост заинтересованности молодого поколения в состоянии собственного здоровья и

приверженности здоровому образу жизни (занятия спортом, прием витаминных комплексов).

Обобщенное понятие термина «репродуктивное поведение» определяется как система действий и отношений, опосредующих рождение детей или отказ от деторождения, регулирующийся биологическими, экономическими, психологическими и социальными факторами. Субъектом, реализующим репродуктивное поведение, является население в репродуктивном возрасте, т.е. потенциально способное к данному виду поведения. С позиции биологического и медицинского подходов, одним из основных условий репродуктивного поведения является репродуктивное здоровье, играющее значительную роль в итоговой рождаемости поколений. В современном обществе велика ограничивающая роль экономических факторов, влияющих на репродуктивное поведение: все больше людей корректируют число и сроки рождения детей с карьерным ростом. Результатом репродуктивного поведения является не только число детей, аборт, распространенность применения контрацепции, но и изменение репродуктивных установок (идеальное, желаемое и ожидаемое количество детей). По мнению специалистов в данной области, формирование репродуктивных установок начинается в 3–5 лет, когда ребенок перенимает репродуктивные установки матери, семьи и ближайшего окружения, а окончательное формирование происходит после 30-летнего возраста, в результате жизненного опыта, самоидентификации на уровне этноса, религии, страны и т.д. Т.о., меры возможного воздействия (в т.ч. и медицинского) на становление социальных норм детности необходимо направить на население в возрасте до 30 лет [34; 36].

1.5. Овариальный резерв

Репродуктивное поведение является одним из факторов, определяющих репродуктивный потенциал девушки к моменту вступления в возраст активного деторождения.

Основными приоритетами современных женщин являются получение высшего образования, карьерный рост, достижение финансовой независимости и общественного статуса, что неминуемо приводит к отсроченному деторождению [5; 34]. За последние годы в возрастной структуре беременных произошло увеличение доли женщин старше 35 лет. Отложенная беременность влечёт за собой накопление также ЭГЗ и гинекологических заболеваний. В связи с этим становится крайне важным сохранение ОР женщины, который является показателем, определяющим фертильность и общее состояние репродуктивной функции женщины, до возраста наступления желанной беременности [30].

В течение последних 20 лет идет поиск надежных инструментов оценки ОР. В современной литературе таковыми признаны количество антральных фолликулов (КАФ), определенное с помощью УЗИ, и АМГ, причем зачастую золотым стандартом выделяется именно АМГ. При несоответствии данных АМГ с КАФ большую прогностическую ценность у пациенток со сниженным ОР, по сведениям ряда авторов, имеет именно АМГ. Понятие ОР стоит отличать от фолликулярного запаса, который включает в себя число фолликулов и не отражает их функционального состояния [210; 298].

У женщин АМГ вырабатывается антральными фолликулами размерами до 4 мм, которые можно увидеть, измерить и посчитать при УЗИ. Пиковые значения уровня АМГ приходятся на 20-летний возраст, перед наступлением менопаузы – стремятся к нулю. Клиницистами уровень АМГ используется для прогнозирования времени наступления менопаузы, указания на ятрогенное повреждение фолликулярного аппарата, для оценки возможности возникновения реакции гиперстимуляции яичников в циклах экстракорпорального оплодотворения. Предполагается, что уровень АМГ снижается при ожирении, низком ОР, гипотиреозе; повышается – при СПЯ, опухолях яичников, бесплодии [130; 210].

Считается, что сезонность не влияет на сывороточный уровень АМГ, однако ряд исследований показывает, что длительное воздействие ультрафиолетового излучения, проживание в солнечных регионах может сказываться на функции

яичников и приводить к снижению ОР [113]. Обсуждает вопрос влияния питания на уровень АМГ. Так, концентрация АМГ может быть отрицательно связана с потреблением фастфуда ($p = 0,002$) и насыщенных жиров ($p = 0,040$) [158; 271]. Кроме того, предполагается, что потребление молочных продуктов может уменьшить естественную скорость снижения АМГ у женщин с регулярными менструациями [158]. Среди витаминов, которые могут оказывать влияние на ОР, наиболее широко обсуждается витамин D. Рядом авторов отмечается, что дефицит витамина D ассоциирован с низким уровнем АМГ, СПЯ [112; 210; 266; 272].

Согласно литературным данным, существует положительная корреляционная связь между уровнем АМГ и дисменореей ($p = 0,001$) [273]. Исследований, посвященных оценке уровня АМГ при ПМС и НМЦ, в доступной литературе не найдено.

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) определяется как прекращение функции яичников в возрасте до 40 лет и проявляется в виде совокупности признаков – аменорея, повышенный уровень гонадотропинов, уровень АМГ ниже возрастного диапазона [107; 286]. Сывороточный уровень АМГ при ПНЯ ниже, по сравнению с соответствующим показателем у здоровых женщин, и, вероятно, имеет более высокую чувствительность, специфичность и точность в обнаружении ПНЯ, чем фолликулостимулирующий гормон [107; 238]. Заболевание, как правило, необратимо. Клинические проявления, чаще всего, появляются в возрасте 25–30 лет [147]. ПНЯ может иметь достаточно серьезные последствия (увеличение риска ССЗ, снижение минеральной плотности костей, значительное снижение либидо и фертильности, психологические и неврологические нарушения, вульвовагинальную атрофию, сокращение продолжительности жизни), в то время как истинные причины развития заболевания до настоящего времени не установлены [286].

Частота ПНЯ у женщин репродуктивного возраста составляет около 1 %, по данным некоторых зарубежных источников может достигать 10 % [180]. К факторам риска развития относят генетические аномалии (20–25 %),

аутоиммунные заболевания, раннее менархе, отсутствие родов в анамнезе [20; 162; 226]. В.А. Госсен (2015) [18] показывает, что беременность, осложненная плацентарной недостаточностью, ПЭ, ПР, длительной угрозой прерывания, инфекционными заболеваниями в ранние сроки, гипотрофией плода, а также протекающая на фоне алкоголизма у родителей, курения матери во время беременности, может в будущем привести к снижению ОР у плода женского пола. В детском возрасте факторами риска снижения ОР являются краснуха и паротит, диспансерная группа «длительно и часто болеющих». В дальнейшем – курение, употребление токсических веществ, профессиональные вредности, резекция яичника, гипотиреоз, эндометриоз яичников, миома матки, хронический рецидивирующий сальпингоофорит, химиотерапевтическое лечение [1; 30; 58; 70; 79; 210]. Уровень АМГ снижается после операций, проведенных на яичниках, в частности, лечения эндометриомы [231; 244; 299]. У пациенток с эндометриозом яичника КАФ в пораженном яичнике снижено, вне зависимости от наличия оперативного вмешательства [221; 276].

СПЯ считается наиболее распространенным эндокринным заболеванием у женщин (от 3 до 20 %) [49; 110; 179; 279]. У женщин с СПЯ уровень АМГ значительно выше, что связано не только с увеличением КАФ, но и с более высокой продукцией АМГ гранулезными клетками, причем при фенотипе А выше, чем при прочих [144; 222; 266].

Избыточная масса тела/ожирение встречаются в 40–85 % случаев СПЯ, а уровень АМГ обратно пропорционален ИМТ ($p < 0,001$) и напрямую связан с уровнем Хоб. ($p = 0,03$) и ЛПНП ($p = 0,003$) [111; 126; 173; 238]. Модификация образа жизни – регулярные физические нагрузки, нормализация ИМТ – могут способствовать улучшению функции яичников и нормализации уровня АМГ [188].

Ряд мировых исследований показывают, что у пациенток с продолжительностью менструального цикла более 60 дней уровень АМГ выше, что косвенно может свидетельствовать о развитии СПЯ [133]. Действующие

отечественные клинические рекомендации отрицают рутинное исследование АМГ при СПЯ или подозрении на СПЯ, однако зарубежные исследования предполагают, что после определения единых общемировых нормативов АМГ может быть использован в качестве скринингового теста для выявления заболевания [110].

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методология и дизайн исследования

Работа выполнена в период 2018–2022 гг. на базе подразделений Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (кафедра акушерства и гинекологии № 1, консультативно-диагностическая поликлиника). В исследование включены студентки Пермского государственного медицинского университета (далее – студентки вуза), учащиеся средних специальных учебных заведений: радиотехнического колледжа и колледжа предпринимательства и сервиса (далее – студентки ссузов), а также работающие девушки, обратившиеся в поликлинику в рамках проведения профилактического осмотра.

Исследование включало два этапа:

I этап – клиническое, наблюдательное, смешанной методологии (количественные + качественные методы), выборочное, неконтролируемое, динамическое, проспективное, полномасштабное, основанное на первичной информации, которое включало 181 женщину в возрасте 18–25 лет.

Объем выборки рассчитан по методике К.А. Отдельновой, для расчета выбраны следующие условия (исследование средней точности, уровень значимости (α) – 0,05, мощность исследования – 90 %, доверительный коэффициент (t) – 2, предельно допустимая ошибка (Δ) – 2, метод формирования выборки – случайный, численность генеральной совокупности – 2192 человека (количество студентов и учащихся указанных учебных заведений, которые проходят профилактический осмотр в течение года).

Расчет необходимого объема выборки выполняли по таблице К.А. Отдельновой (Таблица 2.1) [56].

При заданных параметрах необходимый объем выборки – 100 человек, в наше исследование включен 181 человек.

Таблица 2.1 – Определение объема выборки по методике К.А. Отдельновой

Уровень значимости (p)	Уровень точности		
	Ориентировочное знакомство	Исследование средней точности	Исследование повышенной точности
0,05	44	100	400
0,01	100	225	900

Для профилактического осмотра за период 2018-2022 гг. в поликлинику обратилось 3244 человека, среди которых соответствовали критериям включения 657 человек. Для формирования выборки использовали метод жребия. Данные о каждом пациенте заносились на карточку (фамилия и номер), затем карточки помещали в барабан, перемешивали и вынимали. Номера на выбранных карточках указывали в списке для формирования выборочной совокупности. После того как из барабана доставали карточки, оставшиеся снова перемешивали. Применяли простой случайно-бесповторный отбор, при котором выбранная карточка откладывается в сторону, и отбор продолжается. В ходе жеребьевки сформирована группа из 194 человек. В дальнейшем, из исследования исключены 13 пациенток, в соответствии с критерием исключения.

Пациенткам, включенным в исследование, проводили клинико-анамнестическое и лабораторно-инструментальное обследование, оценивали: фактическое питание, образ жизни (курение, ФА, потребление алкоголя), антропометрические показатели, ОР (определение уровня АМГ, расчет КАФ).

Дополнительно проведен сравнительный анализ показателей фактического питания и уровня 25(ОН)D, минералов (макроэлементы: Са, Mg; микроэлементы: Fe, Zn). Учитывая высокую частоту встречаемости заболеваний ЩЖ в Пермском крае, выполнена оценка структуры и функции ЩЖ (УЗИ ЩЖ, анализ крови на ТТГ, АТ-ТПО). В результате пациенток разделили на следующие категории: здоровые – 115/63,5 %, гипотиреоз – 23/12,7 %, носительство АТ-ТПО – 15/8,3 %.

Критерии включения:

- возраст 18–25 лет;
- проживание на территории Перми и Пермского края не менее 2 лет;

- согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- беременность на момент проведения I этапа и в анамнезе;
- приверженность к ограничительному типу питания (религиозный пост, диета, вегетарианство и т.д.);
- отказ пациента от участия в исследовании;
- умственная неполноценность или любые другие нарушения здоровья, которые могут помешать участнице завершить исследование;
- языковой барьер, затрудняющий работу врача-исследователя с пациенткой в рамках проводимого исследования;
- участие в любых клинических исследованиях в течение трех месяцев с начала исследования;
- прием витаминно-минеральных комплексов или монопрепаратов исследуемых витаминов и минералов;
- прием ГК.

Критерии исключения:

- наступление беременности в период проведения I этапа.

Для оценки влияния сезона года на изучаемые показатели (фактическое питание, 25(OH)D, Ca, Mg, Zn, наличие/отсутствие ДЖ, тиреоидных заболеваний) пациентов разделили на две группы: лето-осень (89 чел.), зима-весна (92 чел.).

II этап – анкетирование студентов вуза и учащихся ссузов с целью оценки репродуктивного поведения.

Основное исследование выполнено на группе женщин раннего репродуктивного возраста (18–25 лет), в связи с этим расчет необходимого объема выборки для анкетирования проведен на основании данных Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Пермскому краю. Женское население ПК в возрасте 18–25 лет составило в 2019 г. 102 218 человек.

Использовали вид анкетирования:

- аудиторный (методическая и организационная разновидность анкетирования, состоящая в одновременном заполнении анкет группой людей, собранных в одном помещении);
- по полноте охвата – выборочное;
- очное – проводится в присутствии исследователя-анкетёра;
- анонимное.

Исследование повышенной точности, уровень значимости (α) – 0,01, мощность исследования – 95 %, доверительный коэффициент (t) – 2, предельно допустимая ошибка (Δ) – 2, метод формирования выборки – случайный, численность генеральной совокупности – 102 218 человек.

Расчет необходимого объема выборки выполняли по таблице К.А. Отдельновой (см. Таблицу 2.1) [56].

При заданных параметрах необходимый объем выборки – 900, в нашем исследовании проведено анкетирование 1042 человек.

Сравнение показателей в группах студенток вуза ($n = 447$) и учащихся ссузов ($n = 595$) проводили с помощью t -критерия Стьюдента для относительных величин, статистически значимым считали различия при $p < 0,05$.

Анкета самостоятельно разработана и включала 12 вопросов.

Анкета оценки репродуктивного поведения

1. Вы курите?

- a. Да
- b. Нет
- c. Редко, зависит от ситуации

2. Влияют ли алкоголь и курение на репродуктивное здоровье?

- a. Влияет положительно
- b. Влияет отрицательно
- c. Не влияет

3. С какого возраста можно начинать половую жизнь?

- a. До 18 лет
- b. После 18 лет
- c. Возраст значения не имеет

4. В каком возрасте Вы имели первую половую связь? _____ лет
(если половой жизнью не живете, переходите к вопросу № 8)
5. Сопровождался ли первый половой контакт приемом алкоголя?
 - a. Да
 - b. Нет
6. Используете ли Вы контрацепцию?
 - a. Да
 - b. Нет
 - c. Нерегулярно
7. Какие методы контрацепции Вы используете?
 - a. Календарный
 - b. Спермициды
 - c. Презервативы
 - d. Прерванный половой акт
 - e. Гормональные средства
8. Какие методы контрацепции Вы считаете высокоэффективными?
 - a. Спермициды
 - b. Презерватив
 - c. Гормональные средства
 - d. Внутриматочные средства
9. Что сделаете при подозрении на беременность?
 - a. Посоветуюсь с друзьями
 - b. Посоветуюсь с родителями
 - c. Обращусь к врачу
10. В случае наступления беременности, какое решение примете?
 - a. Сделаю аборт
 - b. Сохраню беременность
 - c. Не знаю
11. Сколько детей (включая имеющихся) Вы бы хотели иметь, если бы для этого были все необходимые условия?
 - a. Не планирую иметь детей
 - b. Одного ребенка
 - c. 2 Детей
 - d. Трех детей и более
12. Планируете ли Вы завести (еще одного) ребенка в течение ближайших двух лет?
 - a. Да
 - b. Нет
 - c. Скорее нет, чем да
 - d. Скорее да, чем нет

13. Хотели бы Вы получить дополнительную информацию о сексуальных отношениях, методах прерывания беременности и профилактики нежелательной беременности, способах сохранения репродуктивного здоровья?
- a. Да
 - b. Нет
 - c. Только по некоторым вопросам
14. В какой форме Вы бы предпочли получить информацию?
- a. Семинары, лекции
 - b. Консультация врача
 - c. ТВ, интернет
 - d. Книги, брошюры

Опрошены студенты вуза и ссузов.

Критериями оценки репродуктивного поведения служили:

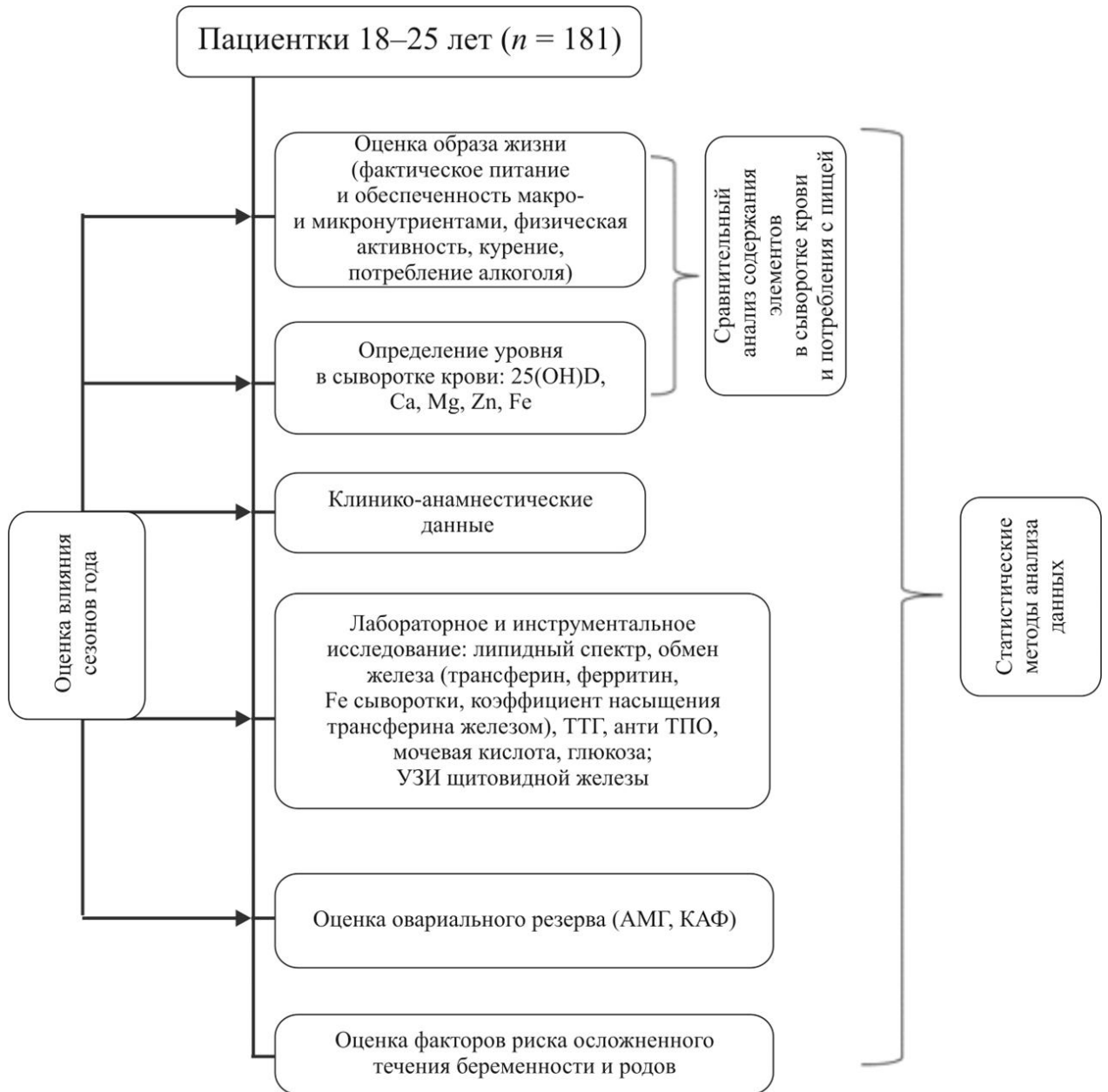
- возраст начала половой жизни (за ранее начало принимали возраст – до 18 лет);
- возраст коитархе;
- наличие/отсутствие курения;
- применение методов контрацепции;
- решение о вынашивании беременности в случае наступления незапланированной беременности;

Репродуктивные установки оценивали по следующим критериям:

- количество детей, которое хотели бы иметь, при наличии всех необходимых условий;
- планы на наличие ребенка в течение ближайших двух лет.

Дизайн исследования представлен на Рисунках 2.1 и 2.2.

I этап – описательное, неконтролируемое исследование



II этап – анкетирование студенток и учащихся с целью оценки репродуктивного поведения ($n = 1042$)

Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

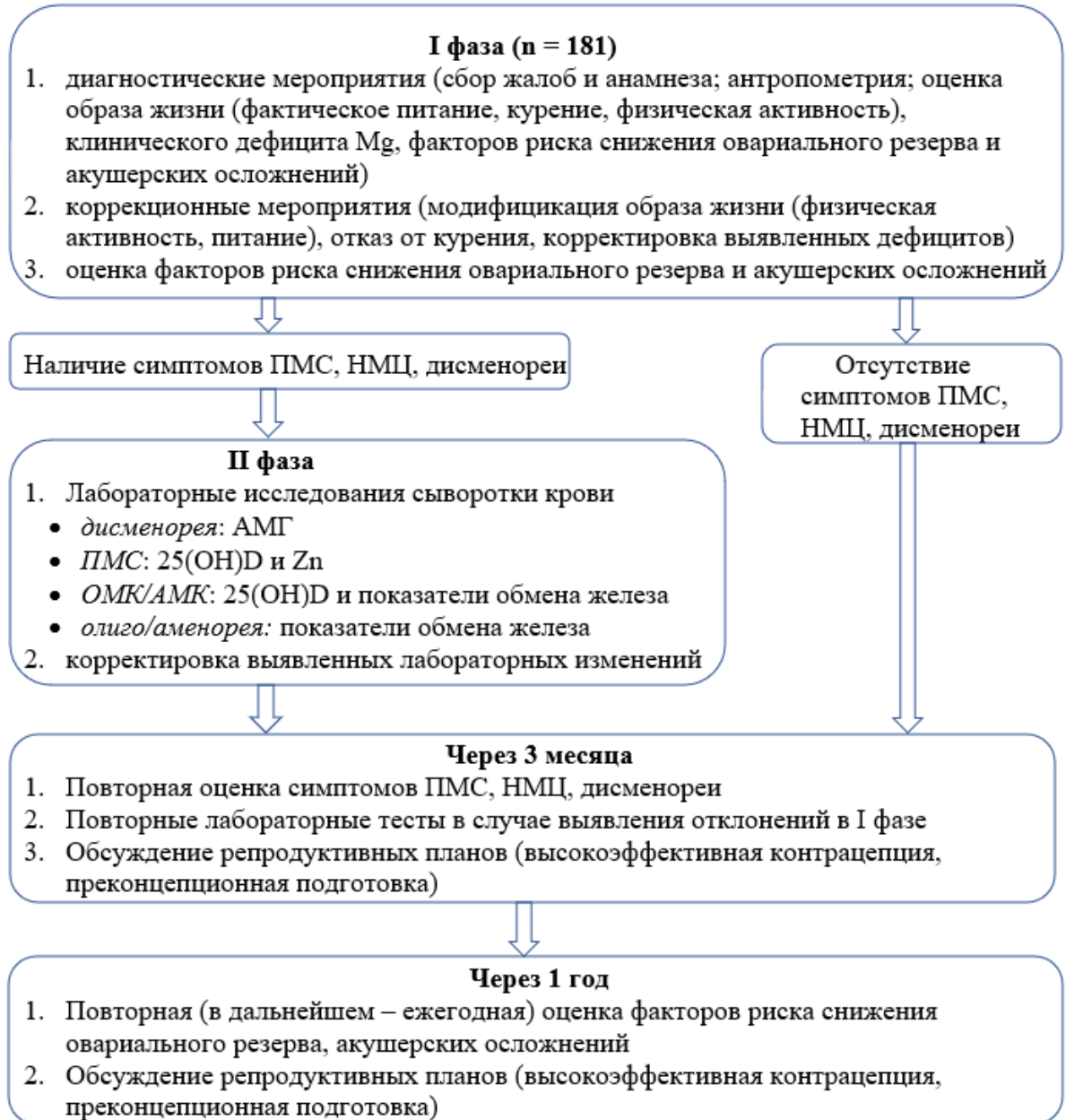


Рисунок 2.2 – Персонализированная программа прекоцепционной подготовки женщин раннего репродуктивного возраста

2.2. Клинико-anamнестическая характеристика пациенток

I этапа исследования

Клиническое обследование включало оценку данных анамнеза, жалоб, соматического (перенесенные и хронические ЭГЗ) и гинекологического статуса (менструальная функция (возраст менархе, регулярность и длительность менструального цикла, продолжительность и характер менструальных

кровотечений), анализ наличия гинекологических заболеваний, гинекологическое исследование (осмотр наружных половых органов, осмотр влагалища и влагалищной части шейки матки на зеркалах, бимануальное вагинальное и ректовагинальное исследование, осмотр и пальпацию молочных желез)).

Средний возраст обследованных – $21,3 \pm 0,16$ года (min – 18, max – 25). В зарегистрированном браке состоит 21/11 % пациенток; средний возраст состоящих в браке – $22,4 \pm 0,48$ лет, не состоящих в браке – $21,1 \pm 0,16$ лет.

При объективном осмотре определяли ИМТ по формуле $I = \frac{m}{h^2}$, где m – масса тела в килограммах, h – рост в метрах. ИМТ от 16,0 до 18,49 кг/м² соответствовал дефициту массы тела, 18,5–24,9 кг/м² – нормальной массе тела, 25–29,9 кг/м² – избыточной массе тела. Ожирение первой степени диагностировали при ИМТ, равном 30–34,9 кг/м², второй – 35–39,9 кг/м², третьей – 40 кг/м² и более. Среднее значение ИМТ – $23,7 \pm 0,36$ (min – 16,5, max – 40,9), соответствует норме. По ИМТ пациентки ранжированы следующим образом: недостаточная масса тела (ИМТ 18,5 и менее) – 11/6,1 % обследованных, нормальная (ИМТ 18,5–25) – 113/62,4 %, избыточная (предожирение, ИМТ 25–30) – 40/22,1 %, ожирение первой степени (ИМТ 30–35) – 11/6,1 %, ожирение второй степени (ИМТ 35–40) – 4/2,2 %, ожирение третьей степени (ИМТ 40 и более) – 2/1,1 %.

Практически 2/3 респондентов (118/65,2 %) отмечают наличие хронических соматических заболеваний, 121/66,9 % перенесли гинекологические заболевания (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Клинико-anamнестическая характеристика обследованных (n = 181)

Показатель	n	%	min	max
Средний возраст (лет)	21,3 ± 0,16		18	25
Социальный статус				
Состоят в браке	21	11,6		
Средний возраст состоящих в браке (лет)	22,4 ± 0,48		18	25
Не состоят в браке	160	88,4		
Средний возраст не состоящих в браке (лет)	21,1 ± 0,16		18	25
Гинекологический анамнез				
Средний возраст менархе (лет)	13,0 ± 0,09		10	16
Продолжительность менструального цикла (дней)	45,9 ± 2,6		20	282
Средняя продолжительность менструации (дней)	5,6 ± 0,08		2	10
Не живут половой жизнью	19	10,5		
Живут половой жизнью	162	89,5		
Средний возраст коитархе (лет), из них:	15,9 ± 0,42		14	22
до 18 лет	71	43,8		
в возрасте 14-15 лет	7	9,9		
Контрацепция				
Прерванный половой акт	104	64,2		
Барьерный метод	56	34,6		
Календарный метод	2	1,2		
Соматические заболевания (n = 118; 65,2%)				
Орган зрения, из них:	58	49,2		
миопия	56	96,6		
гиперметропия	2	3,4		
ЖКТ, из них:	53	44,9		
хронический гастрит, гастроудоденит	34	64,1		
хронический панкреатит	14	26,4		
хронический холецистит	7	13,2		
синдром раздраженного кишечника	2	3,8		
хронический колит	2	3,8		

Продолжение Таблицы 2.2

Показатель	n	%	min	max
синдром Жильбера	1	1,9		
полип желчного пузыря	1	1,9		
неспецифический язвенный колит	1	1,9		
гамартома печени	1	1,9		
Мочевыделительная система, из них:	22	12,1		
мочекаменная болезнь	4	18,2		
хронический пиелонефрит	15	68,2		
нефротоз	2	9,1		
гидронефроз	1	4,5		
хронический цистит, цистоуретрит	4	18,2		
ССЗ, из них:	17	9,4		
АГ	9	52,9		
пролапс митрального клапана	4	23,5		
малая аномалия развития сердца (дополнительная хорда левого желудочка)	3	17,6		
нарушение ритма сердца (синусовая тахикардия)	2	11,8		
синоатриальная блокада	2	11,8		
Заболвания ЛОР-органов, из них:	17	9,4		
хронический синусит	3	17,6		
хронический тонзиллит	13	76,5		
хронический ринит	1	5,9		
Эндокринная система, из них:	12	6,6		
гипотиреоз	5	41,7		
аутоиммунный тиреоидит	2	16,7		
микроаденома гипофиза	2	16,7		
СД 1 тип	1	8,3		
узловой зоб	2	16,7		
альдостерома	1	8,3		
Опорнодвигательный аппарат, из них:	2	1,1		
анкилозирующий спондилоартроз	1	50		

Продолжение Таблицы 2.2

Показатель	n	%	min	max
ревматоидный артрит	1	50		
Дыхательная система, из них:	9	4,9		
бронхиальная астма	8	88,9		
хронический бронхит	1	11,1		
Нервная система, из них:	74	40,9		
остеохондроз	67	90,5		
сотрясения головного мозга	2	2,7		
рассеянный склероз	1	1,3		
мигрень с аурой	1	1,3		
мигрень без ауры	1	1,3		
эпилепсия	2	2,7		
ЖДА	3	1,6		
Гинекологические заболевания (n = 121; 66,9%)				
вульвовагинит и бактериальный вагиноз	62	51,2		
хронический цервицит	5	4,1		
ИППП (хламидийная и гонококковая инфекция, трихомониаз)	17	14		
генитальный герпес	8	6,6		
абсцесс бартолиниевой железы	3	2,5		
функциональные кисты яичников	3	2,5		
эндометриоз яичника	1	0,8		
серозная цистаденома яичника	1	0,8		
НМЦ, из них:	23	19,0		
олигоменорея	17	73,9		
аменорея	2	8,7		
обильные/аномальные маточные кровотечения (ОМК/АМК)	4	17,4		
СПЯ	2	1,6		
миома матки	1	0,8		
хронический эндометрит	1	0,8		
аденомиоз	4	3,3		

Оценку клинического дефицита магния проводили согласно стандартизированному опроснику (далее – Опросник) [17].

Опрос пациенток для оценки наличия и выраженности головной боли проводился в соответствии с Международной классификацией головной боли 3-го пересмотра [277].

Факторы риска развития инсульта оценивали согласно литературным источникам [38; 80; 208; 220]. За немодифицируемые факторы принимали женский пол, предшествующие переломы, системный прием глюкокортикостероидных препаратов в течение более трех месяцев, белую (европеоидную) расу, длительную иммобилизацию, гормональные факторы: позднее менархе, аменорею в анамнезе, бесплодие, двустороннюю овариэктомию. К модифицируемым относили курение, низкую массу тела (ИМТ <18), низкое потребление Са, дефицит 25(ОН)D, злоупотребление алкоголем, злоупотребление кофеином, низкую ФА, прием лекарственных препаратов (иммунодепрессантов, антацидов, противосудорожных). В изучаемой группе не выявлено следующих факторов риска: длительная иммобилизация, бесплодие, двусторонняя овариэктомия, прием иммунодепрессантов, антацидов, злоупотребление алкоголем, злоупотребление кофеином.

Оценку интенсивности боли при дисменорее проводили по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Проведена оценка факторов риска акушерских осложнений (ПЭ, ПР, выкидыша). К группе высокого риска ПЭ относятся пациентки с ранней и/или тяжелой ПЭ в анамнезе, беременностью после вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодием, поздним репродуктивным возрастом, семейным анамнезом ПЭ, продолжительностью половой жизни до беременности менее 6 месяцев, первой беременностью, хронической АГ, СД, ожирением, антифосфолипидным синдромом, хроническими заболеваниями почек, заболеваниями соединительной ткани, мутацией фактора Лейдена [65; 93].

К факторам риска относятся ПР относят: ПР у матери пациентки, индуцированные ПР и аборт в анамнезе у самой пациентки, синдром внезапной детской смерти ранее рожденных детей, поздний репродуктивный возраст, данная беременность, наступившая при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодие в данной беременности, кровотечения на ранних сроках данной беременности, заболевания шейки матки, аномалии развития матки, мочеполовые инфекции (бактериальный вагиноз, *N. Gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *U. urealyticum*) [64].

Факторами риска выкидыша в раннем сроке являются: поздний возраст матери (40 лет и более), умеренное употребление алкоголя, кофеина (4–5 чашек кофе, или более 100 мг кофеина), курение (более 10 сигарет в день), употребление кокаина, хронические заболевания матери (антифосфолипидный синдром, тромбофилии, СПЯ, заболевания ЩЖ, некорригированный СД, целиакия), инфекции у матери (листериоз, сифилис, *Chlamydia trachomatis*, токсоплазмоз), прием ряда препаратов (итраконазол, метотрексат, нестероидные противовоспалительные препараты, ретиноиды, пароксетин и венлафаксин), ожирение, предыдущая потеря беременности на раннем сроке, аномалии и органические заболевания половых органов (врожденные аномалии матки, миома матки, операции на шейке матки, внутриматочные синехии), токсины и профессиональные вредности (ионизирующее излучение, пестициды, вдыхание анестезиологических газов), лихорадка, непосредственная травма плодного яйца, дефицит фолиевой кислоты [13; 25].

Перечень факторов риска снижения ОР составлен на основании различных литературных источников: генетические аномалии (дефекты X-хромосомы, мутации ряда генов) [1; 20; 58; 70], семейный анамнез ПНЯ [1], раннее менархе [1], курение [1; 18; 30; 70], дефицит массы тела [1], аутоиммунные заболевания [1; 18; 30; 70], химиотерапевтическое лечение [30; 58; 70], метаболические нарушения (галактоземия, вызванная недостатком галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы, гипотиреоз, СД) [30; 58; 70], операции на органах малого таза [18; 30; 70; 234], вирусные агенты (СПИД, туберкулез, малярия, ветряная оспа, шигеллез,

перенесенные в пубертатном периоде эпидемический паротит, краснуха) [18; 58; 70], идиопатическая ПНЯ [1; 70].

2.3. Методы исследования

2.3.1. Оценка образа жизни

В ходе исследования проводили оценку образа жизни, в частности двигательной активности, частоту употребления алкогольных напитков, распространенность курения, анализ фактического питания.

Анализ уровня ФА проводился по Опроснику двигательной активности ОДА23+, сформированному Д.М. Ароновым и соавт. в 2013 г.

2.3.1.1. Оценка фактического питания

Фактическое питание изучали методом регистрации с оценкой испытуемым количества потребленной пищи за одну неделю. Испытуемый самостоятельно регистрировал в письменном виде потребляемую пищу, оценивал ее количество в бытовых мерах веса или объема (ложки, стаканы, тарелки, чашки и т.д.). Затем исследователь переводил домашние меры веса/объема в граммы или миллилитры. Полученные показатели сопоставляли с Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения РФ, 2021 года. Для оценки рационов и выявления дефицитов и профицитов витаминов и минералов использовался программный комплекс «Индивидуальная диета» Версия My body 3.0 (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2009615061 от 16.09.2009). Программа позволяет определить в рационе питания количественное содержание калорий, белков, жиров, углеводов, сахара, холестерина; клетчатки, а также витаминов (А, С, D, Е, В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₁₂) и минералов (Са, Fe, I, P, K, Mg, Na, Se, Zn). Ввиду того, что программа не учитывает йодирование соли, а обследованные в 100% случаев употребляют

именно ее, принято решение не проводить оценку взаимосвязи потребления I и исследуемых параметров (гинекологической патологии, ИМТ и т.д.).

Для определения долженствующей потребности в энергии для каждой обследованной рассчитаны величины основного обмена (ВОО) на основании антропометрических параметров по формуле Миффлина – Сан Жеора: $ВОО \text{ (сутки)} = 9,99 \cdot \text{масса тела (кг)} + 6,25 \cdot \text{рост (см)} - 4,92 \cdot \text{возраст (лет)} - А$, где А – это уровень активности человека, его различают обычно по пяти степеням физических нагрузок в сутки:

- минимальная активность (сидячий образ жизни) = 1,2;
- слабая активность (легкие физические нагрузки до трех раз в неделю) = 1,375;
- средняя активность (физические нагрузки до пяти раз в неделю) = 1,55;
- высокая активность (интенсивные физические нагрузки до семи раз в неделю) = 1,725;
- экстраактивность (силовые виды спорта с ежедневными тренировками, а также те, кто выполняет тяжелую физическую работу) = 1,9.

2.3.2. Лабораторные методы

Забор крови выполняли утром натощак (8–14 часов голодания), разрешалось пить чистую негазированную воду. Накануне исследования рекомендовалось исключить физические нагрузки, прием алкоголя; воздержание от курения – за час до исследования. Кровь, полученную при венепункции, набирали в пробирки VACUETTE, производства фирмы GreinerBio-OneGmbH (Австрия). Изучали показатели: глюкоза, мочевиная кислота сыворотки, липидный спектр (Хоб., ЛПНП, ЛПВП, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды, индекс атерогенности), ферритин, Fe сыворотки, трансферрин, коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ), Zn, Mg, 25(OH)D, ТТГ, АТ-ТПО, АМГ.

Для каждого показателя принцип метода, используемый анализатор, единицы измерения и нормативные показатели представлены в Таблице 2.3.

Оценка обмена железа проводилась согласно лабораторным критериям диагностики ЛДЖ и ЖДА.

2.3.3. Инструментальные методы

УЗИ органов малого таза проводилось на аппарате ACCUVIX XG с использованием абдоминального и вагинального датчиков частотой 3,5 и 5 МГц по стандартной методике на 3–5-й дни менструального цикла. Выполнялась оценка анатомических и функциональных особенностей органов: размер матки, структура эндометрия (гиперплазия, полип), наличие миоматозных узлов, признаков аденомиоза, аномалий развития матки, размер и объем яичников, патологические образования яичников. Для оценки ОР подсчитывали КАФ: фолликулы со средним диаметром 3–9 мм в наибольшей двумерной плоскости. За снижение ОР принимали значения, установленные Болонскими критериями Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) и приказом Министерства здравоохранения РФ от 31.07.2020 № 803н: АМГ <1,2 нг/мл и КАФ <5 [172].

УЗ-критериями СПЯ при использовании трансвагинальных датчиков с 8 МГц принято считать 20 фолликулов и более диаметром 2–9 мм и/или увеличение объема любого яичника больше или равно 10 см^3 (при отсутствии желтого тела, кист или доминантного фолликула); при использовании трансвагинальных датчиков с меньшими разрешающими характеристиками или при трансабдоминальном исследовании ориентируются только на объем яичника $\geq 10 \text{ см}^3$ [49]. Роттердамские ультразвуковые критерии СПЯ – КАФ 12 и более и/или объем яичников более 10 мл [110].

Европейским обществом ESHRE и Американским обществом репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) (Роттердам, 2003) выделены основные критерии СПЯ: олигоановуляция,

гиперандрогенемия (клиническая или биохимическая), поликистозная морфология яичников по данным УЗИ. Согласно ASRM/ESHRE (2003), International PCOS Network (2018) наличие любых двух основных критериев из трех определяет наличие определённого вида (фенотипа) СПЯ: тип А («классический»): ановуляция + гиперандрогения + поликистозная структура яичников; тип В («ановуляторный»): ановуляция + гиперандрогения; тип С («овуляторный»): гиперандрогения + поликистозная структура яичников; тип D («неандрогенный»): ановуляция + поликистозная трансформация яичников [49; 172].

УЗИ ЩЖ проводилось на ультразвуковом сканере ACCUVIX XG с применением линейного датчика (с частотой 7,5 МГц и рабочей поверхностью 40 мм) вне зависимости от дня цикла. Выполнялась оценка анатомических и функциональных особенностей органа: размеры, тиреоидный объем, эхогенность паренхимы, наличие или отсутствие узловых образований.

Для определения тиреоидного объема использовали традиционный способ, когда при поперечном и продольном сканировании измеряли максимальные линейные размеры (длину – a , ширину – b , толщину – c) для каждой доли в сантиметрах. Для расчета тиреоидного объема использовали формулу J. Brunn et al. (1981): тиреоидный объем (мл или см^3) = $(a \cdot b \cdot c \text{ справа} + a \cdot b \cdot c \text{ слева}) \cdot 0,479$.

Оценка результатов ультразвукового исследования ЩЖ показала следующие результаты: отсутствие патологических изменений – 162/89,5 %, эхо-признаки аутоиммунного тиреоидита – 15/8,3 %, киста одной из долей – 2/1,1 %, изменения по типу эндемического зоба – 1/0,6 %, узловое образование – 1/0,6 %.

Таблица 2.3 – Материалы, методы, объем исследований

Показатель	Принцип метода	Анализатор	Нормы, единицы измерения	Количество исследований
Биохимический анализ крови				
Глюкоза	Гексокиназный	Architect 8000 (Abbott, США)	3,05–6,1 ммоль/л	181
Мочевая кислота сыворотки	Колориметрический фотометрический	Architect 8000 (Abbott, США)	142–339 мкмоль/л	181
Хоб.	Колориметрический фотометрический	Architect 8000 (Abbott, США)	3,5–5,2 ммоль/л	181
ЛПНП	Колориметрический фотометрический	Architect 8000 (Abbott, США)	1,9–3,4 ммоль/л	181
ЛПВП	Колориметрический фотометрический	Architect 8000 (Abbott, США)	0,9–1,9 ммоль/л	181
ЛПОНП	Колориметрический фотометрический	Architect 8000 (Abbott, США)	0,16–0,84 ммоль/л	181
Триглицериды	Ферментативный колориметрический	Architect 8000 (Abbott, США)	0–2,1 ммоль/л	181
Индекс атерогенности	Расчетный		0–3,4	181
Ферритин	Иммуноферментный анализ	Architect 8000 (Abbott, США)	15–150 мкг/л	181
Fe сыворотки	Колориметрический фотометрический	Architect 8000 (Abbott, США)	10,7–32,3 мкмоль/л	181
Трансферрин	Иммунотурбидиметрия	Architect 8000 (Abbott, США)	180–382 мг/дл	181
КНТЖ	Расчетный		15–55 %	181
Zn сыворотки	Прямая колориметрия без депротенизации	Architect 8000 (Abbott, США)	10,4–16,4 мкмоль/л	181
Ca сыворотки	Колориметрия с О-крезолфталеином	Architect 8000 (Abbott, США)	2,15–2,7 ммоль/л	181
Mg сыворотки	Колориметрия с ксилидилом синим	Architect 8000 (Abbott, США)	0,66–1,07 ммоль/л	181
25(ОН)D	Хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах	Architect 8000 (Abbott, США)	30–100 нг/мл	181
Гормональный профиль				
ТТГ	Иммунохемилюминесцентный анализ	Advia Centaur XP, Siemens (Германия)	0,4–4,0 мкМЕ/мл	181

Продолжение Таблицы 2.3

Показатель	Принцип метода	Анализатор	Нормы, единицы измерения	Количество исследований
АТ-ТПО	Иммунохемилюминесцентный анализ	Advia Centaur XP, Siemens (Германия)	0–5,6 МЕ/мл	181
АМГ	Хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах	Architect 8000 (Abbott, США)	0–12,6 нг/мл	181
Ультразвуковые исследования				
УЗИ органов малого таза	Визуальный	ACCUVIX XG, абдоминальный и вагинальный датчики частотой 3,5 и 5 МГц	–	181
УЗИ ЩЖ	Визуальный	ACCUVIX XG, линейный датчик (с частотой 7,5 МГц и рабочей поверхностью 40 мм)		181

Примечание:

- в крови Са содержится в трех формах, находящихся в динамическом равновесии: ионы Са (свободный Са) – около 50 %; Са, связанный с белками (преимущественно с альбумином) – около 40 %; комплексированный с низкомолекулярными анионами (бикарбонатами, фосфатами, лактатом, цитратом) – около 10 %. Определение общего Са – это исследование суммарного содержания всех форм Са, в связи с чем, именно этот показатель выбран для исследования;

- Индекс атерогенности рассчитывался по формуле: индекс атерогенности = (Хоб. – ЛПВП) /ЛПВП;
- КНТЖ рассчитывался по формуле: КНТЖ = (Fe сыворотки /общую железосвязывающую способность сыворотки) *100%.

2.3.4. Статистические методы

Данные о пациентках, результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования вносили в базу данных, созданную в программе Microsoft Office Excel (версия 16.55). Статистический анализ полученных данных и построение гистограмм осуществляли с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (номер регистрации 2020615715, дата регистрации 29.05.2020, разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % ДИ. В случае отсутствия нормального распределения использовали медиану (Me) и нижний и верхний квартили ($Q_1 - Q_3$). Для сравнения исследованных показателей при нормальном распределении использовали t-тест для независимых выборок. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U -критерия Манна-Уитни. При сопоставлении трех и более выборок использовали H -критерий Крускала-Уоллиса и поправка Бонферрони для множественного сравнения. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Для описания качественных показателей использовали проценты. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей ($n/\%$). При сопоставлении показателей, измеренных в номинальной или в порядковой шкале, применяли показатель Хи-квадрата Пирсона (χ^2), при малых выборках – Хи-квадрат рассчитывали с поправкой Йейтса, либо использовали двусторонний критерий Фишера.

Направление и сила корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s) (при распределении показателей, отличном от нормального). Слабая степень взаимосвязи характеризуется значениями от 0 до 0,29, умеренная – от 0,3 до 0,49, заметная – от 0,5 до 0,69, высокая – от 0,7 до 0,9. Разницу считали статистически значимой при уровне значимости $p < 0,05$, т.е. когда вероятность различия была более 95 %.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода использовали метод логистической регрессии и метод анализа ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic). Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена (ИЮ). Полученную модель считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Визуализацию распределения параметров в когортах проводили с помощью гистограмм и линейных графиков.

Глава 3. НУТРИЕНТНАЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ОРГАНИЗМА

3.1. Анализ фактического питания и обеспеченность макро- и микронутриентами

Проведена детальная оценка фактического питания с использованием программного комплекса «Индивидуальная диета 3».

Медианные уровни потребления нутриентов представлены в Таблице 3.1. Средняя калорийность рациона обследованных находится в пределах нормативного интервала – $2217,1 \pm 22,7$ ккал/сут (min – 1901,0 ккал/сут, max – 2892,4 ккал/сут). Следует помнить, что индивидуальная суточная потребность в энергии обусловлена величиной основного обмена, которая зависит от возраста, массы тела, пола и энергозатрат на конкретные виды деятельности. Суточные энергозатраты на конкретный вид деятельности рассчитываются с учетом соответствующего коэффициента ФА. Таким образом, более целесообразным представляется оценка калорийности питания индивидуально, не только по нормам, но и с учетом физической и умственной активности каждой конкретной пациентки. Поэтому проведен перерасчет долженствующей калорийности питания по базовой формуле Миффлина – Сан Жеора, полученные данные сравнили с калорийностью рациона обследованных. В результате выявлено, что у 8/4,4 % суточная калорийность выше необходимой в 2 раза.

Средний уровень потребления белка – $67,2 \pm 1,39$ г/сут (min – 35 г/сут, max – 99,1 г/сут) – соответствует физиологической потребности (60–90 г/сут); практически у каждой второй пациентки (78/43,1 %) выявлен дефицит белка в пище.

Среднее содержание общих жиров в рационе – $79,3 \pm 0,9$ г/сут (min – 52,9 г/сут, max – 98,9 г/сут), что соответствует Нормам (57–100 г/сут). Дефицит общих жиров в рационе выявлен у 4/2,2 %. Потребление насыщенных жирных кислот не должно превышать 10 % от калорийности суточного рациона. Среднее

содержание насыщенных жиров – $20,8 \pm 0,7$ г/сут (min – 10,1 г/сут, max – 57,6 г/сут), профицита/ дефицита не выявлено.

Таблица 3.1 – Уровень потребления нутриентов ($n = 181$)

Показатель	Физиологическая потребность	Средний уровень потребления	Дефицит (%)
Макронутриенты			
Энергия (ккал/сут)	1900 – 2600	$2217,1 \pm 22,7$	0
Белок (г/сут)	67 – 81	$67,2 \pm 1,39$	43,1
Общие жиры (г/сут)	63 – 87	$79,3 \pm 0,9$	2,2
Насыщенные жиры (г/сут)	10% суточной калорийности	$20,8 \pm 0,7$	0
Углеводы (г/сут)	266 - 374	$308,6 \pm 5,7$	13,8
Клетчатка (г/сут)	20-25	$14,3 \pm 0,5$	70,2
Микронутриенты			
Витамин А (мкг.рет.экв/сут)	800	$882,9 \pm 13,9$	36,5
Витамин В ₁ (мг/сут)	1,5	$0,96 \pm 0,03$	86,2
Витамин В ₂ (мг/сут)	1,8	$1,5 \pm 0,03$	60,8
Витамин В ₃ (мг/сут)	20	$18,2 \pm 0,4$	66,3
Витамин В ₆ (мг/сут)	2,0	$1,8 \pm 0,04$	58
Витамин В ₁₂ (мг/сут)	3,0	$2,44 \pm 0,7$	68,5
Витамин С (мг/сут)	100	$105,0 \pm 2,4$	53,5
Витамин D (мкг/сут)	15	$5,5 \pm 0,4$	96,1
Витамин Е (ток.экв/сут)	15	$9,4 \pm 0,4$	59,7
Са (мг/сут)	1000	$1025,9 \pm 20,7$	49,7
К (мг/сут)	3500	$2040,1 \pm 48,9$	95
Mg (мг/сут)	420	$309,3 \pm 6,6$	85,6
Na (мг/сут)	1300	$1950,8 \pm 38,2$	0
Fe (мг/сут)	18	$14,8 \pm 0,24$	80,7
Zn (мг/сут)	12	$8,9 \pm 0,2$	79,6
Se (мг/сут)	55	$36,5 \pm 1,4$	75,7
P (мг/сут)	700	$845,9 \pm 11,2$	19,3

Средний уровень потребления углеводов – $308,6 \pm 5,7$ г/сут (min – 203,4 г/сут, max – 497,6 г/сут) – ниже физиологической потребности (238–435 г/сут). Алиментарный дефицит углеводов выявлен у 25/13,8 % пациенток.

Норматив потребления добавленного сахара – 10 % суточного рациона. Среднее потребление добавленного сахара – $75,9 \pm 1,14$ г/сут (min – 40,4 г/сут, max – 128,4 г/сут). Алиментарный профицит выявлен у 4/2,2 %.

Средний уровень потребления клетчатки ниже физиологической потребности (20–25 г/сут) и составляет $14,9 \pm 0,5$ г/сут (min – 0,5 г/сут, max – 26,8 г/сут). У большинства обследованных 149/82,3 % выявлен алиментарный дефицит, у 3/1,7 % – менее 1 г/сут.

Среднее потребление витамина А у обследованных – $882,9 \pm 13,9$ мкг.рет.экв./сут (min – 568,0 мкг.рет.экв./сут, max – 1360,0 мкг рет.экв./сут), что соответствует физиологической потребности (800 мкг.рет.экв./сут). У 66/36,5 % отмечен алиментарный дефицит.

Среднее содержание витамина В₁ (тиамина) в рационе обследованных – $0,96 \pm 0,03$ мг/сут (min – 0,33 мг/сут, max – 1,99 мг/сут), что значительно ниже нормы (1,5 мг/сут). Практически у всех пациенток (156/86,2 %) выявлен алиментарный дефицит тиамина.

Показатель среднесуточного потребления витамина В₂ (рибофлавина) – $1,5 \pm 0,03$ мг/сут (min – 0,70 мг/сут, max – 2,41 мг/сут) – не достигает нормы (1,8 мг/сут). У 110/60,8 % потребление рибофлавина недостаточно.

Среднее потребление витамина В₃ (ниацина) у обследованных – $18,2 \pm 0,4$ мг/сут (min – 10 мг/сут, max – 29,3 мг/сут) – ниже уровня физиологической потребности (20 мг/сут). Для большинства пациенток (120/66,3 %) характерен алиментарный дефицит витамина В₃.

Средний уровень потребления витамина В₆ (пиридоксина) – $1,8 \pm 0,04$ мг/сут (min – 0,8 мг/сут, max – 3,03 мг/сут), что не достигает нормы (2,0 мг/сут). Субоптимальное потребление пиридоксина выявлено у 105/58 % пациенток.

Среднее содержание витамина В₁₂ (цианокобаламина) в рационе – $2,64 \pm 0,07$ мг/сут (min – 1,24 мг/сут, max – 4,56 мг/сут), показатель не достигает уровня физиологической потребности (3,0 мг/сут). Алиментарный дефицит выявлен у 121/66,9 %.

Среднее потребление аскорбиновой кислоты у обследованных – $105,0 \pm 2,4$ мг/сут (min – 62,5 мг/сут, max – 198,0 мг/сут) – соответствует физиологической потребности (100 мг/сут). Субоптимальное содержание витамина С в рационе отмечено у 97/53,5 %.

Среднесуточное потребление витамина D у обследованных – $5,5 \pm 0,40$ мкг/сут (min – 0,27 мкг/сут, max – 42,1 мкг/сут), что практически в 3 раза ниже

нормы (15 мкг/сут). У 174/96,1 % наблюдается алиментарный дефицит, у 9/4,9 % – уровень потребления менее 1 мкг/сут.

Среднее содержание витамина Е в рационе – $8,2 \pm 0,4$ мг ток.эquiv./сут (min – 7,0 мг ток.эquiv./сут, max – 21,9 мг ток.эquiv./сут), что почти в 2 раза ниже физиологической потребности (15 мг ток.эquiv./сут). У 108/59,7 % содержание витамина Е в рационе не достигает нормы.

Средний уровень потребления Са обследуемыми – $1025,9 \pm 20,7$ мг/сут (min – 610,1 мг/сут, max – 1615 мг/сут), что соответствует физиологической потребности (1000 мг/сут). Алиментарный дефицит выявлен у 90/49,7 % девушек.

Среднее потребление К – $2056,6 \pm 51,1$ мг/сут (min – 1003,8 мг/сут, max – 3982,1 мг/сут). Показатель не соответствует норме (3500 мг/сут), субоптимальный уровень потребления К отмечен у 172/95 % обследованных.

Средний уровень потребления Mg – $309,3 \pm 6,6$ мг/сут (min – 198,6 мг/сут, max – 680 мг/сут), что не соответствует физиологической потребности (420 мг/сут). Низкий уровень Mg в пище выявлен у 155/85,6 % обследованных.

Среднее содержание Na в рационе обследованных – $1950,8 \pm 38,2$ мг/сут (min – 1016,3 мг/сут, max – 2922,4 мг/сут) – выше оптимальных значений (1300 мг/сут). Лишь у каждой 5-й пациентки (34/18,8 %) потребление Na не превышает рекомендуемый норматив. У большинства же (147/81,2 %), наблюдается профицит Na в рационе, кроме того, у 20/11 % уровень превышен в 2 раза.

Проведена оценка алиментарного потребления Fe как одного из наиболее значимых микроэлементов в сохранении и поддержании РЗ. Установленная норма потребления – 18 мг/сут. Среднее потребление – $14,8 \pm 0,24$ мг/сут (min – 10,4 мг/сут, max – 22,9 мг/сут) – не достигает рекомендуемой нормы. Более чем у половины девушек (146/80,7 %) выявлено недостаточное потребление Fe с пищей.

Среднесуточное потребление Se пациентками нашего исследования ($36,5 \pm 1,4$ мкг/сут; min – 14 мкг/сут, max – 88,3 мкг/сут), что значительно ниже физиологической потребности (55 мкг/сут). Алиментарный дефицит Se выявлен у 145/75,7 %, практически у каждой 5-й пациентки (67/37,0 %) содержание Se в рационе в 2 раза ниже нормы.

Средний уровень потребления P – $845,9 \pm 11,2$ мг/сут (min – 610,6 мг/сут, max – 1217,1 мг/сут), соответствует физиологической потребности (700 мг/сут). Алиментарный дефицит наблюдается у 35/19,3 %.

Средний уровень потребления Zn – $8,9 \pm 0,2$ мг/сут (min – 4,6 мг/сут, max – 14,8 мг/сут), что значительно ниже нормы (12 мг/сут). У большинства обследованных 144/79,6 % содержание Zn в рационе ниже оптимальных значений.

Т.о. у большинства обследованных девушек (60%) отмечается несбалансированность рационов питания и множественные дефициты микро- и макронутриентов.

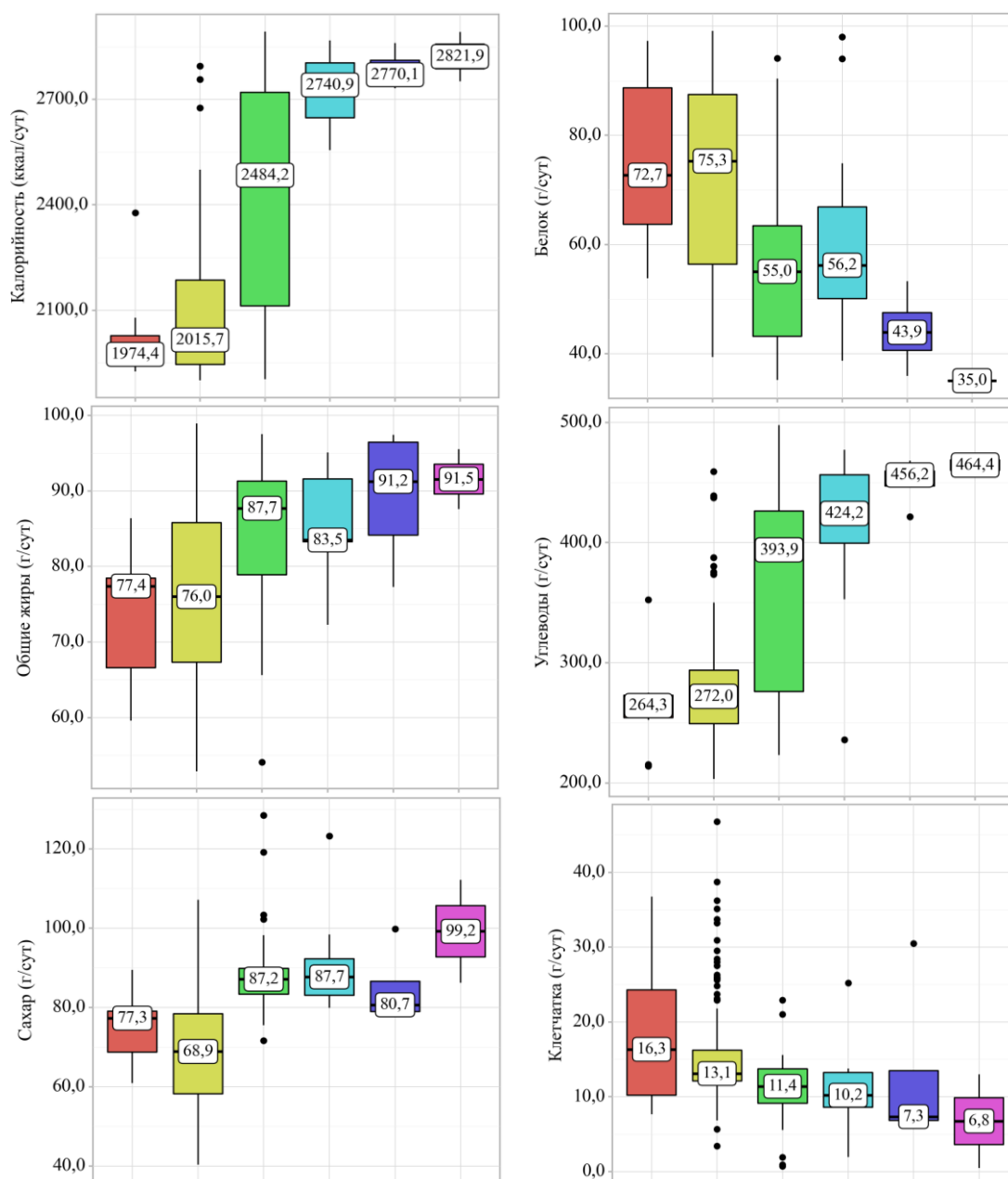
3.2. Анализ взаимосвязи фактического питания с особенностями образа жизни, гинекологическими и соматическими заболеваниями

3.2.1. Оценка взаимосвязи рациона питания и избыточной массы тела / ожирения

У пациенток с избыточной массой тела/ожирением статистически значимо выше калорийность пищи ($p < 0,001$), содержание в рационе общих жиров ($p = 0,001$), углеводов ($p = 0,001$), добавленного сахара ($p < 0,001$), Na ($p = 0,033$), ниже содержание белка ($p < 0,001$), клетчатки ($p < 0,001$) и Zn ($p < 0,001$) (*H*-критерий Крускала-Уоллиса, Рисунок 3.1). Не удалось установить статистически значимой взаимосвязи между ИМТ и потреблением насыщенных жиров ($p = 0,292$), витаминов А ($p = 0,205$), В₁ ($p = 0,638$), В₂ ($p = 0,201$), В₃ ($p = 0,320$), В₆ ($p = 0,176$), В₁₂ ($p = 0,050$), С ($p = 0,825$), D

($p = 0,973$), E ($p = 0,161$), Ca ($p = 0,895$), K ($p = 0,163$), Mg ($p = 0,054$), Fe ($p = 0,005$), Se ($p = 0,448$), P ($p = 0,126$). Наблюдаемые особенности, вероятно, связаны с особенностями питания - высокой частотой потребления рафинированной пищи (т.е. пищи, которая подверглась значительной обработке, добавке искусственных ингредиентов, сахара, соли, трансжиров) и продуктов животного происхождения.

■ Недостаточная масса тела ■ Нормальная масса тела ■ Избыточная масса тела ■ Ожирение I степени ■ Ожирение II степени ■ Ожирение III степени



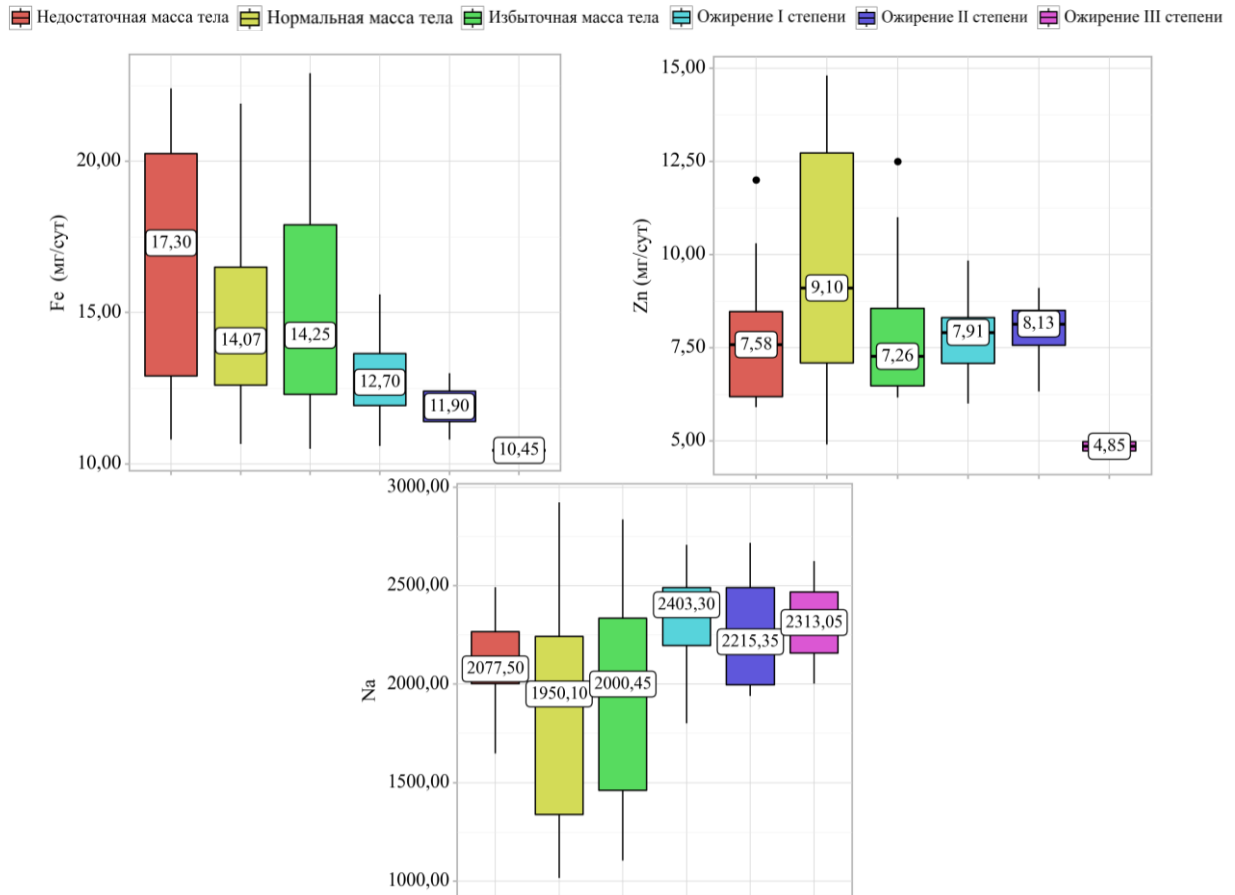


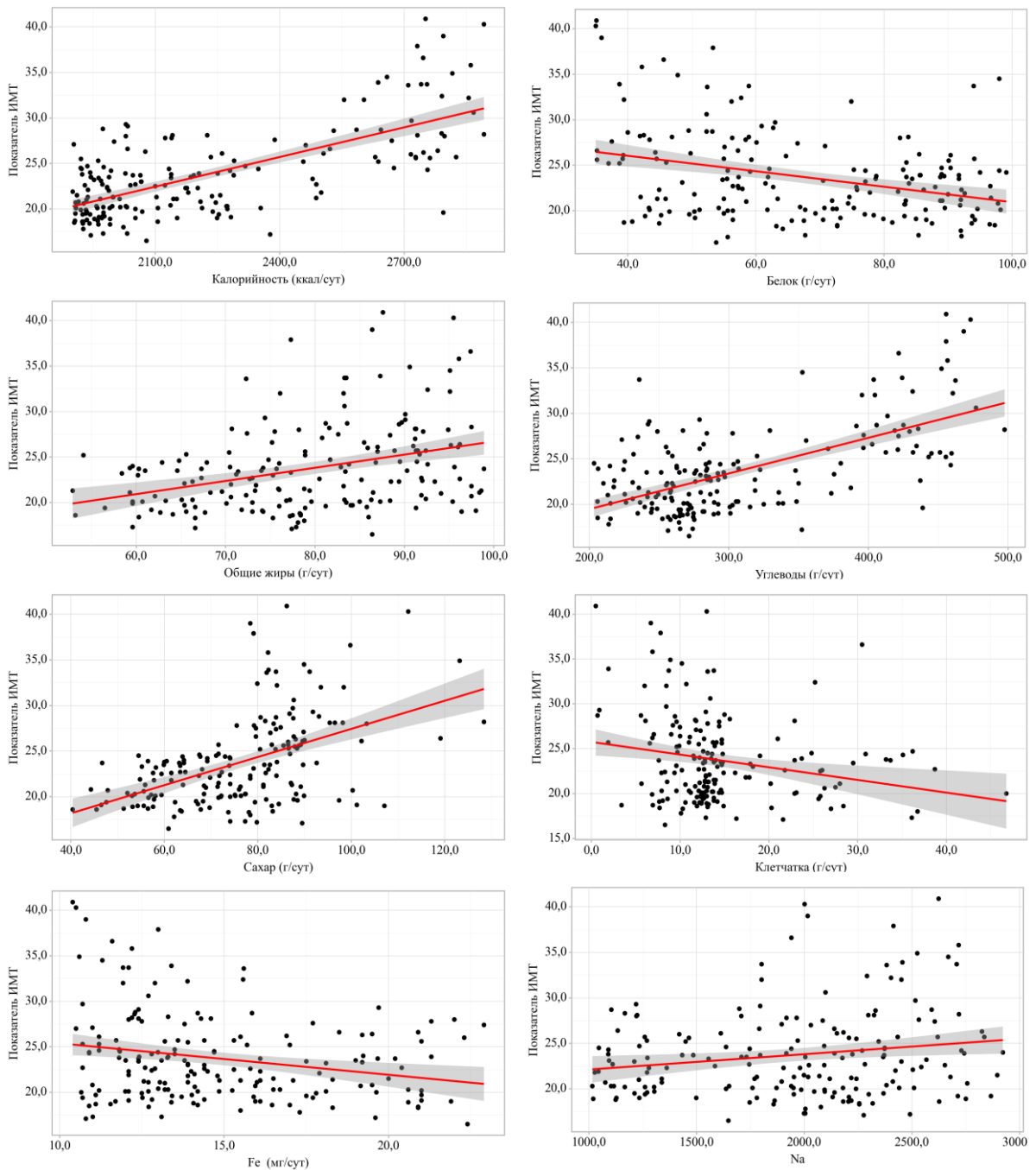
Рисунок 3.1 – Зависимость ИМТ от потребления калорий ($p < 0,001$), белка ($p < 0,001$), общих жиров ($p < 0,001$), углеводов ($p < 0,001$), добавленного сахара ($p < 0,001$), клетчатки ($p < 0,001$), Na ($p = 0,033$), Zn ($p = 0,031$), Fe ($p = 0,005$)

Корреляционный анализ взаимосвязи ИМТ и потребления нутриентов установил заметную прямую связь в случае потребления калорий ($r_s = 0,578$; $p < 0,001$), умеренную прямую связь в случае общих жиров ($r_s = 0,345$; $p < 0,001$), углеводов ($r_s = 0,473$; $p < 0,001$), добавленного сахара ($r_s = 0,493$; $p < 0,001$), слабую прямую связь – Na ($r_s = 0,127$; $p = 0,088$); слабую обратную связь при оценке потребления клетчатки ($r_s = -0,190$; $p = 0,010$), белка ($r_s = -0,271$; $p < 0,001$), Zn ($r_s = -0,160$; $p = 0,031$), Fe ($r_s = -0,196$; $p = 0,008$).

На основании наличия корреляций ИМТ с исследованными показателями, был проведен расчет линейных регрессий (Рисунок 3.2.), в которых в качестве зависимой переменной использовали ИМТ, а в качестве

предикторов – исследованные параметры. На основании расчета коэффициентов линейной регрессии, получено уравнение предсказанного ИМТ:

- $Y_{\text{ИМТ}} = 0,01 \times X_{\text{Калорийность}} + 0,844$, где $X_{\text{Калорийность}}$ – количество потребления калорий ($t = 16,11; p < 0,001$). Стандартная ошибка оценки модели = 3,09 кг/м², $r^2 = 0,59$ ($F = 259,54; p < 0,001$). Выбросов не обнаружено, остатки распределены нормально.



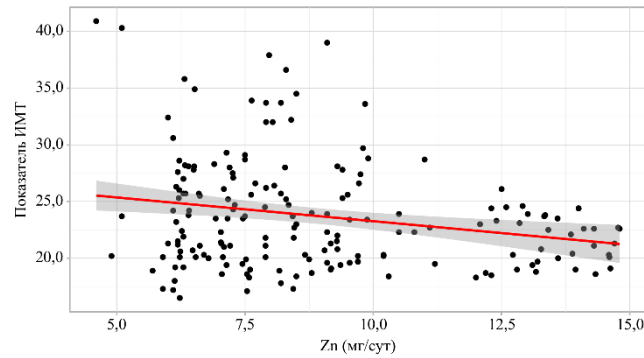


Рисунок 3.2. – График регрессионной функции зависимости ИМТ от потребления калорий, белков, общих жиров, углеводов, добавленного сахара, клетчатки, Na, Fe и Zn

Т.о. у девушек с избыточной массой тела / ожирением отмечены большая калорийность пищи ($p < 0,001$), содержание общих жиров ($p < 0,001$), углеводов ($p < 0,001$), добавленного сахара ($p < 0,001$), и Na ($p = 0,033$), а также недостаточное содержание белка ($p < 0,001$), клетчатки ($p < 0,001$), Fe ($p = 0,005$) и Zn ($p < 0,001$).

3.2.2. Оценка взаимосвязи рациона питания и гинекологических заболеваний

Анализ рациона питания у пациенток, страдающих дисменореей (U -критерий Манна-Уитни), не показал статистически значимой зависимости от калорийности рациона ($p = 0,632$), содержания в пище белка ($p = 0,601$), общего и насыщенных жиров ($p = 0,346$; $p = 0,603$), углеводов ($p = 0,255$), добавленного сахара ($p = 0,255$), клетчатки ($p = 0,392$); витаминов А ($p = 0,704$), В₁ ($p = 0,821$), В₂ ($p = 0,513$), В₃ ($p = 0,595$), В₆ ($p = 0,223$), В₁₂ ($p = 0,572$), С ($p = 0,722$), D ($p = 0,425$), Е ($p = 0,289$), Са ($p = 0,920$), К ($p = 0,693$), Mg ($p = 0,443$), Fe ($p = 0,312$), Se ($p = 0,925$) и Р ($p = 0,956$).

У девушек с дисменореей ($n = 119$) отмечено статистически значимо меньшее потребление Zn ($p = 0,023$) и большее – Na ($p = 0,017$) (Рисунок 3.3).

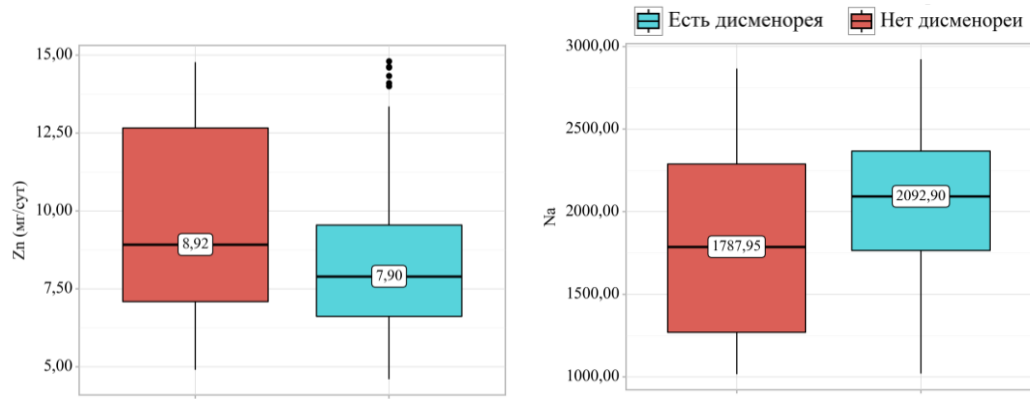


Рисунок 3.3 – Показатели Na и Zn в группе пациенток с дисменореей

На основании значимых логистических регрессий построены ROC-кривые. Пороговое значение потребления Na в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение ИЮ, составило 1858,000 мг/сут, Zn – 11,100 мг/сут. Наличие дисменореи прогнозировалось при значении потребления Zn ниже, а Na – выше соответствующих величин. Чувствительность и специфичность модели составили, в случае Zn – 86,6 и 37,1 %, Na – 71,4 и 54,8 % соответственно (Рисунок 3.4).

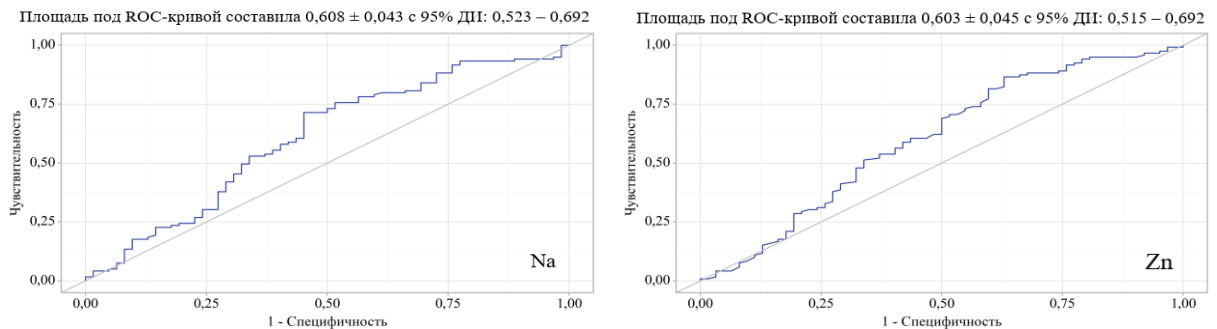


Рисунок 3.4 – ROC-кривые зависимости вероятности дисменореи от потребления Na, Zn

Анализ рациона питания у пациенток, страдающих ПМС (*U*-критерий Манна-Уитни), не выявил статистически значимой связи с потреблением белка ($p = 0,480$), общего и насыщенных жиров ($p = 0,091$; $p = 0,285$), углеводов ($p = 0,326$), клетчатки ($p = 0,058$); витаминов А ($p = 0,063$), В₁ ($p = 0,722$), В₂ ($p = 0,409$), В₃ ($p = 0,437$), В₆ ($p = 0,130$), В₁₂ ($p = 0,994$),

C ($p = 0,348$), D ($p = 0,575$), E ($p = 0,928$), Ca ($p = 0,677$), K ($p = 0,908$), Fe ($p = 0,056$), Se ($p = 0,616$) и P ($p = 0,898$).

У пациенток, страдающих ПМС ($n = 118$), отмечено статистически значимо большие калорийность пищи ($p = 0,017$), потребление добавленного сахара ($p = 0,019$) и Na ($p = 0,013$), меньшее – Mg ($p = 0,001$) и Zn ($p < 0,001$) (Рисунок 3.5).

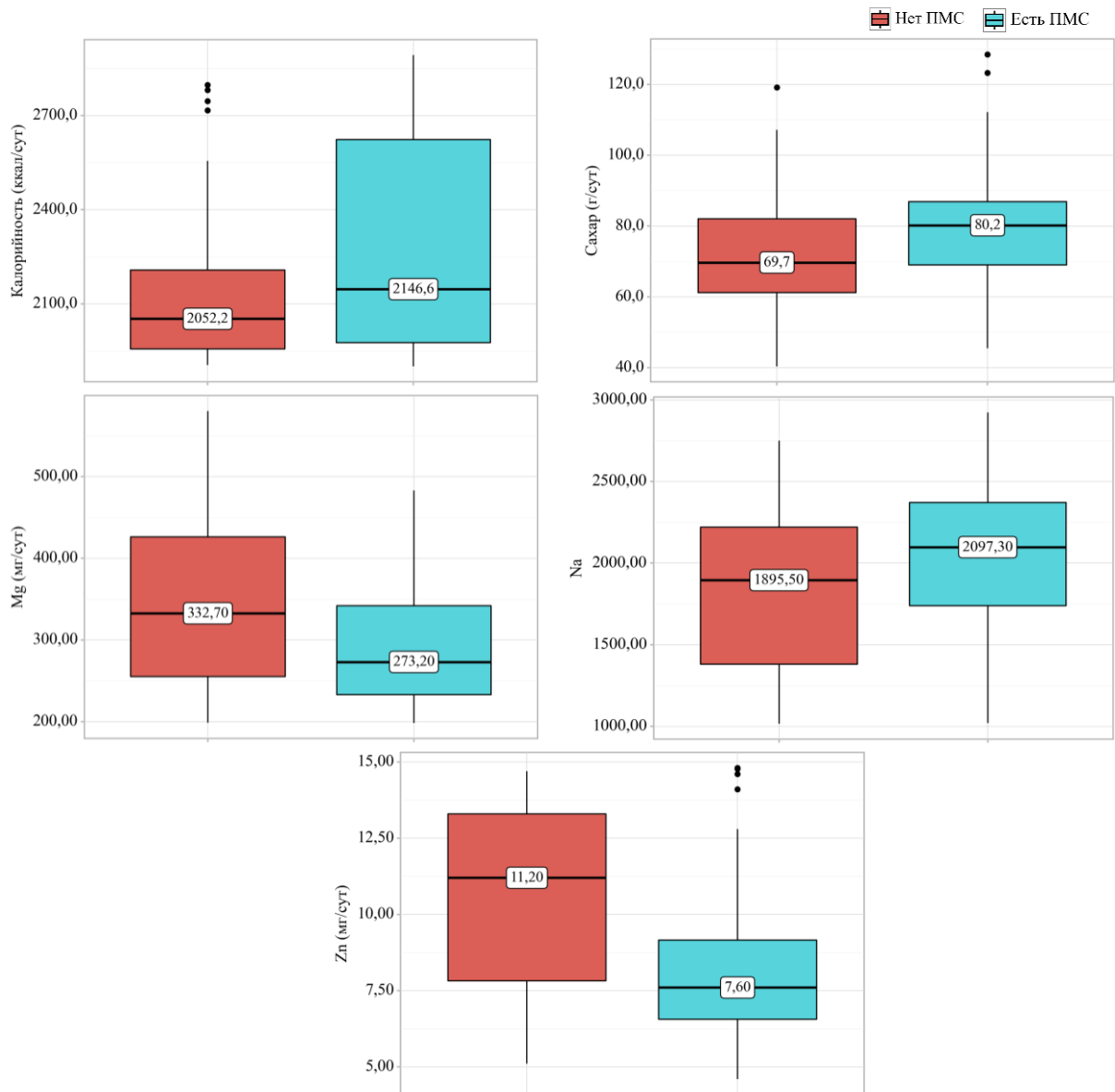


Рисунок 3.5 – Содержание калорий, добавленного сахара, Na, Mg и Zn в рационе пациенток с ПМС

На основании статистически значимых логистических регрессий построены ROC-кривые. Пороговое значение в точке cut-off, которому

соответствовало наивысшее значение ИЮ, для калорийности составило 2388,000 ккал/сут, добавленного сахара – 71,100 г/сут, Mg – 299,000 мг/сут, Na – 2021,800 мг/сут, Zn – 11,100 мг/сут. Наличие ПМС прогнозировалось при значении потребления калорий, добавленного сахара, Na выше или равном, а Mg и Zn – ниже соответствующей величины. Чувствительность и специфичность модели в случае потребления калорий составили 33,9 и 88,9 %, добавленного сахара – 73,7 и 52,4 %, Na – 56,8 и 68,3 %, Mg – 66,1 и 61,9 %, Zn – 94,9 и 52,4 % соответственно (Рисунок 3.6).

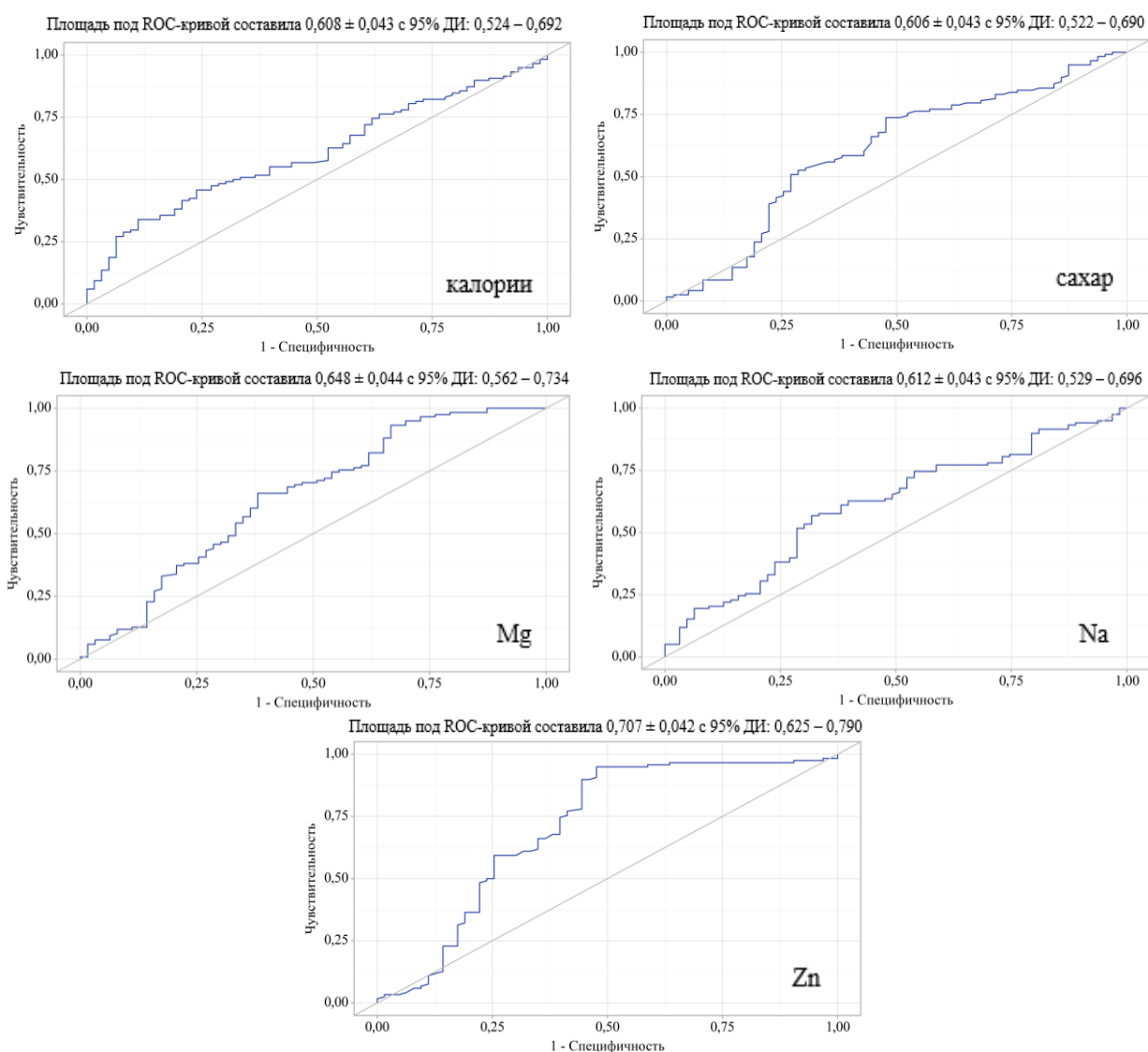


Рисунок 3.6 – ROC-кривые зависимости вероятности ПМС от калорийности, содержания добавленного сахара, Mg, Na и Zn в рационе

В группе пациенток с обильными/аномальными маточными кровотечениями (ОМК/АМК) (H -критерий Крускала-Уоллиса) выше потребление общих жиров ($p = 0,041$), ниже – Fe ($p = 0,019$) (Рисунок 3.7).

Не выявлено статистически значимой взаимосвязи между вероятностью различных типов НМЦ ($n = 75$) и калорийностью рациона ($p = 0,253$), содержанием белка ($p = 0,181$), насыщенных жиров ($p = 0,095$), углеводов ($p = 0,640$), добавленного сахара ($p = 0,228$), клетчатки ($p = 0,592$), витаминов А ($p = 0,503$), В₁ ($p = 0,373$), В₂ ($p = 0,397$), В₃ ($p = 0,389$), В₆ ($p = 0,730$), В₁₂ ($p = 0,421$), С ($p = 0,429$), D ($p = 0,231$), Е ($p = 0,771$), Са ($p = 0,254$), К ($p = 0,464$), Mg ($p = 0,973$), Na ($p = 0,332$), Se ($p = 0,261$), Р ($p = 0,714$), Zn ($p = 0,496$).

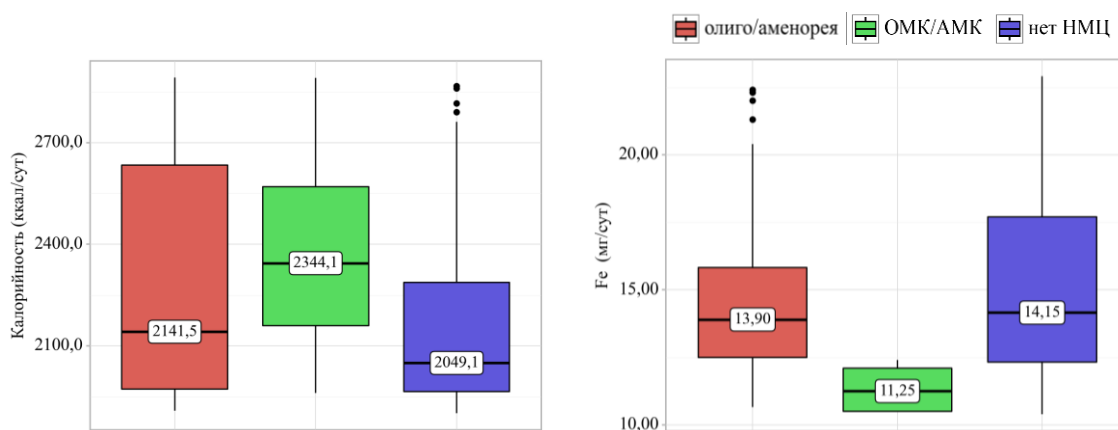


Рисунок 3.7 – Содержание в рационе общих жиров и Fe у пациенток с ОМК/АМК

Учитывая важность изучения влияния потребления витаминов на развитие гинекологических заболеваний, провели статистический анализ не только с применением H -критерия Крускала-Уоллиса, но и с помощью ROC-анализа. Полученные модели не показали статистической значимости.

Т.о. рационы питания пациенток, страдающих исследуемыми гинекологическими заболеваниями, имеют следующие особенности: при дисменорее снижено потребление Zn ($p = 0,023$) и увеличено содержание в пище Na ($p = 0,017$); при ПМС отмечены большая калорийность пищи ($p = 0,017$), избыточное потребление добавленного сахара ($p = 0,019$) и Na

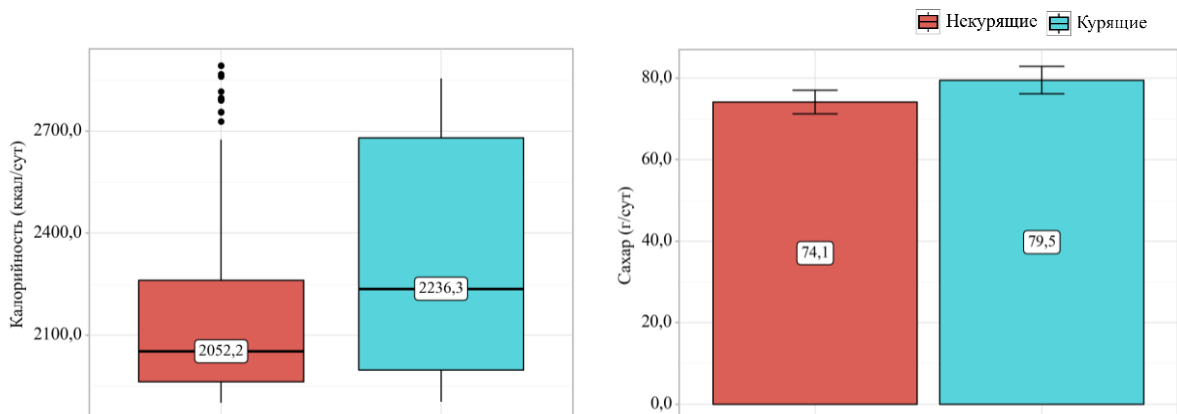
($p = 0,013$), и недостаточное – Mg ($p = 0,001$) и Zn ($p < 0,001$); для ОМК/АМК характерно повышенное потребление общих жиров ($p = 0,041$) и низкое – Fe ($p = 0,019$).

3.2.3. Оценка особенностей рациона питания у курящих девушек

Курящими оказались 60/33,1 %, из которых 32/53,3 % курят традиционные сигареты, 28/46,7 % – электронные, 41/68,3 % - кальян. Кроме того, 13/10,7 % девушек не курящих, периодически курят кальян.

Не удалось обнаружить статистически значимой связи (U -критерий Манна-Уитни) между курением и содержанием в пище общего и насыщенного жиров ($p = 0,289$; $p = 0,780$), углеводов ($p = 0,051$), витаминов А ($p = 0,054$), В₁ ($p = 0,355$), В₃ ($p = 0,292$), В₆ ($p = 0,205$), В₁₂ ($p = 0,694$), С ($p = 0,831$), D ($p = 0,209$), Е ($p = 0,215$), Са ($p = 0,311$), К ($p = 0,052$), Mg ($p = 0,488$), Na ($p = 0,141$), Fe ($p = 0,969$), Se ($p = 0,965$), Р ($p = 0,878$), Zn ($p = 0,130$).

У курящих пациенток выявлена статистически значимо большая калорийность пищи ($p = 0,020$), содержание в рационе добавленного сахара ($p = 0,017$), витамина В₂ ($p = 0,004$), а также меньшее потребление белков ($p < 0,001$) и клетчатки ($p = 0,031$) (Рисунок 3.8).



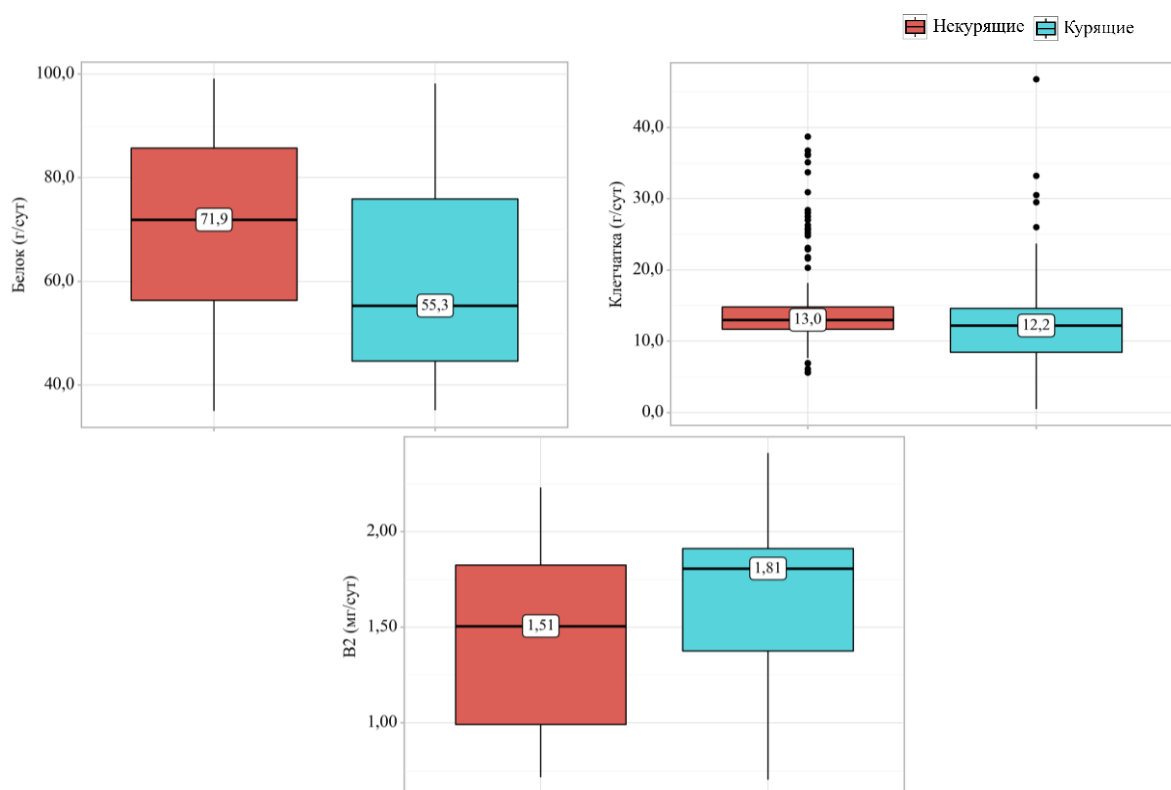


Рисунок 3.8 – Содержание в пище калорий, белка, сахара, клетчатки и витамина В2 в зависимости от курения

На основании значимых логистических регрессий проведено построение ROC-кривых. Пороговое значение в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение ИЮ, для потребления калорий составило 2388,000 ккал/сут, белка – 56,300 г/сут, добавленного сахара – 78,400 г/сут, клетчатки – 11,200 г/сут, витамина В₂ – 1,832 мг/сут. При курении прогнозировалось значение потребление калорий, добавленного сахара и витамина В₂ выше или равном, а белка и клетчатки – ниже соответствующей величины. Чувствительность и специфичность модели для потребления калорий составили 45,0 и 83,5 %, белка – 53,3 и 75,2 %, сахара – 65,0 и 59,5 %, клетчатки – 48,3 и 78,5 %, витамина В₂ – 46,7 и 78,5 % соответственно (Рисунок 3.9).

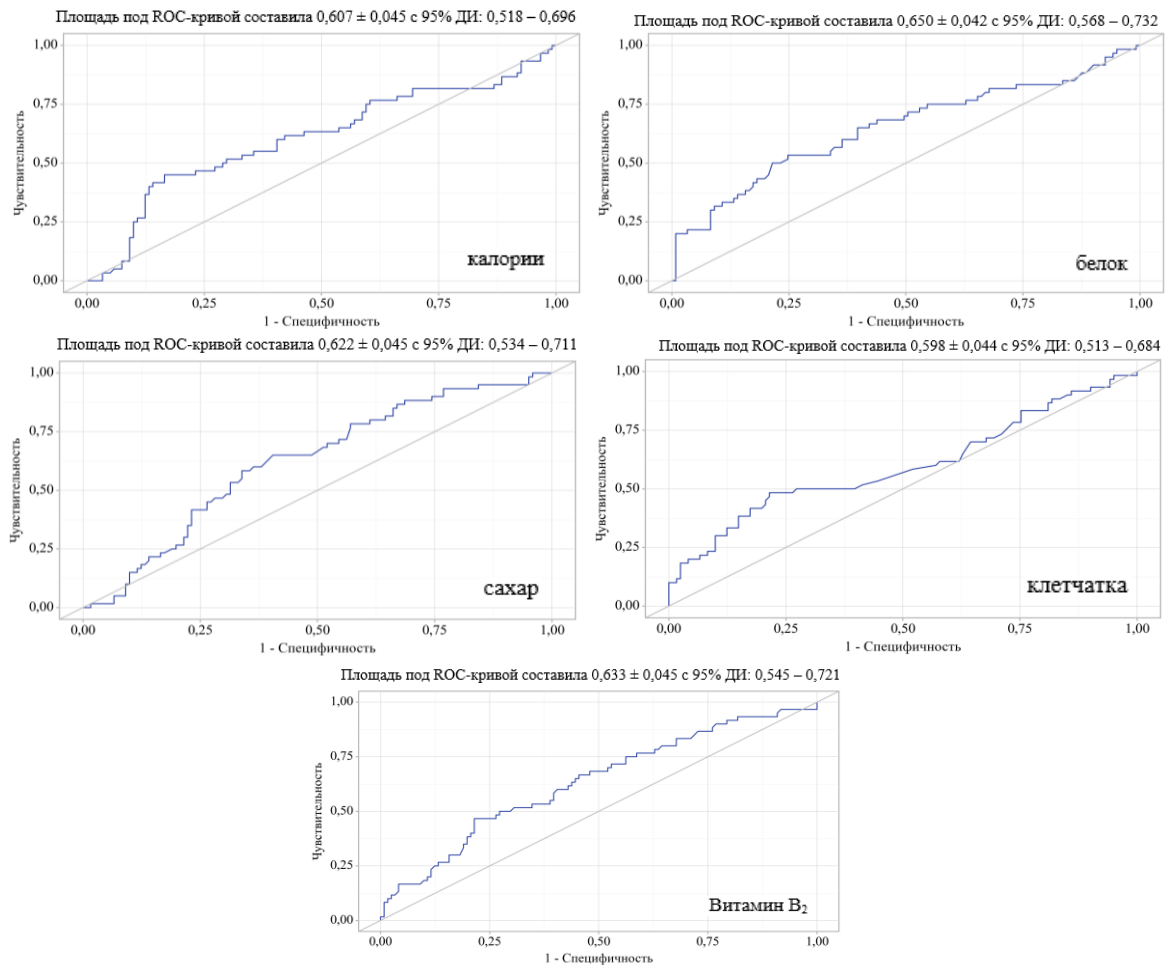


Рисунок 3.9 – ROC-кривые зависимости потребления калорий, белка, сахара, клетчатки и витамина В₂ от курения

Т.о. рацион питания курящих характеризуется большими энергоемкостью пищи ($p = 0,020$), профицитом добавленного сахара ($p = 0,017$) и витамина В₂ ($p = 0,017$), а также дефицитом клетчатки ($p = 0,031$) и белка ($p < 0,001$).

3.2.4. Оценка особенностей рациона питания в зависимости от сезона года

Анализ рационов питания в зависимости от сезона года (U -критерий Манна-Уитни) не показал статистически значимой связи в случае калорийности ($p = 0,284$), потребления общих жиров ($p = 0,433$), углеводов ($p = 0,081$), добавленного сахара ($p = 0,588$), витаминами В₁ ($p = 0,124$), В₂

($p = 0,430$), B_3 ($p = 0,660$), B_6 ($p = 0,388$), B_{12} ($p = 0,389$), C ($p = 0,841$), D ($p = 0,677$), E ($p = 0,449$), Ca ($p = 0,395$), K ($p = 0,163$), Mg ($p = 0,237$), Na ($p = 0,283$), Fe ($p = 0,052$), P ($p = 0,534$), Zn ($p = 0,836$), Se ($p = 0,077$).

В летне-осенний период отмечено статистически значимо большее потребление белка ($p = 0,033$), клетчатки ($p = 0,024$), витамина А ($p = 0,005$); в зимне-весенний – насыщенных жиров ($p = 0,006$) (Рисунок 3.10). Высокое потребление клетчатки и витамина А в летне-осеннее время, вероятно связано с большей доступностью и разнообразием свежих фруктов, овощей и ягод в указанный период, а высокое потребление насыщенных жиров в зимне-весеннее время ($p = 0,004$) – с культурными особенностями (значительное количество выходных и праздничных дней).

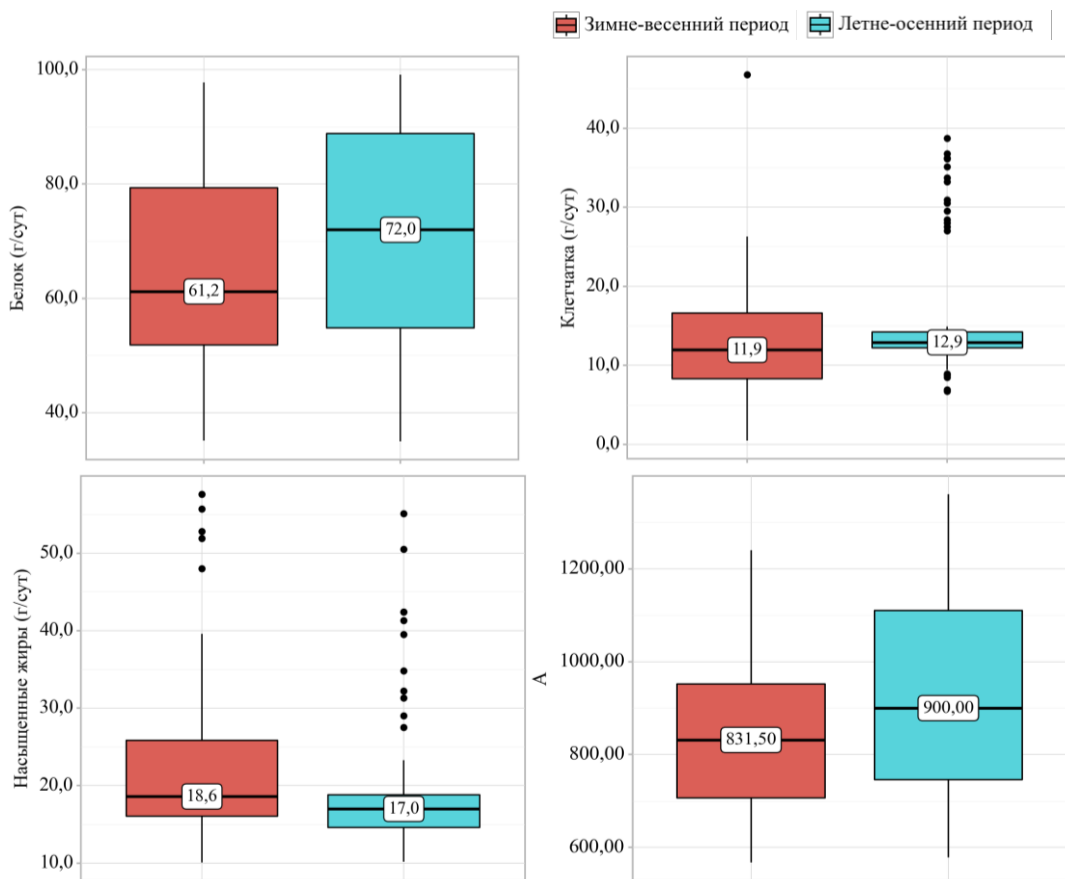


Рисунок 3.10 – Потребление, в зависимости от сезона, белка, насыщенных жиров, клетчатки, витамина А

На основании статистически значимых логистических регрессий построены ROC-кривые. Пороговое значение потребления в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение ИЮ, для белка составило 77,000 г/сут, для клетчатки – 11,500 г/сут, насыщенных жиров – 19,000 г/сут, витамина А – 971,000 мкг.рет.экв/сут. В летне-осенний период потребление белка, клетчатки и витамина А характеризовалось значением выше, а насыщенных жиров – ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели для белка составили 46,1 и 72,8 %, клетчатки – 87,6 и 48,9 %, насыщенных жиров – 75,3 и 46,7 %, витамина А – 41,6 и 80,4 %, соответственно (Рисунок 3.11).

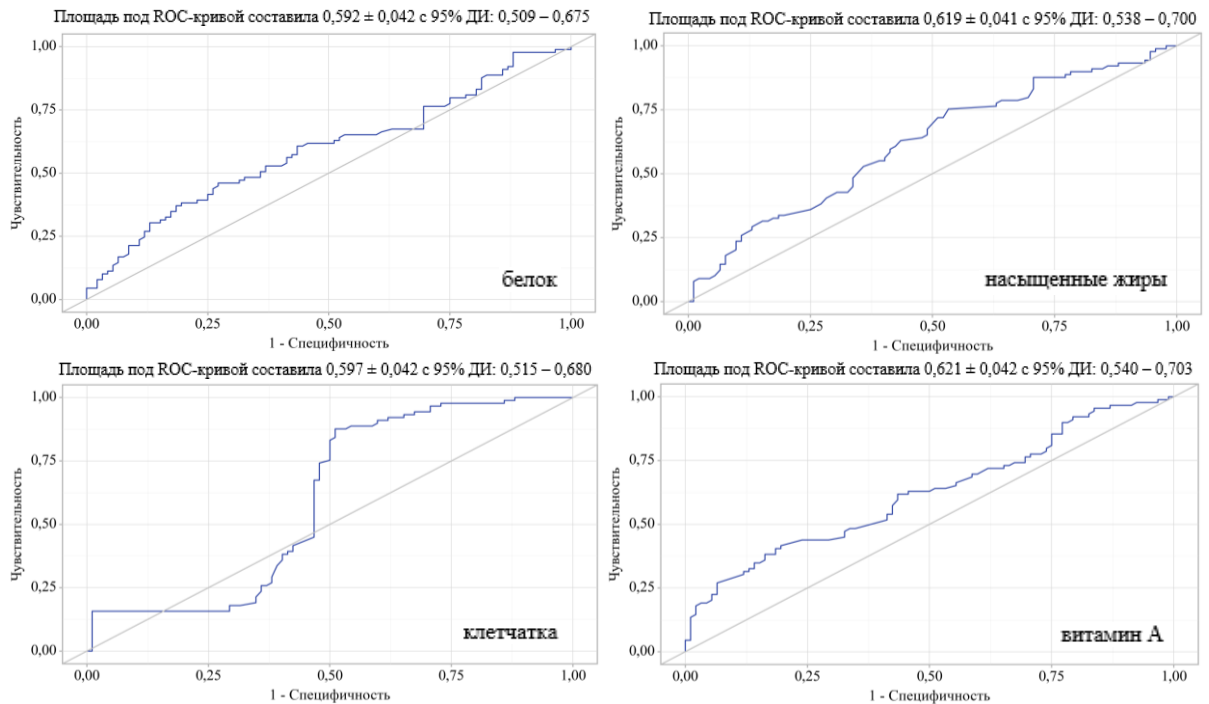


Рисунок 3.11 – ROC-кривые, характеризующие зависимость потребления белка, насыщенных жиров, клетчатки, витамина А от сезона

Т.о. в зимне-весенний период отмечено большее потребление насыщенных жиров ($p = 0,006$), а в летне-осенний период – белка ($p = 0,033$), клетчатки ($p = 0,024$) и витамина А ($p = 0,005$).

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ОЦЕНКИ ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ, ОБРАЗА ЖИЗНИ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ДАННЫМИ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для проведения сравнительного анализа выбраны наиболее значимые в сохранении и поддержании РЗ микронутриенты: витамин D, Ca, Mg, Zn, Fe [19]. Не проводилась оценка витамина B₉ (фолиевой кислоты) как широко изученного в настоящее время.

4.1. Витамин D

Средний уровень 25(OH)D – $22,7 \pm 0,77$ нг/мл, дефицит относительно лабораторной нормы (30–100 нг/мл) отмечен практически у каждой второй пациентки (86/47,5 %; из них тяжелый дефицит – у 11/12,8 %), недостаточность – у 65/35,9 %. Лишь каждая 6-я пациентка (30/16,6 %) имеет достаточное содержание 25(OH)D. Превышения рекомендуемой нормы не выявлено ни у одной обследованной.

Корреляционный анализ взаимосвязи потребления витамина D и уровня 25(OH)D, установил слабую прямую связь ($r_s = 0,113$; $p = 0,131$). При увеличении потребления витамина D на 1 мкг/сут следует ожидать увеличение уровня 25(OH)D на 0,437 нг/мл. Полученная модель объясняет 5,2 % наблюдаемой дисперсии уровня 25(OH)D (Рисунок 4.1).

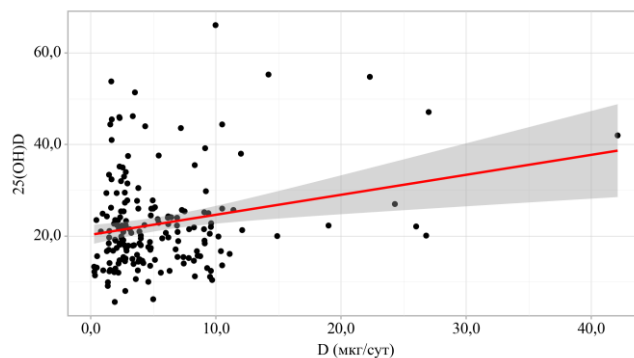


Рисунок 4.1 – Зависимость уровня 25(OH)D от потребления витамина D

В ходе анализа (*H*-критерий Крускала-Уоллиса) выявлена статистически значимая связь между концентрацией 25(ОН)D и ИМТ ($p = 0,003$): снижение показателя ниже лабораторной нормы (30 нг/мл) отмечено у 10/90,9 % с недостатком массы, у 86/76,1 % – с нормальным ИМТ, у 38/95 % – с избыточной массой тела, у 17/100 % – страдающих ожирением (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Зависимость ИМТ от уровня 25(ОН)D

Категория	Уровень 25(ОН)D (нг/мл)		<i>p</i>
	<i>Me</i>	<i>n</i>	
Недостаточная масса тела	21,1	11	0,014
Нормальная масса тела	21,5	113	
Избыточная масса тела	19,7	40	
Ожирение I степени	16,8	11	
Ожирение II степени	12,9	4	
Ожирение III степени	15,5	2	

Корреляционный анализ взаимосвязи ИМТ и уровня 25(ОН)D показал слабую обратную связь ($r_s = -0,216$; $p = 0,003$). Наблюдаемая зависимость описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{ИМТ}} = -0,114 \cdot X_{25(\text{ОН})D} + 26,318$. При увеличении уровня 25(ОН)D на 1 нг/мл следует ожидать уменьшения показателя ИМТ на 0,114. Полученная модель объясняет 6,1 % наблюдаемой дисперсии показателя ИМТ (Рисунок 4.2).

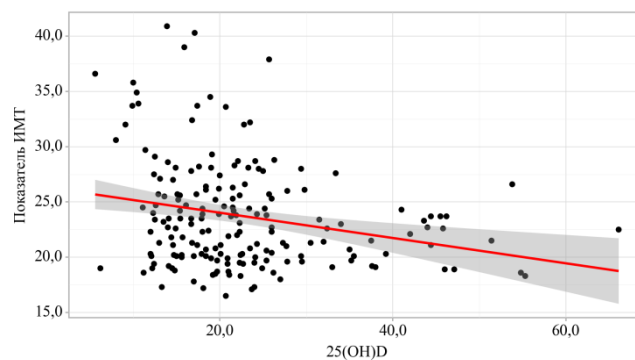


Рисунок 4.2 – Зависимость ИМТ от уровня 25(ОН)D

Проведен анализ (*U*-критерий Манна-Уитни) зависимости вероятности гинекологических заболеваний от концентрации 25(ОН)D, в ходе которого не удалось выявить статистически значимых различий между содержанием

25(OH)D в случае дисменореи и без нее ($p = 0,150$), в то время как пациентки с ПМС имеют статистически значимо меньший уровень 25(OH)D в сравнении со здоровыми ($p = 0,033$).

У 100 % пациенток с ОМК/АМК выявлен дефицит 25(OH)D, в случае олиго/аменореи дефицит 25(OH)D отмечен у 48,6 %, недостаточность – у 44,2 % (Хи-квадрат, $p = 0,007$) (Рисунок 4.3).

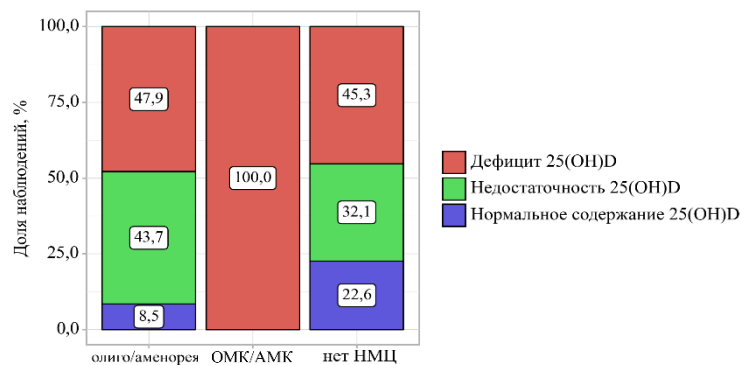


Рисунок 4.3 – Наличие НМЦ в зависимости от уровня 25(OH)D

Среди курящих пациенток (U -критерий Манна-Уитни) чаще встречается дефицит и недостаточность 25(OH)D ($p = 0,457$, Таблица 4.2), однако различия статистически незначимы.

Таблица 4.2 – Зависимость дефицита и недостаточности 25(OH)D от курения

Категория	Некурящие ($n = 121$), абс. (%)	Курящие ($n = 60$), абс. (%)	p
Нормальное содержание 25(OH)D	23 (19,0)	7 (11,7)	0,457
Недостаточность 25(OH)D	42 (34,7)	23 (38,3)	
Дефицит 25(OH)D	56 (46,3)	30 (50,0)	

В ходе анализа не получено статистически значимой связи между уровнем 25(OH)D и сезоном года ($p = 0,446$) (Таблица 4.3). Нами не проводилась оценка частоты и длительности пребывания респондентов на солнце.

Таблица 4.3 – Уровень 25(OH)D в зависимости от сезона

Категория	Уровень 25(OH)D (нг/мл)		<i>p</i>
	<i>Me</i>	<i>n</i>	
Зимнее-весенний период	20,7	92	0,486
Летнее-осенний период	19,5	89	

Т.о. дефицит 25(OH)D характерен для 47,5 % девушек раннего репродуктивного возраста, недостаточность – для 35,9 %. Выявлены корреляционные связи между уровнем 25(OH)D и потреблением витамина D (прямая слабая, $r_s = 0,113$), ИМТ (обратная слабая, $r_s = -0,216$). У пациенток с ПМС ($p = 0,033$) и ОМК/АМК ($p = 0,007$) уровень 25(OH)D статистически значимо ниже.

4.2. Кальций

Среднее содержание общего Са в сыворотке крови – $2,38 \pm 0,01$ ммоль/л – находится в пределах рекомендуемого диапазона (2,15–2,7 ммоль/л), у 7/3,8 % выявлена гипокальциемия, у 166/91,7 % – нормакальциемия. Гиперкальциемии нет ни у одной пациентки.

Недостаточное потребление Са с пищей выявлено у 90/49,7 %. В ходе корреляционного анализа взаимосвязи уровня общего Са в сыворотке крови и потребления Са с пищей установлена слабая прямая связь ($r_s = 0,109$; $p = 0,146$) (Рисунок 4.4).

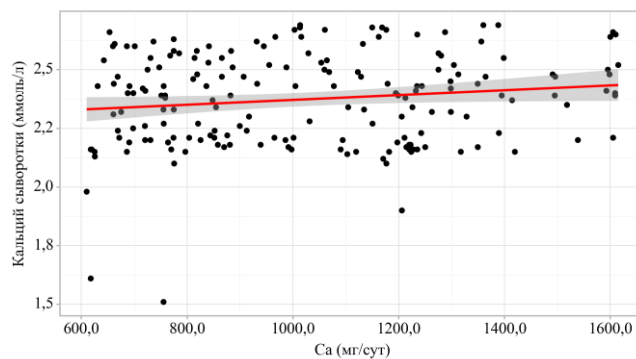


Рисунок 4.4 – Зависимость Са сыворотки крови от содержания Са в пище

Для всасывания и усвоения Са необходимо достаточное поступление в организм Р (1:1) и витамина D. Среди обследованных девушек алиментарный дефицит Р выявлен у 19,3 %, витамина D – у 96,1 %, однако корреляционной взаимосвязи не выявлено.

Не получено статистически значимой взаимосвязи уровня кальциемии с ИМТ (*H*-критерий Крускала-Уоллиса, $p = 0,830$), курением (*U*-критерий Манна-Уитни, $p = 0,164$), сезоном (*U*-критерий Манна-Уитни, $p = 0,443$).

Анализ вероятного развития гинекологических заболеваний от уровня кальциемии не выявил статистически значимой связи (НМЦ (*F*-критерий Фишера, $p = 0,242$), дисменорея и ПМС (*U*-критерий Манна-Уитни $p = 0,406$, $p = 0,152$).

Т.о. установлена корреляционная прямая слабая связь между содержанием общего Са в сыворотке крови и потреблением Са.

4.3. Магний

Среднее содержание Mg в сыворотке крови – $0,87 \pm 0,01$ ммоль/л, что соответствует лабораторной норме (0,66–1,07 ммоль/л). Несмотря на то, что у 148/85,6 % обследованных выявлен алиментарный дефицит Mg, ни у одной пациентки не отмечено гипер- или гипوماгнемии, лишь у 4/2,2 % уровень достигает нижней и у 1/0,6 % – верхней границы нормы. Для 176/97,2 % характерна нормомагнемия.

Выполнен корреляционный анализ зависимости магнемии от алиментарного потребления Mg, в ходе которого не выявлено статистически значимой связи ($r_s = 0,059$; $p = 0,431$).

В настоящее время минералом, дефицит которого наиболее часто ассоциируется с гипوماгнемией, является кальций. В связи с тем, что дефицит Mg тормозит секрецию паратиреоидного гормона, основной функцией которого является регуляция стабильной концентрации Са во внеклеточной жидкости (всасывание Са в кишечнике, реабсорбция почками и

мобилизация костной тканью), можно предположить, что снижение уровня Mg в крови будет непременно сопровождаться гипокальциемией.

В результате проведенного корреляционного анализа взаимосвязи уровней Mg и Ca в сыворотке крови установлена слабая прямая связь ($r_s = 0,135$; $p = 0,071$). Наблюдаемая зависимость описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{Mg сыворотки}} = 0,064 \cdot X_{\text{Ca сыворотки}} + 0,72$. При увеличении концентрации Ca в сыворотке крови на 1 ммоль/л следует ожидать увеличения Mg сыворотки крови на 0,064 ммоль/л. Полученная модель объясняет 1,2 % наблюдаемой дисперсии Ca сыворотки крови (Рисунок 4.5).

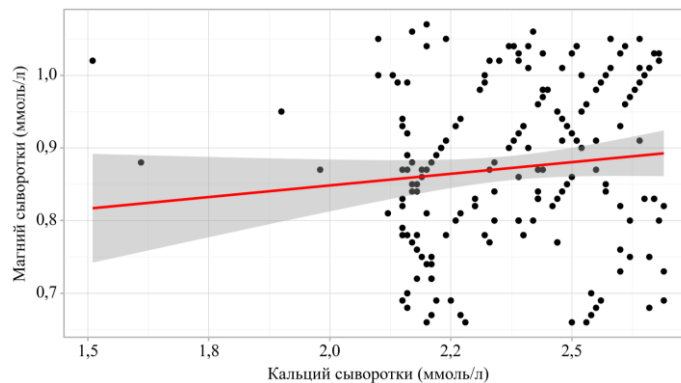


Рисунок 4.5 – График, характеризующий зависимость сывороточного уровня Mg от Ca сыворотки крови

Не выявлено статистически значимой взаимосвязи между уровнем Mg в сыворотке крови и ИМТ (H -критерий Крускала-Уоллиса, $p = 0,485$), сезоном года (U -критерий Манна-Уитни, $p = 0,100$), гинекологическими заболеваниями (F -критерий Фишера, НМЦ – $p = 0,725$; t -критерий Стьюдента, ПМС – $p = 0,551$; U -критерий Манна-Уитни, дисменореей – $p = 0,828$) и курением (U -критерий Манна-Уитни, $p = 0,408$).

В этой связи проведена оценка распространенности клинического дефицита Mg по стандартизированному Опроснику, получены следующие результаты: дефицит Mg маловероятен – у 5/2,8 %, легкий дефицит Mg – 57/31,5 %, средняя степень – 87/48,1 %, значительный дефицит Mg – 32/17,7 %.

Выявлена статистически значимая связь (Хи-квадрат) между дефицитом Mg и ИМТ ($p < 0,001$). У всех девушек с избыточной массой тела/ожирением

есть дефицит Mg различной степени выраженности, у 100 % пациенток с ожирением третьей степени выявлен значительный дефицит Mg (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Распространенность дефицита Mg в зависимости от ИМТ

Параметр	Нет дефицита Mg, абс. (%)	Легкая степень дефицита Mg, абс. (%)	Средняя степень дефицита Mg, абс. (%)	Значительная степень дефицита Mg, абс. (%)	<i>p</i>
Недостаточная масса тела (<i>n</i> = 11)	0 (0,0)	2 (18,2)	8 (72,7)	1 (9,1)	$p < 0,001$ РЛегкая – Значительная степень дефицита Mg $< 0,001$ РСредняя – Значительная степень дефицита Mg $= 0,003$
Нормальная масса тела (<i>n</i> = 113)	5 (4,4)	50 (44,2)	51 (45,1)	7 (6,2)	
Избыточная масса тела (<i>n</i> = 40)	0 (0,0)	4 (10)	20 (50,0)	16 (40,0)	
Ожирение первой ст. (<i>n</i> = 11)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (63,6)	4 (36,4)	
Ожирение второй ст. (<i>n</i> = 4)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	
Ожирение третьей ст. (<i>n</i> = 2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	

Оценка связи дефицита Mg с гинекологическими заболеваниями (Хи-квадрат) показала следующие результаты: практически у каждой пациентки с ПМС (116/98,3 %) и/или дисменореей (118/99,1 %) выявлен дефицит Mg (ПМС: средний – 60/51,7 %, значительный – 30/25,9 %, $p < 0,001$; дисменорея: средний – 61/51,3 %, значительный – 26/21,8 %, $p = 0,007$), связи статистически значимы (Рисунок 4.6). В случае НМЦ не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,259$).

У курящих девушек средняя и значительная степень дефицита Mg встречается статистически значимо чаще (Хи-квадрат, $p < 0,001$, Рисунок 4.7).

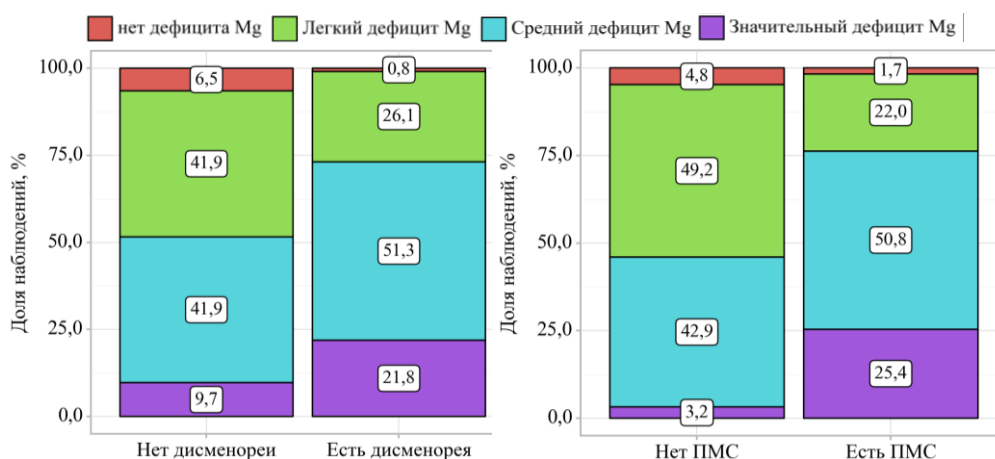


Рисунок 4.6 – Дефицит Mg у пациенток с дисменореей и ПМС

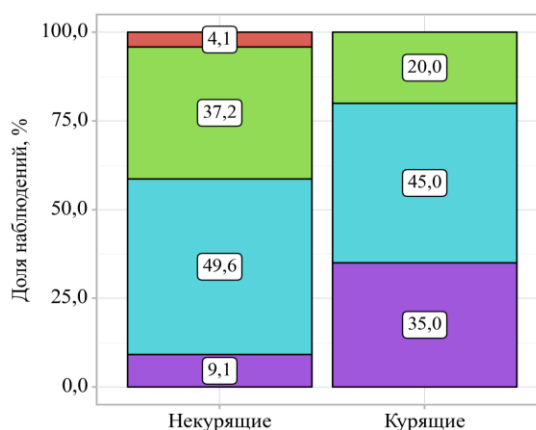


Рисунок 4.7 – Дефицит Mg в зависимости от курения

Т.о. ни у одной обследованной не выявлено гипо- или гипермагниемии в сыворотке крови. Оценка результатов стандартизированного опросника показала легкий дефицит Mg у 31,5 %, среднюю степень – 48,1 %, значительный дефицит – 17,7 %. Дефицит Mg различной степени выраженности характерен для пациенток с избыточной массой тела/ожирением (100 %), ПМС (98,3 %), дисменореей (99,1 %), а также чаще встречается среди курящих ($p < 0,001$).

4.4. Цинк

Среднее содержание Zn в сыворотке крови – $11,3 \pm 0,24$ мкмоль/л, что соответствует рекомендуемой лабораторной норме (10,4–16,4 мкмоль/л), у

49/27,1 % отмечен дефицит, у 132/72,9 % – нормоцинкемия. У 1/0,6 % обследованной сывороточный уровень Zn находится на верхней границе лабораторной нормы, превышения не выявлено ни у одной пациентки.

Среди пациенток с дефицитом Zn в сыворотке крови ($n = 49$) низкое содержание его в рационе отмечено у 43/87,8 %.

Для оценки взаимосвязи потребления Zn и уровня цинкемии выполнен корреляционный анализ, который показал слабую прямую связь ($r_s = 0,183$; $p = 0,014$). Наблюдаемая зависимость содержания Zn в сыворотке крови от потребления его с пищей описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{Zn сыворотки крови}} = 0,249 \times X_{\text{Zn в пище}} + 9,046$. При увеличении потребления Zn на 1 мг/сут следует ожидать увеличение уровня Zn в сыворотке крови на 0,249 мкмоль/л. Полученная модель объясняет 4,4 % наблюдаемой дисперсии уровня цинкемии (Рисунок 4.8).

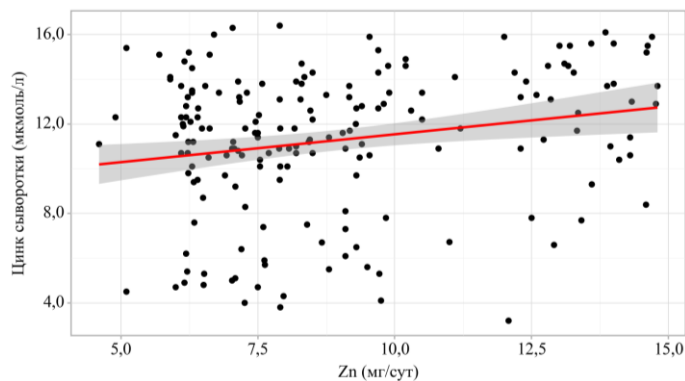


Рисунок 4.8 – График, характеризующий зависимость уровня цинкемии от потребления Zn

Выполнена оценка сывороточного содержания Zn в зависимости от ИМТ (H -критерий Крускала-Уоллиса), выявлен статистически значимо меньший уровень цинкемии у пациенток с избыточной массой тела/ожирением в сравнении с девушками с нормальной массой ($p < 0,001$, Рисунок 4.9).

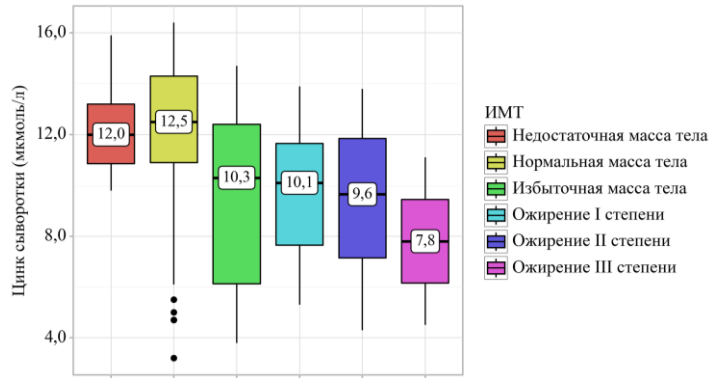


Рисунок 4.9 – Зависимость уровня цинкемии от ИМТ

Корреляционный анализ взаимосвязи сывороточного уровня Zn и показателя ИМТ установил слабую обратную связь ($r_s = -0,286$; $p < 0,001$). Наблюдаемая зависимость ИМТ от уровня Zn сыворотки крови описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{ИМТ}} = -0,493 \cdot X_{\text{Zn сыворотки крови}} + 29,281$. При увеличении уровня Zn сыворотки на 1 мкмоль/л следует ожидать уменьшения показателя ИМТ на 0,493. Полученная модель объясняет 10,5 % наблюдаемой дисперсии показателя ИМТ (Рисунок 4.10).

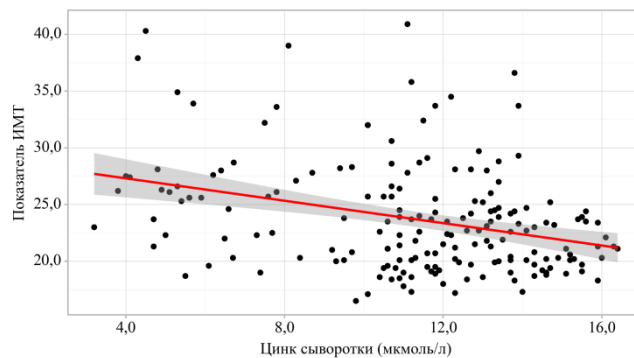


Рисунок 4.10 – График, характеризующий зависимость ИМТ от уровня цинкемии

Анализ риска развития гинекологических заболеваний от содержания Zn в сыворотке крови не показал статистически значимой связи в случае НМЦ (H -критерий Крускала-Уоллиса, $p = 0,692$) и дисменореи (U -критерий Манна-Уитни, $p = 0,363$). Уровень цинкемии оказался статистически значимо ниже у пациенток, страдающих ПМС (U -критерий Манна-Уитни, $p = 0,020$).

При анализе концентрации сывороточного Zn в зависимости от сезона года (*U*-критерий Манна-Уитни, $p = 0,210$) не удалось выявить статистически значимых различий.

Анализ уровня цинкемии у курящих показал статистически значимую разницу с некурящими (*U*-критерий Манна-Уитни, $p = 0,011$, Таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Анализ уровня цинкемии в зависимости от курения

Категория	Цинк сыворотки крови (мкмоль/л)		<i>p</i>
	<i>Me</i>	<i>n</i>	
Некурящие	11,8	121	0,011
Курящие	10,9	60	

Т.о. сывороточный дефицит Zn характерен для 27,1 % обследованных. Выявлено статистически значимо меньший уровень цинкемии у девушек с избыточной массой тела/ожирением ($p < 0,001$), ПМС ($p = 0,020$) и курящих ($p = 0,011$).

4.5. Железо

Среднее содержание Fe в сыворотке крови – $13,5 \pm 0,38$ мкмоль/л, что соответствует лабораторной норме (10,7–32,3 мкмоль/л). У 59/32,6 % выявлен дефицит, избыточного содержания не наблюдалось. Среди пациентов с дефицитом Fe в сыворотке недостаточное поступление минерала с пищей отмечено у 46/78 %. У каждой второй пациентки с алиментарным дефицитом железа ($n = 146$), выявлен сывороточный дефицит (46/31,5 %).

Корреляционный анализ взаимосвязи потребления Fe с пищей и Fe сыворотки установил слабую прямую связь ($r_s = 0,179$; $p = 0,016$). Наблюдаемая зависимость железа сыворотки от потребления железа описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{Fe сыворотки}} = 0,235 \cdot X_{\text{Fe в пище}} + 10,05$. При увеличении потребления железа на 1 мг/сут следует ожидать увеличения железа сыворотки на 0,235 мкмоль/л. Полученная модель объясняет 2,2 % наблюдаемой дисперсии железа сыворотки (Рисунок 4.11).

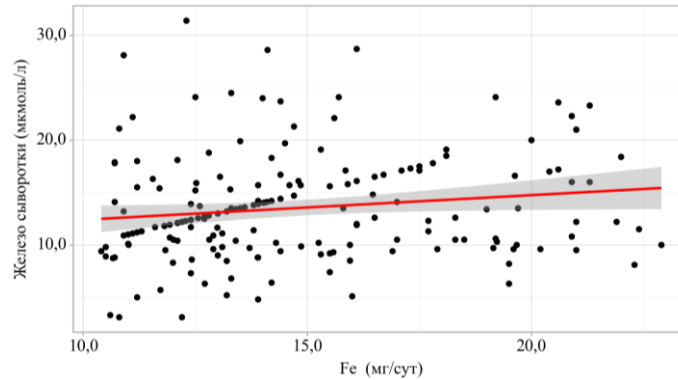


Рисунок 4.11 – График, характеризующий зависимость железа сыворотки от потребления железа

Показатели метаболизма железа у обследованных представлены в Таблице 4.6. Таким образом, у 81/44,7 % выявлен ЛДЖ, у 22/12,1 % – ЖДА.

Таблица 4.6 – Показатели обмена Fe

Параметр	Лабораторная норма	$M \pm m$	Min/max	Дефицит, n/%	Профицит, n/%
Ферритин (нг/мл)	15–150	28,3 ± 1,8	6,4/111,1	100/55,2	0
Fe сыворотки (мкмоль/л)	10,7–32,3	13,5 ± 0,38	3,1/31,4	59/32,6	0
Трансферрин	180–382	298,4 ± 4,7	180/426	0	24/13,3
КНТЖ (%)	15–55	22,9 ± 0,62	4/44	27/14,9	0

Выявлено статистически значимо меньшее потребление Fe с пищей пациентками с ЖДА в сравнении с девушками с ЛДЖ и нормальным статусом Fe (*H*-критерий Крускала-Уоллиса, $p < 0,001$, Таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Средний уровень потребления Fe с пищей

Категория	Fe в пище (мг/сут)		<i>p</i>
	<i>Me</i>	<i>n</i>	
Нет ДЖ	14,6	78	$<0,001$ $p_{\text{ЖДА}} - \text{Нет ДЖ} < 0,001$ $p_{\text{ЖДА}} - \text{ЛДЖ} = 0,003$
ЛДЖ	13,8	81	
ЖДА	12,3	22	

Статистически значимо чаще (Хи-квадрат) у пациенток с ожирением, в сравнении с пациентками с нормальной массой, встречается ЖДА ($p < 0,001$). У пациенток с ЖДА определяется более высокий ИМТ ($p = 0,002$) (Таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Зависимость ИМТ от ДЖ

Категория	Показатель ИМТ		<i>p</i>
	<i>Me</i>	<i>n</i>	
Нет ДЖ	22,3	78	0,002 <i>p</i> _{ЖДА – Нет ДЖ} = 0,001 <i>p</i> _{ЖДА – ЛДЖ} = 0,020
ЛДЖ	23,2	81	
ЖДА	28,1	22	

Корреляционный анализ ИМТ и ферритина сыворотки крови установил слабую обратную связь ($r_s = -0,165$; $p = 0,027$). Наблюдаемая зависимость ИМТ от ферритина сыворотки крови описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{ИМТ}} = -0,021 \cdot X_{\text{Ферритин сыворотки крови}} + 24,494$. При увеличении показателя ферритина сыворотки крови на 1 нг/мл следует ожидать уменьшения показателя ИМТ на 0,021. Полученная модель объясняет 2,8 % наблюдаемой дисперсии показателя ИМТ (Рисунок 4.12).

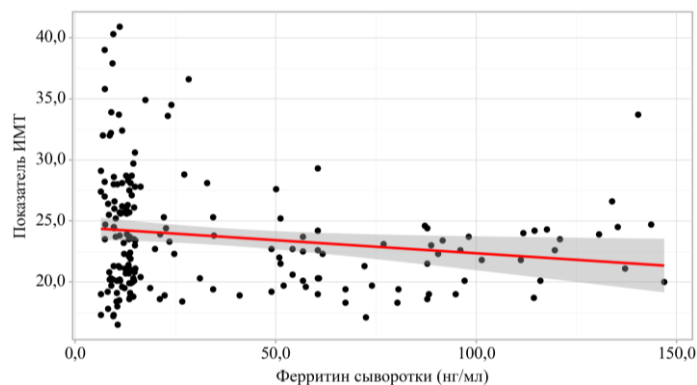


Рисунок 4.12 – Зависимость ИМТ от уровня ферритина сыворотки крови

Статистически значимой связи между ДЖ, дисменореей ($p = 0,962$) и ПМС ($p = 0,222$) не получено (Хи-квадрат). Интересно отметить, что у 100 % пациенток с ОМК/АМК выявлены либо ЛДЖ, либо ЖДА (Рисунок 4.13).

Статистически значимо большая частота встречаемости ЛДЖ и ЖДА (Хи-квадрат) характерна для курящих ($p = 0,004$, Таблица 4.9).

Таблица 4.9 – ДЖ в зависимости от курения

	Нет ДЖ, абс. (%)	ЛДЖ, абс. (%)	ЖДА, абс. (%)
Некурящие ($n = 121$)	58 (47,9)	53 (43,8)	10 (8,3)
Курящие ($n = 60$)	20 (33,3)	28 (46,7)	12 (20)

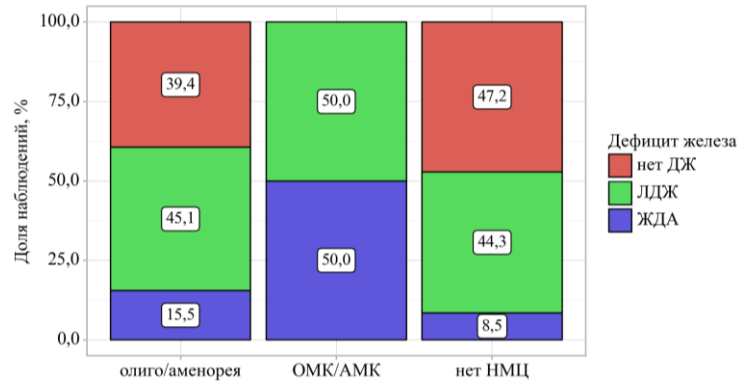


Рисунок 4.13 – Дефицит железа у пациенток с НМЦ

При анализе наличия ДЖ в зависимости от сезона (Хи-квадрат) не получено статистически значимой связи ($p = 0,562$).

Дефицит Fe может играть роль в развитии заболеваний ЩЖ, в связи с чем проведен анализ (Хи-квадрат), показавший, что у пациенток с носительством АТ-ТПО и гипотиреозом железodefицитные состояния (ЛДЖ и ЖДА) выявляются статистически значимо чаще ($p = 0,005$, Таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Зависимость дефицита Fe от заболеваний ЩЖ

Категория	Нет патологии ЩЖ, абс. (%)	Гипотиреоз, абс. (%)	Носительство АТ-ТПО, абс. (%)	p
Нет ДЖ ($n = 78$)	60 (76,9)	10 (12,8)	8 (10,3)	0,005
ЛДЖ ($n = 81$)	70 (86,4)	5 (6,2)	6 (7,4)	
ЖДА ($n = 22$)	13 (59,1)	8 (36,4)	1 (4,5)	

Т.о. у 44,7 % обследованных выявлен ЛДЖ, у 12,1 % – ЖДА. Статистически значимо большая частота встречаемости ЛДЖ и ЖДА характерная для девушек с избыточной массой тела/ожирением ($p < 0,001$), курящих ($p = 0,004$), при ОМК/АМК (в 100% случаев).

4.6. Оценка соматического и гинекологического статуса по результатам лабораторных и инструментальных исследований

В ходе детального опроса и дополнительного обследования спектр гинекологических заболеваний расширился ($n = 147$, 81,2%). Лидирующие

места занимают дисменорея – у 119/80,9 % и ПМС – у 118/80,3 % (в пересчете на всех обследованных – 65,7 % и 65,2 % соответственно). Также, у 26/17,9 % диагностированы функциональные кисты яичника, у 21/11,6 % - СПЯ, у 3/2 % - аденомиоз, у 2/1,4 % - миома матки, у 1/0,7 % - параовариальная киста, у 1/0,7 % - дермоидная киста яичника, 1/0,7 % - эндометриоз яичника.

Головные боли выявлены у 83/45,8 % опрошенных, из них головная боль напряжения – у 42/50,6 %, мигрень – у 30/36,1 % (16,6 % среди всех опрошенных), другие первичные головные боли – у 9/10,8 %, головные боли, связанные с патологией черепа, пазух, – у 1/1,2 %, головные боли, связанные с травмой, – у 1/1,2 %. Среди пациенток, страдающих головной болью, принимают нестероидные противовоспалительные препараты 39/46,9%.

Распространенность гипотиреоза среди обследованных – 23/12,7 %, носительства АТ-ТПО – 15/8,3 %. Ни у одной обследованной не выявлено тиреотоксикоза, однако у 3/1,7 % уровень ТТГ находится на нижней границе лабораторной нормы (0,4–4,0 мкМЕ/мл). При этом на момент первичного осмотра анамнестически диагноз гипотиреоза установлен лишь у 5/2,8%.

Выявлен статистически значимо больший ИМТ (*H*-критерий Крускала-Уоллиса) у пациенток с гипотиреозом, ($p < 0,001$, Таблица 4.11). При сравнении ИМТ у пациенток с гипотиреозом и носительством АТ-ТПО между собой выявлено, что статистически значимо выше ИМТ при гипотиреозе ($p < 0,001$).

Таблица 4.11 – Показатель ИМТ в зависимости от заболеваний ЩЖ

Категория	Показатель ИМТ		<i>p</i>
	<i>Me</i>	<i>n</i>	
Нет патологии ЩЖ	22,5	143	$p_{\text{гипотиреоз – здоровые}} = 0,002$ $p_{\text{носительство аТПО – гипотиреоз}} < 0,001$
Гипотиреоз	28,7	23	
Носительство АТ-ТПО	19,9	15	

Не выявлено статистически значимых (Хи-квадрат) различий при оценке распространенности НМЦ ($p = 0,551$), дисменореи ($p = 0,303$) и ПМС ($p = 0,079$) у пациенток с заболеваниями ЩЖ.

Не выявлено статистически значимой связи (Хи-квадрат) между заболеваниями ЩЖ и курением ($p = 0,086$), сезоном года ($p = 0,574$).

Ввиду того, что дефицит Se может быть связан с повышенным риском развития заболеваний ЩЖ, проведена оценка взаимосвязи содержания Se в рационе и заболеваниями ЩЖ, однако статистически значимых результатов не получено (H -критерий Крускала-Уоллиса, $p = 0,602$). Оценка уровня Se в сыворотке крови не проводилась и может являться предметом для дальнейшего изучения.

Оценка взаимосвязи уровня 25(OH)D и заболеваний ЩЖ не выявила статистически значимой связи (H -критерий Крускала-Уоллиса, $p = 0,970$).

Таким образом, изменились данные о частоте соматических и гинекологических заболеваний (Таблица 4.12).

Таблица 4.12 – Частота соматической и гинекологической патологии

Показатель	n	%
Соматическая заболевания	158	87,3
1 заболевание	31	19,6
2 заболевания	41	25,9
3 и более заболеваний	86	54,4
Нервная система, из них:	107	68,1
остеохондроз	67	62,6
сотрясения головного мозга	2	1,9
рассеянный склероз	1	0,9
эпилепсия	2	1,9
<i>головные боли, из них:</i>	83	77,6
головная боль напряжения	42	50,6
мигрень без ауры	27	32,5
другие первичные головные боли	9	10,8
мигрень с аурой	3	7,3
головные боли, связанные с патологией черепа, пазух	1	1,2
головные боли, связанные с травмой	1	1,2
Орган зрения, из них:	58	36,9
миопия	56	96,6
гиперметропия	2	3,4
ЖКТ, из них:	53	33,8
хронический гастрит, гастродуоденит	34	64,1

хронический панкреатит	14	26,4
хронический холецистит	7	13,2
синдром раздраженного кишечника	2	3,8
хронический колит	2	3,8
синдром Жильбера	1	1,9
полип желчного пузыря	1	1,9
неспецифический язвенный колит	1	1,9
гамартома печени	1	1,9
<i>Эндокринная система, из них:</i>	32	20,4
гипотиреоз	23	71,9
аутоиммунный тиреоидит	3	9,4
узловой зоб	2	6,2
микроаденома гипофиза	2	6,2
СД 1 тип	1	3,1
альдостерома	1	3,1
<i>Мочевыделительная система, из них:</i>	22	14,0
хронический пиелонефрит	15	68,2
мочекаменная болезнь	4	18,2
хронический цистит, цистоуретрит	4	18,2
нефротпоз	2	9,1
гидронефроз	1	4,5
<i>ЖДА</i>	22	14,0
<i>ССЗ, из них:</i>	17	10,8
АГ	9	52,9
пролапс митрального клапана	4	23,5
малая аномалия развития сердца (дополнительная хорда левого желудочка)	3	17,6
нарушение ритма сердца (синусовая тахикардия)	2	11,8
синоатриальная блокада	2	11,8
<i>Заболевания ЛОР-органов, из них:</i>	17	10,8
хронический тонзиллит	13	76,5
хронический синусит	3	17,6
хронический ринит	1	5,9
<i>Нарушение жирового обмена, из них</i>	57	36,3
избыточная масса тела	40	70,1
ожирение 1 степени	11	19,3
ожирение 2 степени	4	7
ожирение 3 степени	2	3,5
<i>Опорнодвигательный аппарат, из них:</i>	2	1,3
анкилозирующий спондилоартроз	1	50
ревматоидный артрит	1	50

<i>Дыхательная система, из них:</i>	9	5,7
бронхиальная астма	8	88,9
хронический бронхит	1	11,1
<i>Гинекологическая заболевания (n = 147; 81,2%)</i>		
дисменорея	119	80,9
ПМС	118	80,3
вульвовагинит и бактериальный вагиноз	62	42,2
НМЦ, из них	75	51,0
олигоменорея	69	92
ОМК	3	4
аменорея	2	2,7
АМК	1	1,3
функциональные кисты яичников	29	16
СПЯ	23	15,6
ИППП (хламидийная и гонококковая инфекция, трихомониаз)	17	9,4
генитальный герпес	8	4,4
аденомиоз	7	4,8
фиброаденома молочной железы	7	4,8
хронический цервицит	5	3,4
миома матки	3	2
абсцесс бартолиниевой железы	3	2
эндометриоз яичников	2	1,4
параовариальная киста	1	0,7
дермоидная киста яичника	1	0,7
серозная цистаденома яичника	1	0,7
хронический эндометрит	1	0,7

Проведена оценка уровня глюкозы крови, как показателя углеводного обмена, мочевой кислоты, как показателя белкового обмена и липидного спектра, как жирового.

Средний уровень глюкозы в сыворотке крови $4,3 \pm 0,05$ ммоль/л. У 8/4,4 % выявлена гипергликемия и требуется дообследование для исключения СД.

Гиперхолестеринемия отмечена у 43/23,8 % обследованных, что требует дообследования для исключения дислипидемии.

Средний уровень мочевой кислоты сыворотки – $247,9 \pm 4,36$ мкмоль/л оценивается как нормальный (лабораторная норма – 142-339 мкмоль/л). Гиперурикемия выявлена у 9/4,9 %.

Результаты, полученные в ходе анализа факторов риска развития инсульта у пациенток с алиментарным дефицитом К (172/95 %), представлены в таблице 4.13. В связи с дизайном исследования все пациентки по 2 факторам риска (женский пол и белая раса) могут быть отнесены в группу риска развития инсульта. Среди немодифицируемых факторов лидировали предшествующие переломы (14,9 %), среди модифицируемых – низкие потребление Са (95 %), уровень 25(ОН)D (83,4 %) и ФА (90,1 %).

Таблица 4.13 – Факторы риска развития инсульта у пациенток с алиментарным дефицитом К

Показатель	n	%
Немодифицируемые		
женский пол	172	100
белая раса	172	100
предшествующие переломы	24	13,9
позднее менархе	3	1,7
аменорея в анамнезе	3	1,7
прием глюкокортикостероидных препаратов более 3 месяцев	1	0,6
Модифицируемые		
низкая ФА	149	86,6
низкий уровень 25(ОН)D	139	80,8
низкое потребление Са	83	48,3
курение	56	32,6
ИМТ <18	6	3,5
прием противосудорожных препаратов	1	0,6

Т.о. у 87,3 % обследованных девушек выявлена те или иные соматические заболевания, у 81,2 % - гинекологические заболевания. Оценка факторов риска развития инсульта у пациенток с алиментарным дефицитом К показала, что наиболее распространенными факторами риска являются низкое потребление Са, низкий уровень 25(ОН)D и низкая ФА.

ГЛАВА 5. РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН РАННЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

5.1. Оценка репродуктивного поведения девушек

Проведено анонимное анкетирование девушек г. Перми (1042 человека): студентки вуза – 447/42,9 %, ссузов – 595/57,1 %.

В ходе анализа результатов анкетирования выявлено, что количество лиц, постоянно или периодически курящих, составляет 370/35,5 %, из них студентки вуза – 155/41,9 %, ссузов – 215/58,1 % ($p > 0,05$).

Практически каждая третья опрошенная (82/18,3 % и 162/27,2 % соответственно, $p > 0,05$) не считает курение и алкоголь факторами, отрицательно воздействующими на менструальную и репродуктивную функции.

Начало половой жизни до 18 лет считают возможными 112/18,8 % студенток ссузов и лишь 44/9,8 % студенток вуза ($p < 0,05$). Примечательно, что большая часть студенток вуза, отметивших возраст до 18 лет, обучается на 1 курсе (37/84,1 % против 7/15,9 % старшекурсниц). Около 20 % респонденток, как студентки вуза, так и ссузов (110/24,6 % и 90/15,1 %), считают, что возраст вступления в первую половую связь значения не имеет.

Сексуально активными на момент опроса являлись 259/57,9 % студенток вуза и 497/83,5 % – ссузов ($p < 0,05$). Примерно каждая вторая имела первый половой контакт до 18 лет (134/51,7 % – студентки вуза, 225/45,3 % – ссузов, $p > 0,05$). Статистически значимо чаще у студенток ссузов первый половой опыт сопровождался приемом алкоголя (35/13,5 % – вуз, 155/31,2 % – ссузы, $p < 0,05$), что может служить фактором риска наступления нежелательной беременности и развития ФАС у ребенка.

Примечательно, что практически каждая вторая (112/43,2 % – студенток вуза и 237/47,7 % – ссузов) используют контрацепцию нерегулярно. Среди

используемых методов предохранения от нежелательной беременности наиболее популярным в обеих группах оказался презерватив (116/44,8 % – вуз и 281/56,5 % – ссузы), на втором месте – прерванный половой контакт (49/18,9 % и 71/14,3 % соответственно). Примерно каждая 5-я студентка ссузов (94/18,9 %) применяет календарный метод (против 29/11,2 % студенток вуза). Высокоэффективную ГК применяют лишь 65/25,1 % студенток вуза и 51/10,3 % – ссузов. Большая часть (41/63 %) студенток вуза, применяющих ГК, обучается на старших курсах и в ординатуре.

Интересными оказались результаты ответов на вопрос о наиболее эффективных методах предохранения от нежелательной беременности. Студентки вуза отдали предпочтение презервативам и ГК (248/55,5 % и 147/32,9 %), в то время как студентки ссузов – презервативам и внутриматочным средствам (266/44,7 % и 196/32,9 %). Кроме того, студентки ссузов (200/33,6 %) отметили, что считают ГК эффективным средством предохранения не только от нежелательной беременности, но и от ИППП. Также каждая пятая студентка ссузов (125/21,0 %) считает прием ГК нежелательным для организма ввиду побочных эффектов и неприемлемым для себя на момент опроса. Среди студенток вуза подобный ответ дали 42/9,4 % (в основном младших курсов – 76 %).

Анализ репродуктивных планов показал, что среди всех опрошенных лишь 205/45,9 % студенток вуза и 146/24,5 % – ссузов приняли бы решение вынашивать наступившую незапланированную беременность, причем склоняются к подобному выбору среди студенток-первокурсниц 78/38 %, среди старшекурсниц – 127/61,9 %. Хотелось бы отметить, что среди студенток ссузов, имеющих сексуальный опыт и выбравших аборт в случае незапланированной беременности (261/52,5 %), ни одна девушка не использует высокоэффективные методы контрацепции, применяют барьерный метод, но нерегулярно – 212/81,2 %, прерванный половой контакт – 34/13 %, барьерный метод – 8/3,1 %, календарный метод – 7/2,7 %. Среди

студенток вуза с аналогичным решением (53/20,5 %) барьерный метод, но нерегулярно, применяют 32/60,4 %, барьерный метод регулярно – 8/15,1 %, прерванный половой контакт – 6/11,3 %, календарный метод – 5/9,4 %, ГК – 2/3,8 %.

Практически каждая 10-я респондентка (студентки вуза – 9,2 %, ссузов – 11,6 %) не планирует иметь детей. Одного ребенка в семье хотели бы иметь около 40 % опрошенных (38,9 % студенток вуза, 43 % учащихся), двоих детей – также около 40 % (41,6 % студенток вуза и 37,9 % – ссузов), трех детей и более – лишь 10,3 % студенток вуза и 7,6 % – ссузов. Большинство не планирует беременность в течение ближайших двух лет (47,4 % студенток вуза и 66,7 % – ссузов).

В ходе опроса выявлено, что лишь 48/10,7 % студенток вуза и 10/1,7 % – ссузов посещают гинеколога минимум один раз в год для планового осмотра самостоятельно. Проходят периодический медицинский осмотр у акушера-гинеколога согласно графику, запланированному учебным заведением (данный фактор находится в прямой зависимости от специфики учебного учреждения), соответственно 437/97,7 % (студентки вуза) и 426/71,6 % (ссузов). При этом опрошенные отмечают, что в рамках периодического медицинского осмотра они обсуждали с врачом репродуктивные планы и им предложен подбор ГК (375/85,8 % – студентки вуза и 348/81,7 % – ссузов). Между тем, как уже говорилось ранее, применяют высокоэффективную ГК лишь 25,1 % студенток вуза и 10,3 % – ссузов.

Недостаточность знаний по вопросам РЗ, а также желание получить дополнительную информацию по тем или иным вопросам отмечает большинство опрошенных (343/76,7 % – студентки вуза и 428/71,9 % – ссузов). Желаемый формат получения новых знаний для студенток вуза и ссузов примерно одинаков: предпочтение отдается индивидуальной консультации врача (180/52,5 % и 231/54,0 % соответственно), далее семинары (124/36,2 % и

132/30,8 %), литературные источники – книги, брошюры (54/15,7 % и 81/18,9 %) и телевидение/интернет (15/4,4 % и 16/3,7 %).

5.2. Образ жизни женщин раннего репродуктивного возраста

Физическая активность

Оценка уровня ФА проводилась при помощи Опросника двигательной активности ОДА23+. В результате анализа данных опросника 72/39,8 % обследованных отнесены к группе очень низкой ФА, 89/49,2 % – к низкой, и лишь 20/11 % – средней. Отмечена статистически значимая связь между ФА и показателем ИМТ (*H*-критерий Крускала-Уоллиса). У пациенток с очень низкой ФА показатель ИМТ статистически значимо выше ($p = 0,011$) (Рисунок 5.1).

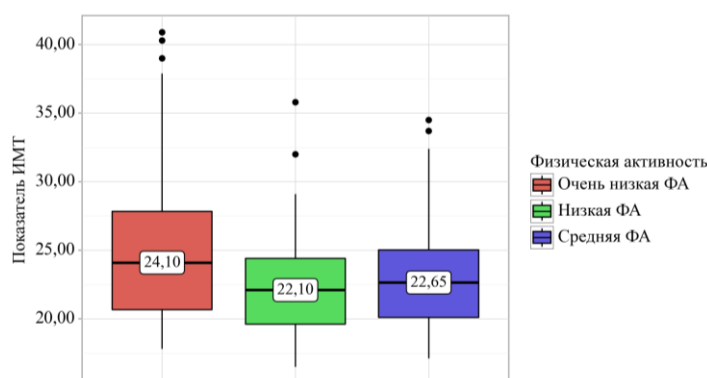


Рисунок 5.1 – Зависимость показателя ИМТ от уровня ФА

Анализ зависимости вероятности НМЦ ($p = 0,492$), дисменореи ($p = 0,488$) и ПМС ($p = 0,404$) от уровня ФА не показал статистически значимой связи (Хи-квадрат).

При активной физической нагрузке происходит переход синтезированного витамина D из эпидермиса в кровоток. В свою очередь, гиподинамия снижает синтез холекальциферола в коже [40]. Содержание 25(ОН)D статистически значимо ниже при очень низкой ФА ($p = 0,024$). Уровень 25(ОН)D у обследованных с низкой и средней ФА значимых отличий не имеет (Рисунок 5.2).

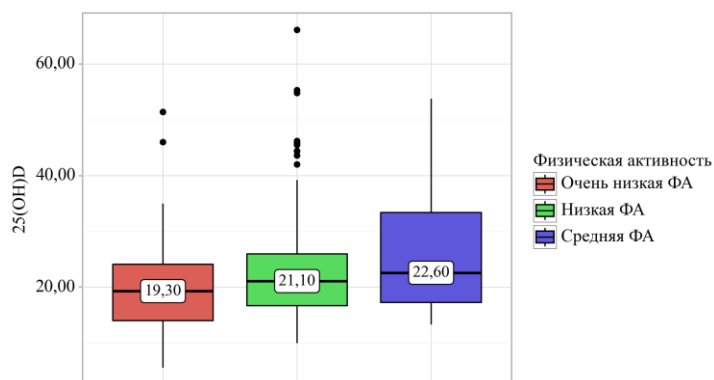


Рисунок 5.2 – Концентрация 25(OH)D в зависимости от уровня ФА

В ходе анализа (*H*-критерий Крускала-Уоллиса) не получено статистически значимой зависимости сывороточного Са и Zn (*H*-критерий Крускала-Уоллиса, $p = 0,599$; $p = 0,091$), Mg (критерий Фишера, $p = 0,695$) от уровня ФА.

У пациенток с очень низкой ФА, в сравнении с низкой и средней ФА, чаще встречаются ЛЖД и ЖДА (Таблица 5.1), однако различия статистически не значимы (Хи-квадрат, $p = 0,280$).

Таблица 5.1 – Зависимость частоты ДЖ от уровня ФА

Категория	Очень низкая ФА ($n = 72$), абс. (%)	Низкая ФА ($n = 89$), абс. (%)	Средняя ФА ($n = 20$), абс. (%)	<i>p</i>
нет ДЖ	25 (34,7)	41 (46,1)	12 (60,0)	0,280
ЛДЖ	36 (50,0)	39 (43,8)	6 (30,0)	
ЖДА	11 (15,3)	9 (10,1)	2 (10,0)	

Т.о. 39,8 % обследованных отнесены к группе очень низкой, а 49,2 % – к низкой ФА. У пациенток с очень низкой ФА выше ИМТ ($p = 0,011$), ниже уровень 25(OH)D ($p = 0,024$).

Курение

Куращими оказались 60/33,1 %, из которых 32/53,3 % курят традиционные сигареты, 28/46,7 % – электронные. Периодическое курение кальяна отмечают 41/68,3 % курильщиц и, что примечательно, 13/10,7 % некурящих девушек. При этом некурящие девушки не считали курение

кальяна равным курению в традиционном понимании. Таким образом, среди обследованной когорты курение кальяна отмечено у 54/29,8 %.

Не выявлено статистически значимой связи (Хи-квадрат) курения с НМЦ ($p = 0,363$), однако среди курящих статистически значимо чаще встречается ПМС ($p = 0,049$) и дисменорея ($p = 0,012$). Кроме того, у курящих статистически значимо выше ИМТ (U -критерий Манна-Уитни, $p < 0,001$) (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Зависимость показателя ИМТ от курения

Категория	Показатель ИМТ		p
	Me	n	
Некурящие	21,90	121	<0,001
Курящие	25,65	60	

Также отмечено, что пациентки с избыточной массой тела/ожирением курили статистически значимо чаще девушек с нормальным ИМТ ($p < 0,001$). На основании статистически значимой логистической регрессии построена ROC-кривая (Рисунок 5.3). Пороговое значение показателя ИМТ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение ИЮ, составило 24,700. Курение прогнозировалось при значении показателя ИМТ выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 56,7 и 79,3 % соответственно.

Площадь под ROC-кривой составила $0,682 \pm 0,044$ с 95% ДИ: 0,596 – 0,768

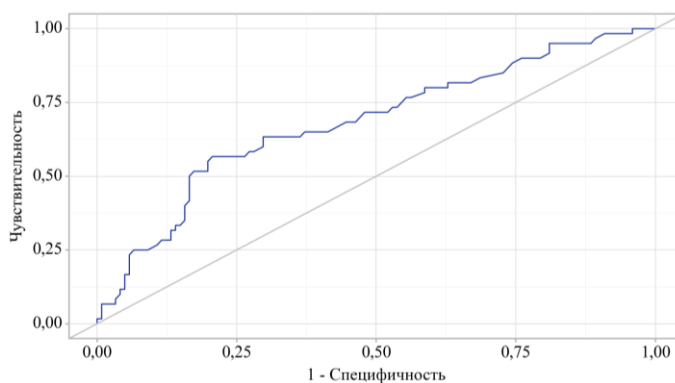


Рисунок 5.3 – ROC-кривая зависимости курения от ИМТ

Т.о. курящими оказались 33,1 % обследованных. У курящих выше ИМТ ($p < 0,001$), чаще встречаются ПМС ($p = 0,049$) и дисменорея ($p = 0,012$).

Алкоголь

Периодическое употребление алкоголя оказалось свойственным 93/51,4 %. Средний уровень потребления алкоголя составил $2,4 \pm 0,35$ г/сут. Пациентки, страдающие изучаемыми гинекологическими заболеваниями, потребляют больше алкоголя, однако разница при всех трех заболеваниях статистически не значима: НМЦ (H -критерий Крускала-Уоллиса, $p = 0,291$), дисменорея (U -критерий Манна-Уитни, $p = 0,182$), ПМС (U -критерий Манна-Уитни, $p = 0,224$). Не установлено статистически значимой связи между ИМТ и потреблением алкоголя ($p = 0,081$).

Потребление алкоголя выше в летне-осенний период (U -критерий Манна-Уитни, $p = 0,047$), что, вероятно, связано с особенностями пищевого поведения во время отпусков и каникул, а также среди курящих пациенток (U -критерий Манна-Уитни, $p = 0,003$).

Т.о. потребление алкоголя статистически значимо выше среди курящих ($p = 0,003$) и в летне-осенний период ($p = 0,047$).

Наркотические вещества

Употребления наркотических веществ не отметила ни одна обследованная.

5.3. Оценка овариального резерва

Средний уровень АМГ среди обследованных пациенток – $7,8 \pm 0,39$ нг/мл. У 4/2,2 % показатель ниже 1,2 нг/мл, у 3/1,7 % – равен 1,2 нг/мл, у 33/18,2 % – превышает верхнюю границу лабораторной нормы (0–12 нг/мл).

Факторы риска снижения ОР выявлены у 72/39,8 % (курение – у 60/83,3 %, гипотиреоз – у 23/31,9 %, дефицит веса – 11/15,3 %, раннее менархе – 3/4,2 %, инфекционные заболевания в анамнезе (краснуха, паротит) – 3/4,2 %, миома матки – 3/4,2 %, эндометриоз яичника с его резекцией –

1/1,4 %). Сочетание двух факторов и более (курение + гипотиреоз – 13/18,1 %, курение + дефицит веса – 7/9,7 %, курение + раннее менархе + дефицит веса – 3/4,2 %, курение + инфекционные заболевания в анамнезе – 2/2,8 %, курение + эндометриоз яичника с резекцией – 1/1,4 %, курение + миома матки + дефицит веса – 1/1,4 %, гипотиреоз + краснуха – 1/1,4 %) отмечено у 28/38,9 % (при расчете на общее число обследованных ($n = 181$) и у 28/15,5 %). Следует обратить внимание, что наиболее часто (t -критерий Стьюдента) встречается сочетание контролируемого и предотвратимого факторов (курение + гипотиреоз). При сочетании двух факторов и более ($n = 28/38,9$ %) снижение уровня АМГ <1 нг/мл отмечено у 3/10,7 % пациенток (Таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Уровень АМГ в зависимости от факторов риска снижения ОР

Параметр	АМГ (нг/мл), $M \pm SD$	n	p
Без факторов риска	$8,7 \pm 0,51$	109	0,005
С факторами риска	$6,5 \pm 0,58$	72	
из них:			
с одним фактором	$6,2 \pm 0,67$	44	0,893
с двумя факторами и более	$6,1 \pm 1,33$	28	

У пациенток с избыточной массой тела/ожирением уровень АМГ в сыворотке статистически значимо ниже (H -критерий Крускала-Уоллиса, $p = 0,002$, Таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Уровень АМГ в зависимости от ИМТ

Категория	АМГ (нг/мл)		p
	Me	n	
Недостаточная масса тела	5,7	11	0,002
Нормальная масса тела	7,9	113	
Избыточная масса тела	5,5	40	
Ожирение I степени	6,1	11	
Ожирение II степени	4,3	4	
Ожирение III степени	2,1	2	

Проведенный анализ показал статистически значимо меньший уровень АМГ у пациенток с очень низкой ФА, в сравнении с низкой ФА (H -критерий Крускала-Уоллиса, $p = 0,029$, Таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Зависимость показателя АМГ от уровня ФА

Категория	АМГ (нг/мл)		<i>p</i>
	<i>M ± m</i>	<i>n</i>	
Очень низкая ФА	6,9 ± 0,65	72	0,029
Низкая ФА	8,5 ± 0,54	89	
Средняя ФА	8,1 ± 1,06	20	

Средний уровень АМГ у пациенток, страдающих дисменореей – $7,0 \pm 0,47$ нг/мл, в то время как у девушек без данных заболеваний – $9,4 \pm 0,67$ нг/мл, разница статистически значима (*U*-критерий Манна-Уитни, $p = 0,001$). Статистически значимой связи между уровнем АМГ и НМЦ (*H*-критерий Крускала-Уоллиса, $p = 0,257$), и ПМС (*U*-критерий Манна-Уитни, $p = 0,731$) не получено.

Выявлена статистически значимая связь (*U*-критерий Манна-Уитни) между уровнем АМГ и курением ($p = 0,005$, Рисунок 5.4).

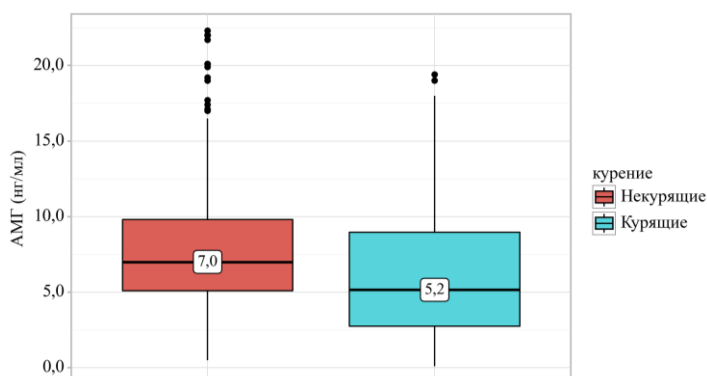


Рисунок 5.4 – Уровень АМГ в зависимости от дисменореи и курения

Не получено статистически значимой связи между уровнем АМГ и заболеваниями ЩЖ ($p = 0,630$), содержанием в сыворотке крови 25(ОН)D ($r_s = 0,045$; $p = 0,548$), кальция сыворотки ($r_s = -0,012$; $p = 0,873$), магния сыворотки ($r_s = 0,012$; $p = 0,867$). Среди пациенток с ДЖ уровень АМГ имеет более низкие значения, однако разница статистически не значима ($p = 0,723$).

Провести анализ частоты снижения АМГ при оперативном лечении яичников в анамнезе, эндометриозе яичников и миоме матки не

представляется возможным ввиду единичных случаев данных состояний среди обследованной когорты.

При проведении УЗИ органов малого таза эхографические признаки СПЯ выявлены практически у каждой третьей пациентки (54/29,8 %), клинические признаки гиперандрогении и олигооановуляция – у 23/12,7 %. Таким образом, в ходе обследования СПЯ диагностирован у 23/12,7 % девушек. Фенотип А установлен у 12/52,2 %, фенотип В – у 8/34,8 %, фенотип С – у 1/4,3 %, фенотип D – у 2/8,7 %. Полученные результаты согласуются с литературными данными о распространенности различных типов СПЯ. У пациенток с СПЯ уровень АМГ статистически значимо выше, чем у здоровых ($p < 0,001$). У пациенток с высоким АМГ частота встречаемости ультразвуковых признаков СПЯ статистически значимо выше, чем при нормальном АМГ ($p < 0,05$).

Соотношение уровня АМГ с данными УЗИ органов малого таза представлено в Таблице 5.6. Объем яичников среди пациенток с низким АМГ, меньше, чем в группе с нормальным АМГ. Напротив, у пациенток с высоким АМГ объем яичников больше, по сравнению с соответствующими данными группы с нормальным АМГ, что может свидетельствовать о наличии СПЯ.

Таблица 5.6 – Соотношение уровня АМГ с показателями УЗИ органов малого таза

Уровень АМГ, нг/мл	Объем левого яичника, см ³	Объем правого яичника, см ³	КАФ в п/зр
<1,2 ($n = 4; p_1$)	$3,2 \pm 0,15$	$4,0 \pm 0,15$	$3,5 \pm 0,29$
1,2–12,6 ($n = 146; p_2$)	$7,8 \pm 0,28$	$8,3 \pm 0,19$	$8,3 \pm 0,26$
> 12,6 ($n = 31; p_3$)	$13,1 \pm 0,59$	$12,3 \pm 0,45$	$11,5 \pm 0,86$
$p_{1,2}$	$p = 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
$p_{2,3}$	$p = 0,002$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Среднее значение КАФ у обследованных – $8,8 \pm 3,76$ фолликулов. Выявлены статистически значимые различия между пациентками с различным уровнем АМГ в отношении объема яичников ($p = 0,001$) и КАФ ($p = 0,001$) – у обследованных с низким АМГ показатели статистически

значимо ниже, а у девушек с высоким АМГ – выше, чем в случае нормального АМГ.

При оценке взаимосвязи КАФ и АМГ получено следующее регрессионное уравнение: $Y_{\text{АМГ}} = 0,685 \cdot X_{\text{КАФ}} + 1,838$. Полученная зависимость характеризовалась прямой заметной корреляционной связью по шкале Чеддока ($r_s = 0,511$; $p < 0,001$). При увеличении КАФ на 1 следует ожидать увеличения АМГ на 0,685 нг/мл. Полученная модель объясняет 23,7 % наблюдаемой дисперсии АМГ (Рисунок 5.5).

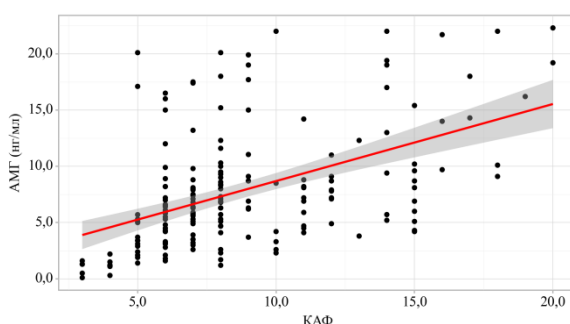


Рисунок 5.5 – График, характеризующий зависимость АМГ от КАФ

Т.о., у 2,2 % показатель АМГ ниже 1,2 нг/мл, у 18,2 % – превышает верхнюю границу лабораторной нормы. Средний уровень АМГ выше у пациенток, страдающих дисменореей ($p = 0,001$) и СПЯ ($p < 0,001$), ниже – у курящих ($p = 0,005$) и в случае очень низкой ФА ($p = 0,029$). Факторы риска снижения ОР выявлены у 39,7 % пациенток.

5.4. Оценка факторов риска осложненного течения беременности и родов

ПЭ до настоящего времени остается глобальной проблемой здравоохранения мирового масштаба, представляет серьезную угрозу материнскому здоровью и жизни. ПЭ составляет 9–26 % в материнской смертности и значительную долю преждевременного родоразрешения, обуславливая не только материнскую, но и неонатальную заболеваемость. Помимо повышенного риска смертности повышается риск кесарева

сечения, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, диссеминированного внутрисосудистого свертывания, кровоизлияния в мозг, отека легких и почечной недостаточности, внутриутробной задержки роста плода, ПР и внутриутробной гибели плода [65; 93]. В связи с этим рекомендуется определять группу риска ПЭ на прегравидарном этапе и в I триместре беременности.

Среди обследованных на прегравидарном этапе факторы риска ПЭ имели 56/30,9 % (продолжительность половой жизни менее 6 месяцев – 13/23,2 %, АГ – 8/14,3 %, АГ+СД – 1/1,8 %, хронические заболевания почек – 25/44,6 %, заболевания соединительной ткани – 3/5,4 %, ожирение – 17/30,4 %). Среди них один фактор риска определен 44/78,6 %, два фактора – 12/21,4 %. У 100 % обследованных при потенциальном наступлении беременности прибавляется еще один – первая беременность. Учитывая дизайн исследования, не оценивали следующие факторы: ранняя и/или тяжелая ПЭ в анамнезе, беременность после вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодие, поздний репродуктивный возраст.

Известно, что до 10–20 % клинически диагностированных беременностей заканчиваются выкидышем, среди них около 50 % обусловлено хромосомными дефектами, прочие – инфекционным фактором, истмико-цервикальной недостаточностью и т.д. [13; 25]. Выкидыш может быть связан с серьезными психологическими последствиями для пациенток, их партнеров и семей. В связи с этим воздействие на потенциально управляемые факторы риска и сохранение тем самым желанной беременности является одной из приоритетных задач.

Факторы риска выкидыша выявлены у 131/72,4 % (ожирение – 17/13 %, недостаточная масса тела – 11/8,4 %, СПЯ – 23/17,6 %, гипотиреоз – 23/17,6 %, целиакия – у 1/0,8 %, прием ретиноидов – у 9/6,9 %, курение более 10 сигарет в сутки – у 5/3,8 %, употребление алкоголя – 95/72,5 %, миома матки – 3/2,3 %, аномалии развития матки – у 2/1,5 %). Среди них один фактор отмечен у

87/66,4 %, два фактора – у 29/22,1 %, три – у 15/11,4 %. Учитывая дизайн исследования, не оценивали следующие факторы: предыдущая потеря беременности на раннем сроке, токсины и профессиональные вредности (ионизирующее излучение, пестициды, вдыхание анестезиологических газов), непосредственная травма плодного яйца, дефицит фолиевой кислоты.

Из всех беременностей в мире 5–18 % заканчиваются ПР, которые являются основной причиной младенческой заболеваемости и смертности. Профилактика и лечение ПР – нерешенная мировая проблема. Распространенность ПР в РФ остается стабильной на протяжении последних 10 лет, и в 2018 г. составила 6 % от общего числа родов [64].

Выявлять и оценивать факторы риска ПР рекомендуется до зачатия и на ранних сроках беременности [64]. Факторы риска ПР отмечены у 54/29,8 % обследованных (аномалии развития матки – у 2/3,7 %, бактериальный вагиноз – у 52/96,3 %). Учитывая дизайн исследования, не оценивали следующие факторы: индуцированные ПР и аборты в анамнезе, синдром внезапной детской смерти ранее рожденных детей, поздний репродуктивный возраст, данная беременность, наступившая при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодие в данной беременности, кровотечения на ранних сроках данной беременности.

Факторы риска развития каких-либо изучаемых акушерских осложнений на прегравидарном этапе выявлены у 151/83,4 % обследованных. Среди них управляемые (курение более 10 сигарет в сутки, употребление алкоголя, ожирение/дефицит массы тела, инфекционный фактор (бактериальный вагиноз), прием ретиноидов, половая жизнь менее 6 мес.), а, следовательно, потенциально устранимые, определены у 132/87,4 % девушек. Неуправляемыми материнскими факторами риска являются соматические (АГ, гипотиреоз, заболевания соединительной ткани и мочевыделительной

системы, целиакия) и гинекологические (СПЯ, миома матки, аномалии развития матки) заболевания, которые присущи 70/46,3 % девушек.

В совокупности факторы риска всех трех осложнений (ПР, ПЭ, выкидыш) характерны для 23/15,2 % девушек (при пересчете на всех обследованных ($n = 181$) – 23/12,7 %).

При оценке частоты встречаемости факторов риска осложненного течения беременности среди управляемых лидирующие места заняли: употребление алкоголя (I), инфекционный фактор (II), ожирение (III); среди неуправляемых: хронические заболевания почек (I), СПЯ и гипотиреоз (II), АГ (III) (Таблица 5.7).

Таблица 5.7 – Частота встречаемости факторов риска осложненного течения беременности

Фактор риска	Среди девушек с выявленными факторами риска ($n = 151$)		Среди всех обследованных ($n = 181$)	
	абс.	%	абс.	%
Управляемые				
Употребление алкоголя	95	62,9	95	52,5
Инфекционный фактор	52	34,4	52	28,7
Ожирение	17	11,2	17	9,4
Половая жизнь менее 6 мес.	13	8,6	13	7,2
Недостаточная масса тела	11	7,3	11	6,1
Прием ретиноидов	9	6,0	9	5,0
Курение более 10 сигарет в сутки	5	3,3	5	2,8
Неуправляемые				
Хронические заболевания почек	25	16,6	25	13,8
СПЯ	23	15,2	23	12,7
Гипотиреоз	23	15,2	23	12,7
АГ	9	6,0	9	5,0
Миома матки	3	2,0	3	1,7
Заболевания соединительной ткани	3	2,0	3	1,7
Аномалии развития матки	2	1,3	2	1,1
Целиакия	1	0,7	1	0,5
СД	1	0,7	1	0,5

Проведено сравнение групп пациенток (Хи-квадрат) с выявленными факторами риска акушерских осложнений ($n = 160$) и без ($n = 21$) по исследованным ранее показателям, в ходе которого выявлено, что у пациенток с наличием факторов риска статистически значимо выше ИМТ ($p = 0,011$),

дисменореи ($p < 0,001$), клинического дефицита Mg ($p = 0,016$), курения ($p = 0,003$) и ниже сывороточный уровень Zn (U -критерий Манна-Уитни, $p = 0,039$).

Т.о. факторы риска акушерских осложнений выявлены у 75,7% обследованных (ПЭ – 44,8 %, ПР – 29,8 %, выкидыш – 51,3 %).

5.5. Разработка и оценка эффективности программы наблюдения женщин раннего репродуктивного возраста

Персонифицированная программа прекоцепционной подготовки (далее – Программа) включала при первичном обращении: сбор жалоб, анамнестических данных; антропометрию; оценку образа жизни (фактическое питание, физическая активность); клинического дефицита Mg; факторов риска снижения овариального резерва и акушерских осложнений; определение сывороточного уровня 25(OH)D, цинка, ферритина, АМГ. В случае выявления факторов риска акушерских осложнений, снижения овариального резерва, верификации ПМС, дисменореи и НМЦ проведено консультирование (таблица 5.8) и корректировка дефицитных состояний (таблица 5.9). Вступили в Программу 181 человек.

Эффективность Программы оценена через 3 месяца. По различным причинам из исследования выбыли 34 человека, продолжили участие 147 человек. На данном этапе регистрировали интенсивность боли при дисменорее по шкале ВАШ; клинические симптомы ПМС, НМЦ, дефицита Mg; сывороточный уровень 25(OH)D, цинка, ферритина, которые использованы в качестве критериев оценки эффективности Программы.

Таблица 5.8 – Программа наблюдения пациенток раннего репродуктивного возраста

Показатель	Мероприятия	
	диагностические	коррекционные
<i>Первый этап (женщины раннего репродуктивного возраста 18-25 лет)</i>		
	1. Жалобы и анамнез	1. При выявлении симптомов дисменореи, ПМС, ОМК/АМК, олиго/аменореи – второй этап
	2. Оценка образа жизни 2.1. Фактическое питание 2.2. Курение 2.3. Физическая активность	2. Модификация образа жизни 2.1. Консультация врача-диетолога 2.2. Курящим: • Отказ от курения • Zn в сыворотке крови (при выявлении дефицита – табл. 5.12 п.2) • Оценка показателей обмена железа (при выявлении ЛДЖ/ЖДА – табл. 5.12 п.3) 2.3. 30 минут в день, 5 дней в неделю умеренной аэробной активности; 8–10 упражнений с 8–12 повторениями каждое, 2 раза в неделю или более
	3. Антропометрия	3. В случае выявления дефицита массы тела, избыточной массы тела, ожирения – консультация врача-эндокринолога
	4. Оценка клинического дефицита магния	4. При выявлении дефицита – табл. 5.12 п.4
	5. Оценка факторов риска снижения овариального резерва	5.1. АМГ в сыворотке крови (при снижении показателя менее 1,2 нг/мл – информирование о снижении ОР и риске снижения фертильности, обсуждение репродуктивных планов). В случае отложенного материнства – информирование о программах вспомогательных репродуктивных технологий (Social egg freezing (криоконсервация ооцитов, эмбрионов либо ткани яичника). 5.2. Фиксация уровня АМГ и перечня выявленных факторов риска в медицинской документации с переоценкой через 1 год
	6. Оценка факторов риска акушерских осложнений	6.1. Фиксация перечня выявленных факторов риска в медицинской документации с переоценкой через 1 год

		6.2. Коррекция хронических соматических и гинекологических заболеваний, консультация профильного специалиста
<i>Второй этап (пациентки с симптомами дисменореи, ПМС и НМЦ)</i>		
Дисменорея	АМГ в сыворотке крови	При снижении показателя менее 1,2 нг/мл – информирование о снижении ОР и риске снижения фертильности, обсуждение репродуктивных планов. В случае отложенного материнства – информирование о программах вспомогательных репродуктивных технологий (Social egg freezing (криоконсервация ооцитов, эмбрионов либо ткани яичника).
ПМС	<ul style="list-style-type: none"> • 25(ОН)D в сыворотке крови • Zn в сыворотке крови 	<ul style="list-style-type: none"> • При выявлении недостаточности / дефицита – табл. 5.12 п.1 • При выявлении дефицита – табл. 5.12 п.2
ОМК/АМК	<ul style="list-style-type: none"> • 25(ОН)D в сыворотке крови • Оценка показателей обмена железа 	<ul style="list-style-type: none"> • При выявлении недостаточности / дефицита – табл. 5.12 п.1 • При выявлении ЛДЖ/ЖДА – табл. 5.12 п.3
олиго/аменорея	Оценка показателей обмена железа	При выявлении ЛДЖ/ЖДА – табл. 5.12 п.3

Таблица 5.9 – Коррекция дефицита 25(ОН)D и Zn сыворотки, дефицита Mg, ЛДЖ, ЖДА

Показатель	Коррекционные мероприятия
1. Недостаточность / дефицит 25(ОН)D	1. Назначение препаратов холекальциферола в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов
2. Снижение сывороточного уровня Zn	2.1. цинка сульфата гептагидрат, по 124 мг 2 раза в сутки за 1 час до или через 2 часа после еды, 1 месяц 2.2. контроль сывороточного уровня Zn через 1 мес. от начала приема препарата, с отменой препарата при достижении целевых показателей. 2.3. При продолжающемся дефиците – курс продолжить
3. ЛДЖ / ЖДА	3.1. Назначение препаратов железа и контрольных обследований в соответствии с действующими клиническими рекомендациями 3.2. Совместное ведение пациенток с врачом-терапевтом
4. Дефицит Mg	4.1. магний (в виде цитрата - 618,43 мг) в комплексе с пиридоксином (в виде гидрохлорида - 10,00 мг); суточная доза 400мг+40мг, разделенная на 2 приема, курс 1 месяц 4.2. контроль динамики по опроснику через 1 месяц с отменой препарата при клиническом улучшении

Получены следующие результаты (таблица 5.10): произошло статистически значимое снижение среднего уровня интенсивности боли по ВАШ у пациенток с дисменореей ($p = 0,001$), частоты встречаемости ($p < 0,05$) и выраженности ($p < 0,05$) симптомов ПМС, олиго/амеории ($p < 0,05$), клинического дефицита Mg ($p < 0,05$), увеличение показателей сывороточного уровня 25(OH)D ($p < 0,05$), Zn ($p < 0,05$), ферритина ($p < 0,05$). Среди пациенток с ЛДЖ целевых уровней ферритина достигли – 33/51,6 %, ЖДА компенсирована до уровня ЛДЖ в 100 %. Пациентки с ЛДЖ продолжили прием препаратов железа.

Таблица 5.10 – Оценка эффективности программы наблюдения женщин раннего репродуктивного возраста

	В начале исследования (n = 181), n (%)	Через 3 месяца (n = 147), n (%)	<i>p</i>
Дисменорея			
Всего	119 (65,7)	89 (60,5)	$p > 0,05$
легкая	6 (9,4)	47 (31,9)	$p < 0,05$
средняя	54 (84,4)	39 (43,9)	$p > 0,05$
тяжелая	4 (6,2)	3 (3,4)	$p > 0,05$
Средний уровень интенсивности боли по ВАШ (баллы)	6,07 ± 0,13	4,8 ± 0,22	$p < 0,05$
НМЦ			
олиго/амеория	71 (39,2)	42 (28,6)	$p < 0,05$
ОМК/АМК	4 (2,2)	2 (1,4)	$p > 0,05$
ПМС			
Всего	118 (65,2)	79 (53,7)	$p < 0,05$
легкая степень	75 (63,5)	64 (81)	$p < 0,05$
средняя степень	39 (33,1)	15 (19)	$p < 0,05$
тяжелая степень	4 (3,4)	0	$p < 0,05$
Клинический дефицит магния			
Всего	176 (97,2)	102 (69,3)	$p < 0,05$
Легкий дефицит Mg	57 (32,4)	67 (45,5)	$p < 0,05$
Средняя степень дефицита Mg	87 (49,4)	35 (23,8)	$p < 0,05$
Значительный дефицит Mg	32 (18,2)	0	$p < 0,05$
Сывороточный уровень 25(OH)D			
Средний уровень (нг/мл)	22,7 ± 0,77	31,9 ± 0,70	$p < 0,05$
Недостаточность 25(OH)D	65 (35,9)	51 (34,7)	$p > 0,05$
Дефицит 25(OH)D	75 (41,4)	13 (8,8)	$p < 0,05$
Тяжелый дефицит 25(OH)D	11 (6,1)	0	$p < 0,05$
Сывороточный уровень Zn			
Средний уровень (мкмоль/л)	10,9±0,31	12,6 ± 0,13	$p < 0,05$
Дефицит Zn	49 (47,5)	0	$p < 0,05$

Сывороточный уровень ферритина			
Средний уровень (нг/мл)	22,1 ± 1,33	32,3 ± 0,95	$p < 0,05$
Железодефицитные состояния			
Всего	103 (56,9)	59 (40,1)	$p < 0,05$
ЛДЖ	81 (44,7)	59 (40,1)	$p < 0,05$
ЖДА	22 (12,1)	0	$p < 0,05$

Со всеми пациентками обсуждались репродуктивные планы: не планирующим беременность ($n = 140$), предложен прием гормональной контрацепции; планирующим беременность ($n = 7$) даны дальнейшие рекомендации по прекоцепционной подготовке. Среди пациенток, имеющих факторы риска развития ПНЯ и уровень АМГ $< 1,2$ нг/мл (5/3,4 %) трое приняли решение на планирование беременности, двое – воспользовались программой фризинга яйцеклеток.

При контрольном обследовании через 3 месяца (таблица 5.10) не зарегистрировано случаев тяжелого дефицита 25(OH)D, а средний уровень стал статистически значимо выше ($p < 0,05$), а также получены статистически значимые различия по частоте дефицита 25(OH)D ($p < 0,05$), при этом частота недостаточности 25(OH)D осталась на прежнем уровне ($p > 0,05$). В случае дефицита и недостаточности 25(OH)D рекомендован прием препаратов холекальциферола (таблица 5.9, п.1).

Значительный дефицит Mg восполнен до легкой и средней степени. Учитывая сохраняющийся дефицит у 102/69,3 %, пациенткам предложен дальнейший прием препаратов Mg до 1 года (таблица 5.9, п.4).

Пациенткам, не имеющим указанных дефицитов предложен прием витаминно-минерального комплекса, содержащего в составе витамины группы В (В₁ – 1,4 мг, В₂ – 1,4 мг, В₃ – 18,0 мг, В₅ – 6,0 мг, В₆ – 1,9 мг, В₇ – 30,0 мкг; В₉ – 400,0 мкг; В₁₂ – 2,6 мкг), С – 85,0 мг, Е – 18,3 мг ТЭ, D₃ – 10,0 мкг, Са – 200,0 мг, Mg – 56,25 мг, Fe – 15,0 мг, Zn – 5,0 мг, Mn – 2,0 мг, Cu – 1,0 мг, I – 150,0 мкг, Se – 60,0 мкг, Mo – 50,0 мкг, Cr – 30,0 мкг, докозагексаеновую кислоту – 200 мг.

Через 1 год продолжили участие в исследовании 103 пациентки, в том числе две пациентки, воспользовавшиеся программой фризинга яйцеклеток.

Рекомендованный режим гормональной контрацепции соблюдали 53/51,4%, ни у одной из них не отмечено симптомов ПМС, НМЦ, дисменореи; 50/48,6 % – выбрали барьерный метод контрацепции.

На данном этапе проводили оценку факторов риска акушерских осложнений и снижения овариального резерва. Зарегистрировано снижение числа пациенток ($p < 0,05$), имеющих факторы риска акушерских осложнений (Таблица 5.11) за счет снижения ИМТ $< 30 \text{ кг/м}^2$ у пациенток с ожирением (5/4,8 %), увеличения ИМТ $> 18,5 \text{ кг/м}^2$ у пациенток с дефицитом массы тела (3/2,9 %), окончания курса терапии ретиноидами (5/100 %). Отмечено уменьшение числа пациенток с такими факторами риска снижения овариального резерва как курение (отказались 4/3,9 % человека) и дефицит массы тела (3/2,9 %). Однако различия не достоверны. У пациенток, имеющих факторы риска снижения овариального резерва, зарегистрировано снижение уровня АМГ ($p = 0,54$), проведено повторное консультирование по репродуктивным планам.

Таблица 5.11 – Оценка факторов риска снижения овариального резерва и акушерских осложнений через 1 год

	В начале исследования (n = 103), n (%)	Через 1 год (n = 103), n (%)	<i>p</i>
Факторы риска акушерских осложнений	82 (75,7)	55 (53,4)	$p < 0,05$
Факторы риска снижения овариального резерва	52 (50,5)	45 (43,7)	$p > 0,05$
Средний уровень АМГ (нг/мл)	$7,5 \pm 0,52$	$7,3 \pm 0,49$	$p = 0,78$
Средний уровень АМГ у пациенток, имеющих факторы риска ПНЯ (нг/мл)	$6,0 \pm 0,66$	$5,5 \pm 0,65$	$p = 0,59$
Средний уровень АМГ у пациенток без факторов риска ПНЯ (нг/мл)	$9,1 \pm 0,74$	$8,6 \pm 0,67$	$p = 0,62$

Из 7 человек, планировавших беременность, реализовали планы все пациентки, на момент консультирования находились на разных сроках гестации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы в условиях депопуляции проблема сохранения РЗ приобрела чрезвычайную остроту. Устойчивый менструальный цикл, рост яйцеклетки, зачатие и вынашивание ребенка, профилактика ВПР крайне затруднены на фоне дефицита микронутриентов [19; 39].

Проведенная нами оценка частоты встречаемости ряда *гинекологических заболеваний* показала большую частоту встречаемости дисменореи (65,7 %) в сравнении с данными литературы 42 – 48,3 % [26; 73]. Интересно отметить, что ПМС как самостоятельная нозологическая единица зачастую не рассматривается в работах отечественных ученых.

Дисменорея является состоянием, наиболее часто ассоциирующимся с эндометриозом, который связывают с неблагоприятными исходами беременности в следствие иммуноэндокринных изменений, нарушения рецептивности эндометрия и сократимости миометрия [23; 93]. У девушек, страдающих дисменореей, выявлено меньшее содержание в рационе Zn ($p = 0,023$) и большее – Na ($p = 0,017$), при этом клинический дефицит Mg достигает 99,1 % (средний – 51,3 %, значительный – 21,8 %, $p = 0,007$). Среди курящих дисменорея встречается статистически значимо чаще ($p = 0,012$).

Зависимость ПМС от содержания в рационе нутриентов неоднозначна: не выявлено связи с потреблением белка и клетчатки [135; 192; 233], информация относительно потребления жиров, добавленного сахара, углеводов – спорна [4; 121; 135; 228]. Полученные нами данные демонстрируют большую калорийность пищи ($p = 0,017$), большее потребление добавленного сахара ($p = 0,019$) и Na ($p = 0,013$), меньшее – Mg ($p = 0,001$) и Zn ($p < 0,001$) пациентками, страдающими ПМС. Кроме того, при ПМС наблюдается статистически значимо меньший уровень цинкемии ($p = 0,020$) и 25(OH)D ($p = 0,033$). Клинический дефицит Mg выявлен у 98,3 % девушек с ПМС (средний – у 51,7 %, значительный – у 25,9 %). Получена статистически значимая связь между ПМС и курением ($p = 0,049$).

В нашем исследовании впервые проведена оценка содержания нутриентов у пациенток с различными НМЦ. Для девушек, страдающих ОМК/АМК, характерно статистически значимо большее потребление общих жиров ($p = 0,041$) и меньше – Fe ($p = 0,019$).

При изучении связи ЛДЖ и ЖДА с гинекологическими заболеваниями установлен ДЖ различной степени у 100 % девушек с ОМК/АМК. Также для девушек с ОМК/АМК характерен дефицит 25(OH)D (в 100% случаев), что подтверждает данные литературы [96].

Впервые проведена оценка потребления Ca и уровня кальциемии среди женщин молодого репродуктивного возраста с позиции оценки связи с гинекологическими заболеваниями, но статистически значимой зависимости не выявлено (НМЦ ($p = 0,242$), дисменорея ($p = 0,406$), ПМС ($p = 0,152$)).

По данным различных авторов, частота хронических ЭГЗ среди студенток находится в пределах 35–67 %, при этом среди беременных соматические заболевания имеют до 80 % [14; 41]. Полученные нами результаты отличаются от литературных [14]: ЭГЗ выявлены у 87,3% обследованных, доминируют заболевания нервной системы (в частности, остеохондроз) – 68,1%, что может быть следствием длительной работы за компьютером и низкой ФА и, в свою очередь, провоцировать появление головных болей. Оценка наличия головной боли, в частности мигрени, представляется важной ввиду того, что мигрень является критерием выбора гормональной терапии, включая ГК. Наши данные о распространенности мигрени (16,6 %) соответствуют данным литературы [143]. Также следует иметь ввиду прием пациентками с головной болью, дисменореей и остеохондрозом нестероидные противовоспалительные препараты (141/79,2%), что, согласно клиническим рекомендациям, является фактором, связанным с ранней потерей беременности ввиду возможного нарушения процессов имплантации [13].

С каждым годом отмечается увеличение числа людей, страдающих избыточной массой тела/ожирением, что обуславливает большое количество сопутствующих заболеваний (СД, АГ, ССЗ, болезни почек и т.д.), кроме того,

ожирение является одной из причин ановуляторного бесплодия, потерь беременности, НМЦ, СПЯ, онкогинекологических заболеваний [53]. Наиболее частая причина формирования избыточной массы тела/ожирения – несбалансированное питание. В нашем исследовании в рационе пациенток с избыточной массой тела/ожирением, в сравнении с нормальным ИМТ, наблюдаются большие калорийность пищи ($p < 0,001$), содержание общих жиров ($p = 0,001$), углеводов ($p = 0,001$), добавленного сахара ($p < 0,001$) и Na ($p = 0,033$), а также дефицит белка ($p < 0,001$), клетчатки ($p < 0,001$) и Zn ($p < 0,001$), что подтверждается данными литературы [2; 47; 132; 201; 288]. Недостаток и дефицит 25(OH)D зарегистрированы у 95 % девушек с избыточной массой тела и 100 % – страдающих ожирением. Также наблюдается статистически значимо меньший уровень цинкемии ($p < 0,001$). У пациенток с ожирением статистически значимо чаще встречается ЖДА ($p < 0,001$). У всех пациенток с избыточной массой тела/ожирением есть дефицит Mg различной степени выраженности, у 100 % пациенток с ожирением третьей степени выявлена значительная степень дефицита Mg ($p < 0,001$)

Причинно-следственные отношения между ожирением и дефицитом витамина D, ЖДА, а также уровнем цинкемии остаются недостаточно изученными. Как дефицит витамина D, так и дефицит Zn рассматриваются в качестве самостоятельного фактора риска развития и прогрессирования ожирения, с другой стороны избыток жировой ткани приводит к снижению концентрации 25(OH)D и уровня цинкемии [42; 126; 219; 260; 274].

Расчеты показали, что у 60 % девушек рационы питания не соответствуют гигиеническим нормам. Превышение суточной калорийности пищи в 2 раза наблюдается у 4,4 % девушек, профицит добавленного сахара – у 2,2 %; дефицит белка – у 43,1 %, углеводов – у 13,8 %, пищевых волокон – у 82,3 %. Оценка содержания микронутриентов показала дефицит потребления витамина А у 36,5 %, В₁ – у 86,2 %, В₂ – у 60,8 %, В₃ – у 66,3 %, В₆ – у 58 %, В₁₂ – у 66,9 %, С – у 53,5 %, D – у 96,1 %, E – 59,7 %, Ca – у 49,7 %, K – у 95 %, Mg – у 85,6 %, Fe – у

80,7 %, Se – у 75,7 %, Zn – 79,6 %, P – у 19,3 % и профицит Na – 81,2 %. Полученные показатели соответствуют результатам других исследователей, согласно которым для рационов студенток характерно низкое содержание белка, углеводов, пищевых волокон и высокое содержание добавленного сахара, а также несбалансированность потребления микронутриентов [41; 53; 57; 85–86; 88; 90; 115; 137; 155; 167; 177; 184; 191; 294], однако ряд из них проводился без учета гендерных особенностей [57; 86; 155].

Крайне ограничены мировые исследования по обеспеченности рациона витамином B₁₂, который, в случае гипervитаминоза повышает риск развития у ребенка расстройств аутистического спектра, а гиповитаминоза – увеличивает риск развития СД 2-го типа у матерей, инсулинорезистентности и ССЗ у детей [153; 199]. В нашем исследовании профицит витамина B₁₂ в рационе выявлен у 9,4 % девушек.

Вызывает опасения низкий уровень витамина D у женщин раннего репродуктивного возраста. Ввиду того, что Пермский край является регионом с низкой сезонной инсоляцией (около 145 дней в году) большее внимание должно уделяться поступлению витамина D с пищей. Среднесуточное содержание в рационе практически в 10 раз ниже нормы (5,5 мкг/сут против 15 мкг/сут). Наши результаты сопоставимы с ранее проведенными исследованиями: алиментарный дефицит витамина D выявляется у 75 % студенток РФ [90], у взрослых РФ – в 23,4–96,6 % случаев [86].

Алиментарный дефицит калия заслуживает особого внимания как фактор риска развития инсульта вследствие повышенного АД [21; 60; 101; 225]. Впервые проведенная нами оценка риска развития инсульта у девушек показала, что наиболее распространенными факторами риска являются модифицируемые – низкая ФА, низкое потребление Са, низкий уровень 25(ОН)D. Оценка калиевого статуса у женщин раннего репродуктивного возраста имеет большое значение на прегравидарном этапе, особенно с учетом возможности приема пациентками ГК.

Установлено, что средний уровень потребления Mg (309,3 мг/сут) ниже физиологической потребности (420 мг/сут), алиментарный дефицит определяется у

85,6 % обследованных. Полученные результаты превышают мировые данные, согласно которым субоптимальный уровень потребления Mg обнаружен у 33,7 % европейских женщин и до 80 % студенток РФ [41; 51–52; 90]. Результаты нашего исследования расширяют представления о распространенности дефицита Mg (97,2 % согласно опроснику) и несколько превышают данные литературы. Полученные отличия являются крайне важными ввиду того, что отображают ситуацию дефицита Mg среди молодых женщин, находящихся в прекоцепционном периоде. В литературе не найдено данных о роли дородового дефицита Mg в генезе акушерских осложнений.

Курение, как и характер питания являются ведущими поведенческими факторами риска, вносящими существенный вклад в заболеваемость, инвалидность и смертность от хронических неинфекционных заболеваний. При этом число исследований характера питания у курящих крайне невелико и показывает влияние курения на формирование определенных пищевых привычек, что приводит к большей калорийности пищи, увеличению содержания в рационе насыщенных жирных кислот, низкому потреблению клетчатки и ряда витаминов [81]. Наши данные подтверждают большую энергоемкость пищи ($p < 0,020$) и меньшее содержание клетчатки ($p = 0,031$), но не выявлено влияния курения на потребление насыщенных жиров и витаминов. При этом отмечены алиментарный дефицит белка ($p < 0,001$) и профицит добавленного сахара ($p = 0,017$) и витамина B₂ ($p = 0,004$).

Воздействие табачного дыма снижает сывороточные концентрации паратиреоидного гормона и 25(OH)D, что приводит к снижению всасывания Ca в ЖКТ и ускорению потери костной массы [3]. Диссертационное исследование уникально проведением оценки уровня 25(OH)D у курящих женщин раннего репродуктивного возраста, статистически значимых различий по частоте встречаемости дефицита/недостаточности 25(OH)D не получено ($p = 0,457$).

Исследований о роли курения в формировании дефицита Mg на женщинах раннего репродуктивного возраста не проводилось. В нашей работе у курящих

девушек средняя и значительная степень дефицита Mg встречается статистически значимо чаще ($p < 0,001$). Кроме того, среди курящих установлена статистически большая частота ЛДЖ и ЖДА ($p = 0,004$) и меньший уровень цинкемии ($p = 0,011$), что подтверждается данными литературы [91; 109; 205].

В исследовании впервые продемонстрированы *сезонные особенности* питания женщин раннего репродуктивного возраста. Так, в зимне-весенний период отмечено статистически значимо большее потребление насыщенных жиров ($p = 0,006$). Вероятно, данная специфика обусловлена особенностями питания в указанный период – значительное количество выходных и праздничных дней, большее употребление соусов, жиров и малое количество овощей. В летне-осенний период установлено большее содержание в рационе белка ($p = 0,033$), клетчатки ($p = 0,024$), витамина А ($p = 0,005$).

В свете оценки *овариального резерва* проблемным на сегодня остается отсутствие единых стандартов оценки АМГ [58; 62; 79; 103; 112; 131; 174; 213; 268]. В нашем исследовании у 2,2 % девушек показатель АМГ ниже 1,2 нг/мл, что считается низким [58; 62; 79; 102; 111; 172; 265], и, может быть расценено, как риск развития ПНЯ. У 18,2 % обследованных уровень АМГ превышает референсный лабораторный порог (12 г/мл), что может являться признаком СПЯ [102; 111; 238].

Согласно большинству зарубежных исследований, у женщин с нормальным весом питание, курение и ФА не оказывают влияния на уровень КАФ и АМГ [156]. Однако при избыточном весе/ожирении уровень АМГ снижается, что может быть связано с уменьшением функциональной активности яичников [158]. Нами установлено, что уровень АМГ ниже у курящих ($p = 0,005$); при дисменорее ($p = 0,001$); с высоким ИМТ ($p = 0,002$), что подтверждает данные литературы [273].

Факторы риска снижения ОР характерны для 39,8 % обследованных, при этом наиболее часто встречается сочетание контролируемого и предотвратимого факторов (гипотиреоз + курение – у 18,1 %). В этой группе пациенток у 10,7 % отмечен уровень АМГ ниже 1 нг/мл.

В ходе обследования диагноз СПЯ установлен 12,7 % девушек. При СПЯ уровень АМГ статистически значимо выше, чем у прочих пациенток ($p < 0,001$). Полученные нами результаты подтверждают мнение [110; 144; 222] о возможности использования АМГ как скринингового метода для ранней диагностики СПЯ и ПНЯ.

В исследовании впервые проведена оценка *факторов риска акушерских осложнений* у небеременных женщин (ПЭ, ПР, выкидыш), которые выявлены у 83,4 % обследованных, из них факторы риска ПЭ – у 30,9 %, ПР – у 29,8 %, выкидыша – 72,4 %. Совокупность трёх факторов риска – у 15,2 %.

У пациенток, имеющих факторы риска акушерских осложнений, статистически значимо чаще встречаются сывороточный дефицит Zn ($p = 0,039$), клинический дефицит Mg ($p = 0,016$), дисменорея ($p < 0,001$), и курение ($p = 0,003$). Кроме того, у данных пациенток ИМТ выше (23,9), чем у девушек, не имеющих факторов риска (20,4) ($p = 0,011$). Хотя наличие ожирения не является противопоказанием для вынашивания ребенка, беременность и роды у таких женщин протекают с осложнениями в 59–89 % случаев (преждевременная отслойка плаценты, ПЭ, аномалии родовой деятельности, врожденные пороки развития плода, детский церебральный паралич, материнская смертность и др.) [25; 69; 87; 93]. Кроме того, ожирение может влиять на плацентарный транспорт жирных кислот, в результате чего возникает дислипидемия и накопление жира у плода. Таким образом, формируется патологическая цепочка: ожирение матери – формирование ожирения плода [69]. Изучение данной проблемы на прегравидарном этапе позволит в дальнейшем влиять на механизмы фетального программирования. Также показано влияние ожирения на формирование и созревание фолликулов и ооцитов [53].

Т.о, выявление факторов риска на преконцепционном этапе позволит провести коррекцию управляемых факторов и компенсацию неуправляемых до наступления беременности, и скорректировать группу риска по развитию ПР, ПЭ и выкидыша в ранние сроки беременности, что позволит снизить шансы развития данных осложнений и улучшит перинатальные исходы.

Предложенную *программу персонифицированной прекоцепционной подготовки* женщин раннего репродуктивного возраста следует признать эффективной, что подтверждается статистически значимым снижением частоты гинекологических заболеваний (ПМС – в 1,5 раза, $p < 0,05$; НМЦ – в 1,7 раза, $p < 0,05$), компенсацией железодефицитных состояний (отсутствие ЖДА, снижение ЛДЖ в 1,4 раза, $p < 0,05$) и дефицита Mg (в 1,7 раза, $p < 0,05$), восполнение дефицита 25(OH)D (уменьшение дефицита – в 5,8 раз, отсутствие тяжелого дефицита, $p < 0,05$) и цинка (в 100 % случаев), а также уменьшение числа пациенток, имеющих факторы риска акушерских осложнений (в 1,5 раза, $p < 0,05$). Также важным результатом работы применения Программы является наступление и успешное вынашивание беременности у 7 человек. Кроме того, обсуждение репродуктивных планов у пациенток со сниженным овариальным резервом позволило мотивировать их на проведение программы фризинга ооцитов.

Анализ анкетирования, посвященного репродуктивному поведению.

В социально-демографических и психолого-педагогических исследованиях последних лет отмечаются тенденции к сокращению численности репродуктивного контингента, девиантному родительскому поведению, увеличению доли прерывания беременности, возрастанию приверженности принципам чайлдфри [32].

Статистически значимо большее число студенток ссузов, в сравнении со студентками вуза, имеют опыт сексуальной жизни к 18–20 годам ($p < 0,005$), при этом практически каждая вторая (47,7 % – ссузы, 43,2 % – вуз) использует контрацепцию нерегулярно, а наиболее популярными в обеих группах являются низкоэффективные методы контрацепции – презерватив (56,5 и 44,8 % соответственно) и прерванный половой контакт (14,3 и 18,9 %). Менее половины опрошенных в случае наступления незапланированной беременности приняли бы решение ее вынашивать (45,9 % – студентки вуза, 24,6 % – ссузы). Таким образом, большая часть девушек раннего репродуктивного возраста попадает в группу

риска по прерыванию нежелательной беременности, развитию постабортных осложнений и заражения ИППП.

Наши результаты (студентки ссузов – 11,6 %, вуза – 9,2 %) подтверждают современную мировую тенденцию на увеличение год от года числа женщин, приверженных движению чайлдфри (от англ. child – ребенок и free – свободный): США – до 25 %, страны Европы – 12–15 %, Россия – 11,5 % [215]. Одного ребенка в семье хотели бы иметь около 40 % опрошенных (38,9 % студенток вуза, 43 % студентки ссуза), двоих детей – также около 40 % (41,6 % – вуз и 37,9 % – ссузы), трех детей и более – лишь 10,3 % студенток вузы и 7,6 % студенток ссузов. Большинство респонденток не планируют беременность в ближайшие годы.

Проведенное анкетирование демонстрирует крайне высокие показатели курения, причем среди студенток ссузов (36,3 %) несколько выше, чем среди студенток вуза (34,7 %), что подтверждает данные литературы [16; 67; 77; 89]. Популярность в последние годы набирают различные электронные средства доставки никотина: высокие уровни их использования зафиксированы в Европе – 30 %, США – 20 % [116; 185], девушки не считают их равными традиционному курению по пагубному воздействию на организм, отвечая на вопрос анкеты о курении отрицательно, но с пометкой «парю» [181; 218].

Таким образом, настоящее исследование показало, что современные особенности репродуктивного поведения, высокая распространенность факторов риска, в том числе снижения овариального резерва, требуют изменения подходов к преконцепционной подготовке, используя профилактические мероприятия по сохранению репродуктивного здоровья и профилактике акушерских осложнений при каждой встрече с женщиной репродуктивного возраста без временных ограничений. Ресурсом для повышения эффективности преконцепционной подготовки является оценка нутриома с последующим созданием индивидуального плана нутриентной поддержки, а выявление группы риска по снижению овариального резерва и акушерских осложнений позволит трансформировать диспансерное наблюдение в каждом конкретном случае, а также станет основанием

для обсуждения индивидуальной репродуктивной стратегии и методов сохранения фертильности.

Перспективными для дальнейшего изучения являются исследования уровня Са и минеральной плотности костной ткани в период наибольшей сексуальной активности и применения гормональной контрацепции, как меры профилактики остеопороза. Интересным представляется оценка рационов питания и сывороточных уровней витаминов и минералов у девушек, принимающих гормональную контрацепцию, витаминно-минеральные комплексы, а также при дефиците массы тела. Сравнительный анализ уровня нутриентов в сыворотке крови и фолликулярной жидкости может расширить представление о механизмах влияния на репродуктивный потенциал.

ВЫВОДЫ

1. Образ жизни современных женщин раннего репродуктивного возраста характеризуется крайне широким распространением курения традиционных и электронных сигарет (33,1 %), кальяна (29,8 %). Негативным показателем здоровья является очень низкая (39,8 %) и низкая (49,2 %) физическая активность, что отрицательно влияет овариальный резерв - статистически значимо более низкий уровень АМГ ($6,9 \pm 0,65$ нг/мл) у женщин с очень низкой ФА ($p = 0,029$).

2. Установлена прямая корреляционная связь между потреблением и сывороточным уровнем: витамина D и 25(OH)D ($r = 0,013$), Zn ($r = 0,183$), Ca ($r = 0,109$), Fe ($r = 0,179$). Широкое распространение лабораторного дефицита / недостатка витамина D (83,4%), дефицита Zn (27,1 %) и Fe (32,6 %) сочетается с “магниевым парадоксом” (отсутствие зависимости магниемии от алиментарного потребления Mg ($p = 0,431$), несмотря на алиментарный дефицит у 85,6%).

3. Характер питания пациенток с дисменореей характеризуется меньшим потреблением Zn ($p = 0,023$) и большим – Na ($p = 0,017$); с ПМС – большей калорийностью пищи ($p = 0,017$), высоким потреблением добавленного сахара ($p = 0,019$) и Na ($p = 0,013$), низким Mg ($p = 0,001$) и Zn ($p < 0,001$); с ОМК/АМК – высоким потреблением общих жиров ($p = 0,041$), низким – Fe ($p = 0,019$). Доказана статистически значимая связь ПМС со снижением уровня Zn сыворотки ($p = 0,020$). В 100 % у пациенток с ОМК/АМК выявлены ЛДЖ или ЖДА, а также дефицит 25(OH)D.

4. Факторы риска снижения овариального резерва широко распространены – 39,7 %. Два и более факторов риска отмечены у каждой десятой, из них низкий уровень АМГ зарегистрирован у 10,7 %. Овариальный резерв женщин раннего репродуктивного возраста характеризуется нормальным средним уровнем АМГ $7,8 \pm 0,39$ нг/мл, АМГ более 12 нг/мл зафиксировано у каждой пятой пациентки (18,2 %), ниже 1,2 нг/мл - у 2,2 %. Уровень АМГ статистически значимо ниже у пациенток с дисменореей ($p = 0,001$) и курящих ($p = 0,005$).

5. Отмечено широкое (83,4 %) распространение факторов риска акушерских осложнений (преэклампсия, преждевременные роды, выкидыш) у женщин раннего репродуктивного возраста: управляемые - 87,4 %, неуправляемые – 46,3 %. Среди модифицируемых факторов лидирующие места занимают употребление алкоголя, инфекционный фактор и ожирение; среди немодифицируемых – хронические заболевания почек, СПЯ, гипотиреоз.

6. Репродуктивные установки показывают наибольшую распространенность однодетной желаемой модели семьи (41,3 %), при этом каждая десятая респондентка заявляет об осознанном отказе от рождения детей. Сочетание с отложенным репродуктивным выбором (не планирует беременность в течение ближайших двух лет 58,4 %) и вероятным решением прервать незапланированную беременность (66,3 %) позволяет говорить о низком репродуктивном потенциале.

7. В результате применения персонализированной программы зарегистрировано статистически значимое снижение частоты гинекологических заболеваний (ПМС – в 1,5 раза, $p < 0,05$; НМЦ – в 1,7 раза, $p < 0,05$), компенсация железодефицитных состояний (отсутствия железодефицитной анемии, снижение латентного дефицита железа в 1,4 раза, $p < 0,05$) и дефицита магния (в 1,7 раза, $p < 0,05$), восполнение дефицитов 25(OH)D (отсутствие тяжелого дефицита, уменьшение дефицита – в 5,8 раз, $p < 0,05$) и цинка (в 100 % случаев), а также уменьшение числа пациенток, имеющих факторы риска акушерских осложнений (в 1,5 раза, $p < 0,05$). Репродуктивный выбор сделали 6,1 % женщин: вынашивание беременности – 4,8 %, фризинг ооцитов – 1,3 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценка фактического питания, выполняемая с помощью программного комплекса, может быть предложена всем женщинам на этапе прегравидарной подготовки, так как является основой для коррекции рациона питания с учетом сведений, полученных о дефиците/профиците нутриентов, и индивидуальной программы саплементации витаминов/минералов.

2. Определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови следует считать обязательным лабораторным тестом у пациенток с нарушением жирового обмена, а также для женщин, планирующих беременность, с целью подбора дозы витамина D.

3. Профилактический прием препаратов кальция рекомендован всем женщинам раннего репродуктивного возраста с учетом полученных данных о тотальном дефиците потребления кальция в Пермском крае. Предварительное лабораторное тестирование уровня кальция в пробе крови не требуется. Подбор дозы дотации кальция для достижения физиологической потребности 1000 мг/сут следует осуществлять на основании оценки индивидуального рациона. Коррекция рациона питания рекомендована всем женщинам на этапе прекоцепции и служит методом профилактики преэклампсии, а также позволяет избежать необоснованной саплементации кальция во время беременности.

4. Следует отказаться от изучения уровня магния в сыворотке крови изолированно от других элементов, при этом целесообразно применять стандартизированный опросник для выявления степени дефицита магния, результаты следует фиксировать в медицинской документации. Полученные сведения являются основанием для подбора дозы магния в комплексной терапии ожирения, ПМС, дисменореи.

5. Пациенткам, страдающим ПМС и избыточной массой тела/ожирением, рекомендовано определять уровень цинка в сыворотке крови, с последующей саплементацией до достижения нормативных значений, учитывая участие данного

минерала в стероидогенезе, работе ферментных систем, адекватное насыщение тканей является чрезвычайно важным для женщин раннего репродуктивного возраста.

6. Определение уровня ферритина следует считать скрининговым тестом и рекомендовать всем женщинам фертильного возраста, в особенности при подготовке к беременности.

7. Курящим девушкам следует проводить оценку сывороточного уровня цинка и ферритина с последующей дотацией цинка и железа в индивидуальных дозах, в особенности на этапе прекоцепции, а в случае продолжения курения во время беременности следует выбирать витаминно-минеральные комплексы, содержащие данные минералы.

8. Необходимо определять уровень АМГ в группе риска по снижению овариального резерва, которую следует формировать на основании оценки факторов риска (курение, гипотиреоз, инфекционные заболевания в анамнезе (краснуха, паротит), цистэктомия/резекция яичника). Скрининговое исследование уровня АМГ считать недостаточно обоснованным на современном этапе.

9. Целесообразно ежегодно оценивать факторы риска акушерских осложнений у всех женщин репродуктивного возраста без их ранжирования в зависимости от репродуктивных планов, за исключением пациенток, регулярно применяющих гормональную или внутриматочную контрацепцию, с целью формирования системы управления рисками (принятия решений) и мотивации женщины на ответственное родительство.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- 25(OH)D – 25-гидроксиколекальциферол (25-гидроксивитамин D3)
- АГ – артериальная гипертензия
- АМГ – антимюллеров гормон
- АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе
- ГК – гормональная контрацепция
- ГСД – гестационный сахарный диабет
- ДИ – доверительный интервал
- ДЖ – дефицит железа
- ЖДА – железодефицитная анемия
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИМТ – индекс массы тела
- ИППП – инфекции, передающиеся половым путем
- ИЮ – индекс Юдена
- КАФ – количество антральных фолликулов
- КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом
- ЛДЖ – латентный железодефицит
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- ЛПОНП – липопротеины низкой плотности (упоминается сокращение в тексте, проверить необходимость)
- НМЦ – нарушения менструального цикла
- ОМК/АМК – обильное/аномальное маточное кровотечение
- ОР – овариальный резерв
- ОШ – отношение шансов риска (связано с ЛПНП)
- ПМС – предменструальный синдром
- ПНЯ – преждевременная недостаточность яичников
- ПР – преждевременные роды
- ПЭ – преэклампсия
- РЗ – репродуктивное здоровье
- РФ – Российская Федерация
- СД – сахарный диабет
- СПЯ – синдром поликистозных яичников
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ТТГ – тиреотропный гормон
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФА – физическая активность

ФАС – фетальный алкогольный синдром

Хоб. – холестерин общий

ЩЖ – щитовидная железа

ЭГЗ – экстрагенитальные заболевания

Са – кальций

Fe – железо

I – йод

K – калий

Mg – магний

Na – натрий

P – фосфор

Se – селен

Zn – цинк

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Патогенетические аспекты преждевременной недостаточности яичников / Л.В. Адамян, Е.В. Сибирская, А.В. Щерина // Проблемы репродукции. – 2021. – № 1 (27). – С. 6–12.
2. Аминова, О.С. Оценка фактического питания и пищевого статуса студентов / О.С. Аминова, Ю.Е. Уварова, Н.Н. Тятенкова // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2017. – № 1 (9). – С. 66–77.
3. Анализ факторов риска дефицита витамина D по результатам первого этапа российского неинтервенционного регистрового исследования / Л.А. Суплотова [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 7. – С. 109–118.
4. Андреева, Е.Н. Предменструальный синдром: обзор литературы / Е.Н. Андреева, Ю.С. Абсатарова // Гинекология. – 2019. – № 21 (2). – С. 38–43.
5. Антимюллеров гормон как показатель фертильности женщин позднего репродуктивного возраста / А.И. Королькова [и др.] // Problemy Reproduktsii. – 2018. – № 2 (24).
6. Ардатская, М.Д. Роль пищевых волокон в коррекции нарушений микробиоты и поддержании иммунитета / М.Д. Ардатская // РМЖ. – 2020. – № 12 (28). – С. 24–29.
7. Баранов, И.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитных состояний: взгляд из 2022 г / И.И. Баранов, И.А. Сальникова, Л.А. Нестерова // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2022. – № 2 (36). – С. 56–64.
8. Буриков, А.В. Исследование основных показателей фактического питания молодёжи / А.В. Буриков // Spirit Time. – 2018. – № 8–1 (8). – С. 3–4.
9. Веджижева, Э.Р. Репродуктивное здоровье женщин с расстройствами жирового обмена / Э.Р. Веджижева, И.В. Кузнецова // Медицинский алфавит. – 2020. – № 4. – С. 27–32.
10. Влияние активного и пассивного курения на течение беременности и родов / О.А. Чурсина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – № 19 (4). – С. 47–52.

11. Влияние витамина D на репродуктивное здоровье женщины / О.М. Баклейчева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – № 3 (67). – С. 4–19.
12. Волкова, Н.И. Гестационный сахарный диабет: проблемы современного скрининга / Н.И. Волкова, С.О. Паненко // Сахарный диабет. – 2022. – № 1 (25). – С. 72–80.
13. Выкидыш (самопроизвольный аборт): клинические рекомендации. – 2021 [Электронный ресурс]. – URL: <https://zdrav.khv.gov.ru/sites/files/zdrav/docs/2016/09489183a9e624c8f6b2> (дата обращения: 10.11.2022).
14. Геймерлинг В.Э. Состояние здоровья и менструальная функция у девушек-студенток в возрасте от 18 до 24 лет / В.Э. Геймерлинг, М.В. Молоканова, А.С. Юдина // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – № 4.
15. Гипотиреоз: найти и обезвредить / А.Ф. Вербовой [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 12. – С. 266–274.
16. Голенков, А.В. Результаты опроса студентов медицинского колледжа по вопросам табакокурению / А.В. Голенков, Н.А. Тавинова // Acta Medica Eurasica. – 2020. – № 3. – С. 1–6.
17. Гормональная контрацепция и дефицит магния: результаты субанализа исследования MAGYN / Д.В. Блинов [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – № 11 (1). – С. 36–48.
18. Госсен, В.А. Предикторы снижения овариального резерва в группах риска у девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Госсен Валерия Александровна. – Томск, 2015. – 24 с.
19. Громова, О.А. Микронутриенты и репродуктивное здоровье / О.А. Громова, И.Ю. Торшин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 672 с.
20. Денисова, В.М. Преждевременная недостаточность яичников: генетические причины и тактика ведения пациенток (обзор литературы) / В.М. Денисова, М.И. Ярмолинская, К.А. Закураева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – № 3 (70). – С. 75–91.

21. Дефицит калия и магния, их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможность коррекции / Г.А. Барышникова [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2019. – № 1 (21). – С. 67–73.
22. Джаббарова, Ю.К. Значение цитокинов в патогенезе преэклампсии у беременных с железодефицитной анемией / Ю.К. Джаббарова, Ш.Т. Исмоилова, Д.А. Мусаходжаева // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2019. – № 5. – С. 37–44.
23. Дисменорея и эндометриоз у девочек-подростков (обзор литературы) / А.Л. Уварова [и др.] // *Архив акушерства и гинекологии им. ВФ Снегирева*. – 2021. – № 3 (8). – С. 133–138.
24. Доброхотова, Ю.Э. Первичная дисменорея: стратегия и тактика лечения / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, С.А. Залеская // *Гинекология*. – 2018. – № 1 (20). – С. 31–34.
25. Доброхотова, Ю.Э. Современный взгляд на инфекционный фактор и возможные патогенетические механизмы ранних репродуктивных потерь / Ю.Э. Доброхотова, К.Р. Бондаренко, П.А. Шадрова // *Problemy Reproduktsii*. – 2020. – № 3 (26). – С. 23–30.
26. Зернюк, А.Д. Анализ гинекологической заболеваемости у девочек, страдающих хроническими декомпенсированными экстрагенитальными заболеваниями / А.Д. Зернюк [и др.] // *Педиатр*. – 2015. – №2. – С. 25–31.
27. Егорова, Н.Ю. Молодая семья в контексте социологических исследований / Н.Ю. Егорова, Е.Е. Кутявина // *Молодежь и молодежная политика: новые смыслы и практики* / под ред. С.В. Рязанцева, Т.К. Ростовской. – М.: Издательство «Экон-Информ», 2019. – С. 146–151.
28. Енченко, И.В. Сравнительный анализ уровня физической активности в Европе и Российской Федерации / И.В. Енченко, Н.М. Егорова // *Человек. Спорт. Медицина*. – 2020. – № 4 (20). – С. 103–110.
29. Есина, М.М. Система репродукции при гипотиреозе / М.М. Есина // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. – 2017. – № 2 (4). – С. 77–83.

30. Жабченко, И.А. Особенности фертильности у женщин старшего репродуктивного возраста: Проблемы отложенного деторождения и методы их коррекции / И.А. Жабченко, О.Р. Сюдмак // Reproductive Medicine. – 2019. – № 3 (40). – С. 29–36.

31. Железодефицитная анемия: клинические рекомендации. – 2021 [Электронный ресурс]. – URL: https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie_rekomendatsii__2021_god_ (дата обращения: 10.02.2023).

32. Жупиева, Е.И. Репродуктивное поведение студенток / Е.И. Жупиева, К.П. Апрелова // Развитие и образование личности в современном коммуникативном пространстве: материалы III Всероссийской научно-практической конференции, посвящённой 90-летию со дня рождения В.Г. Асеева, Иркутск, 18–20 ноября 2021 года. – Иркутск: Аспринт, 2021. – С. 278–284.

33. Инглик, Т.Н. Гигиеническая оценка фактического питания студентов / Т.Н. Инглик, О.Н. Бастрыкина // Амурский научный вестник. – 2018. – № 2. – С. 31–37.

34. Калачикова, О.Н. Репродуктивное поведение как фактор воспроизводства населения: тенденции и перспективы / О.Н. Калачикова, А.А. Шабунова. – Вологда : Вологодский научный центр Российской академии наук, 2015. – 172 с.

35. Кахиани, М.И. Роль сбалансированного питания в течении и исходах беременности у женщин с различным трофологическим статусом: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.01 / Кахиани Мака Инвериевна [Место защиты: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова]. – СПб., 2009. – 24 с.

36. Короленко, А.В. Репродуктивные установки молодых семей: факторы и условия реализации (по материалам углубленных интервью) / А.В. Короленко, О.Н. Калачикова // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. – 2022. – № 2. – С.172–189.

37. Клиническое значение цинка: результаты проспективного наблюдения за детьми в течение 14 лет / Т. И. Легонькова, О. Н. Штыкова, О. В. Войтенкова, Т. Г. Степина // Медицинский совет. – 2018. – № 11. – С. 147-153.

38. Ключихина, О.А. Анализ модифицируемых и немодифицируемых факторов риска инсульта / О.А. Ключихина, Л.В. Стаховская, О.С. Полунина // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – № 3 (13). – С. 15–23.

39. Коновалова, Н.В. Здоровый образ жизни как один из факторов репродуктивного здоровья женщин / Н.В. Коновалова // Вестник Таганрогского института управления и экономики. – 2019. – № 1 (29). – С. 116–119.

40. Костюченко, Л.А. Эффективность использования сочетанного витаминного комплекса: витамин D и витамин К (обзор литературы) / Л.А. Костюченко, Н.С. Харитонова, В.М. Вдовин // Бюллетень медицинской науки. – 2018. – № 3 (11). – С. 33–40.

41. Кругликова, Е.В. Структура питания российских студентов как фактор риска развития алиментарных заболеваний / Е.В. Кругликова, Е.А. Чанчаева, Р.И. Айзман // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2021. – № 5 (6). – С. 68–80.

42. Кузнецова, А.Ф. Взаимосвязь ожирения и дефицита витамина D / А.Ф. Кузнецова, Т.Ф. Слободенюк // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – № 1. – С. 89–103.

43. Кузнецова, И.В. Современные представления о терапии предменструального синдрома / И.В. Кузнецова // Медицинский алфавит. – 2019. – № 25 (3). – С. 18–23.

44. Купина, А.Д. Особенности развития репродуктивных нарушений у женщин с аутоиммунным тиреоидитом / А.Д. Купина, Ю.А. Петров, А.Е. Шаталов // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 1. – С. 95–96.

45. Лапенко, И.В. Особенности состояния метаболического профиля элементного и микронутриентного статуса у коренного и пришлого населения

урбанизированного севера / И.В. Лапенко, В.И. Корчин, Т.Я. Корчина. – Воронеж: Ритм, 2021. – 316 с.

46. Лукина Е.А. Железодефицитная анемия: взгляд гематолога и гинеколога. Оптимизируем диагностику и лечебную тактику / Е.А. Лукина, А.В. Ледина, С.И. Роговская // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – № 4 (3). – С. 248–253.

47. Мартинчик, А.Н. Анализ ассоциации структуры энергии рациона по макронутриентам и распространения избыточной массы тела и ожирения среди населения России / А.Н. Мартинчик, А.К. Батулин, А.О. Камбаров // Вопросы питания. – 2020. – № 3 (89). – С. 40–53.

48. Марьянн, А.Ю. Влияние алкоголя на беременность и плод. Роль профилактической работы в практической деятельности акушера-гинеколога / А.Ю. Марьянн // Казанский медицинский журнал. – 2014. – № 2 (95). – С. 287–291.

49. Можейко, Л.Ф. Синдром поликистозных яичников: современный взгляд на проблему (обзор литературы) / Л.Ф. Можейко, А.А. Потоцкая // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2022. – Т. 3 (12). – С. 390–403.

50. МР 2.3.1.0253–21. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения РФ: методические рекомендации. – М., 2021. – 72 с.

51. Назаренко, Е.Г. Магний и женская репродуктивная система / Е.Г. Назаренко // Медицинский совет. – 2019. – № 7. – С. 119–125.

52. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных / О.А. Лиманова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – № 2 (13). – С. 5–15.

53. Ожирение у женщин: актуальные аспекты нарушений репродуктивного здоровья / Ю.С. Артеменко [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – № 5 (16). – С. 32–39.

54. Орлова, С. В. Влияние микронутриентов на фетальное программирование / С. В. Орлова, Е. А. Никитина // Медицинский алфавит. – 2021. – № 26. – С. 14-20.
55. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) / О.М. Лесняк [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2018. – № 1 (24). – С. 155–168.
56. Отдельнова, К.А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях / К.А. Отдельнова // Сб. трудов 2-го ММИ. – 1980. – Т. 150, вып. 6. – С. 18–22.
57. Оценка витаминного статуса студентов московского вуза по данным о поступлении витаминов с пищей и их уровню в крови / Н.А. Бекетова [и др.] // Вопросы питания. – 2015. – № 5 (84). – С. 64–75.
58. Оценка факторов риска и прогнозирование преждевременной недостаточности яичников / Л.В. Ткаченко [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2022. – № 1 (16). – С. 73–80.
59. Пигарова, Е.А. Витамин D – вопросы всасывания и метаболизма в норме и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта / Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Д.А. Яценко // Ожирение и метаболизм. – 2022. – № 1 (19). – С. 123–133.
60. Погожева, А.В. О рекомендуемом потреблении и обеспеченности населения калием и магнием / А.В. Погожева, В.М. Коденцова // РМЖ. – 2020. – № 3 (28). – С. 8–12.
61. Подилякина, Ю.С. Значение прегравидарной подготовки в формировании здорового поколения / Ю.С. Подилякина, Д.Б. Кулов, Ж.Т. Амирбекова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2020. – № 2. – С. 15–18.
62. Покотило, Л.И. ВРТ и репродуктивные маркеры / Л.И. Покотило, Н.К. Ковалева, Л.В. Дудко // Reproductive Medicine. – 2019. – № 4 (41). – С. 40–43.
63. Попова-Петросян, Е.В. Содержание микроэлементов в крови при нарушениях менструального цикла у женщин репродуктивного возраста /

Е.В. Попова-Петросян, А.А. Довгань, М.А. Довгань // Таврический медико-биологический вестник. – 2021. – № 1 (24). – С. 58–61.

64. Преждевременные роды: клинические рекомендации / З.С. Ходжаева [и др.]; ООО «Российское общество акушеров-гинекологов», Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов. – М.: Министерство здравоохранения РФ, 2020. – 66 с.

65. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде: клинические рекомендации. – 2021 [Электронный ресурс]. – URL: <https://mz.mosreg.ru/dokumenty/informaciya/klinicheskie-rekomendacii/06-07-2021-10-31-15-preeklampsiya-eklampsiya-oteki-proteinuriya-i-gipe> (дата обращения: 10.02.2023).

66. Прилепская, В.Н. Предменструальный синдром: клиника, диагностика, фитотерапия (клиническая лекция) / В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова // Медицинский совет. – 2020. – № 13. – С. 106–115.

67. Профилактика табакокурения и формирование здорового образа жизни у учащихся профессиональных учебных заведений / Н.В. Лазуренко [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2020. – № 3 (28). – С. 405–410.

68. Прохорова, О.В. Питание и дефицит цинка при беременности: обзор литературы / О.В. Прохорова, А.А. Олина // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2020. – № 4 (6). – С. 546–560.

69. Радынова, С.Б. Осложнения беременности и родов у женщин с ожирением / С.Б. Радынова, Е.А. Иванова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 45.

70. Ранняя менопауза и преждевременная недостаточность яичников: проблемы и перспективы / Д.В. Блинов [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. 2020. – № 3 (14). – С. 328–345.

71. Регентова, А. Ю. Информированность как фактор влияния на отношение женщин к употреблению алкоголя во время беременности / А. Ю.

Регентова // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология. – 2012. – № 31(289). – С. 109-114.

72. Ременюк, Ю.О. Субъективное отношение женщин к беременности в связи с профилактикой фетального алкогольного синдрома / Ю.О. Ременюк, Е.А. Бурина // Петербургский психологический журнал. – 2019. – № 26. – С. 67–101.

73. Репродуктивный потенциал России: статистика, проблемы, перспективы улучшения / М.П. Архипова [и др.] // Доктор.Ру. – 2015. – № 1 (79). – С. 70–74.

74. Роль дислипидемии в патогенезе перинатальных осложнений при сахарном диабете у матери / Р.В. Капустин [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – № 1. – С. 89–100.

75. Савченко, Т.Н. Анемия и беременность / Т.Н. Савченко, М.И. Агаева, И.А. Дергачева // РМЖ. Мать и дитя. – 2016. – № 15 (24). – С. 971–975.

76. Садыкова, Г.К. Селен как функциональный компонент женской репродуктивной системы и его роль в генезе осложнений беременности / Г.К. Садыкова, А.А. Олина // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – № 4. – С. 328–332.

77. Сериков, П.В. Влияние медицинского образования на распространённость курения среди студентов в вузах города Белгорода / П.В. Сериков, А.В. Слепухина // Вестник научных конференций. – 2018. – № 10–4 (38). – С. 102–103.

78. Серов, В.Н. Информационное письмо Российского общества акушеров-гинекологов / В.Н. Серов // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – № 2. – С. 84–88.

79. Сохранение фертильности у пациентов с онкологическими заболеваниями / Р.Г. Шмаков [и др.] // Medica mente. Лечим с умом. – 2016. – № 2. – С. 11–17.

80. Старчина, Ю.А. Ишемический инсульт у женщин: специфические факторы риска развития и особенности вторичной профилактики / Ю.А. Старчина // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – № 29 (16). – С. 32–40.

81. Статус курения и характер питания взрослой популяции: отличия рационов. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ /

Н.С. Карамнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 6. – С. 131–140.

82. Суплотова Л.А. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны / Л.А. Суплотова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – №2. – С. 84–92

83. Табакокурение беременных женщин: роль психосоциальных факторов / Л.А. Цветкова [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2018. – № 26 (2). – С. 217–220.

84. Факторы риска развития дефицита витамина B₁₂ и его последствия / В.П. Вдовиченко [и др.] // Медицинские новости. – 2019. – № 8 (299). – С. 13–18.

85. Факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани и потребление пищевого кальция среди студентов города Краснодара / Д.В. Сутовская [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – № 4 (65). – С. 360–361.

86. Характеристика обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации / В.М. Коденцова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2018. – № 4 (21). – С. 32–37.

87. Царева, С.Н. Роль абдоминального ожирения у беременных в формировании плацентарной недостаточности и преэклампсии / С.Н. Царева, В.П. Царев // Медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 28–32.

88. Чанчаева, Е.А. Анализ рациона питания, биохимических показателей плазмы крови и композиции тела студентов первого курса в условиях адаптации к новой образовательной среде / Е.А. Чанчаева // Science for Education Today. – 2021. – № 1 (11). – С. 174–188.

89. Чичерина, Е.Н. Распространенность курения среди студентов медицинских и немедицинских вузов г. Кирова / Е.Н. Чичерина, Н.Д. Виногорова, О.Л. Альдемирова // Вятский медицинский вестник. – 2019. – № 1 (61). – С. 66–70.

90. Чудинин, Н.В. Нутриентный состав питания студентов младших курсов медицинского вуза / Н.В. Чудинин, И.С. Ракитина, А.А. Дементьев // Здоровье населения и среда обитания. – 2020. – № 2 (323). – С. 16–20.
91. Шевцова, В.И. Концентрация свободного и связанного цинка в крови лиц с различным статусом курения / В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – № 4 (36). – С. 283–286.
92. Шестакова, Т.П. Использование селена в медицинской практике / Т.П. Шестакова // РМЖ. – 2017. – № 22 (25). – С. 1654–1659.
93. Юсупова, З.С. Современные представления о преэклампсии – патогенез, диагностика, прогнозирование / З.С. Юсупова, В.А. Новикова, А.С. Оленев // Практическая медицинская. – 2018. – № 6. – С. 45–51.
94. Языкова, О.И. Планирование беременности. Дефицит витамина D – бесплодие, коррекция дефицита витамина D / О.И. Языкова, Е.Г. Хилькевич // Медицинский совет. – 2017. – № 2. – С. 46–47.
95. 25(OH)D serum concentration in women with menstrual disorders – risk factors for Vitamin D deficiency / B. Grzechocinska [et al.] // Neuroendocrinology letters. – 2018. – Vol. 39 (3). – P. 219–225.
96. 25-Hydroxyvitamin D and Long Menstrual Cycles in a Prospective Cohort Study / A.M. Jukic [et al.] // Epidemiology. – 2018. – Vol. 29 (3). – P. 388–396.
97. A case series of rare neurological and cardio-pulmonary manifestations of thiamine deficiency in pregnancy and lactation / N. Hedge [et al.] // Obstetric medicine. – 2021. – Vol. 14 (4). – P. 263–268.
98. A comparison of physical activity and nutrition in young women with and without primary dysmenorrhea / B.D. Abadi [et al.] // F1000Res. – 2018. – Vol. 7. – P. 59–71.
99. A novel review of homocysteine and pregnancy complications / C. Dai [et al.] // BioMed research international. – 2021. – Vol. 2021.
100. A high-fat diet increases gut microbiota biodiversity and energy expenditure due to nutrient difference / B. Wang [et al.] // Nutrients. – 2020. – Vol. 12 (10). – P. 3197.

101. Adrogué, H.J. The impact of sodium and potassium on hypertension risk / H.J. Adrogué, N.E. Madias // *Seminars in nephrology*. – 2014. – Vol. 34 (3). – P. 257–272.
102. Age-specific cut-off levels of anti-Müllerian hormone can be used as diagnostic markers for polycystic ovary syndrome / F. Ramezani Tehrani [et al.] // *Reproductive biology and endocrinology*. – 2021. – Vol. 19 (1). – P. 76.
103. Al-Alimi, A.A. Prevalence of Iron Deficiency Anemia among University Students in Hodeida Province, Yemen / A.A. Al-Alimi, S. Bashanfer, M.A. Morish // *Yemen. Anemia*. – 2018. – Apr 23. – P. 4157876. DOI: 10.1155/2018/4157876. PMID: 29850236; PMCID: PMC5937585.
104. Alcohol consumption among students and its relationship with nutritional intake: a cross-sectional study / E.R. Hillesund [et al.] // *Public health nutrition*. – 2021. – Vol. 24 (10). – P. 2877–2888.
105. Alcohol-Related Behaviour in Freshmen University Students in Sardinia, Italy / A. Mereu [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2021. – Vol. 18 (13). – P. 7203.
106. Alcohol-related problems among college and university students in Norway: extent of the problem / O. Heradstveit [et al.] // *Scandinavian journal of public health*. – 2021. – Vol. 49 (4). – P. 402–410.
107. Amer, A.F. Comparing the Diagnostic Accuracy of Anti-Müllerian Hormone and Follicle Stimulating Hormone in Detecting Premature Ovarian Failure in Iraqi Women by ROC Analysis / F.A. Amer, R.M. Ezzat, U.M.A. Al-Nakkash // *Reports of biochemistry & molecular biology*. – 2019. – Vol. 8 (2). – P. 126–131.
108. Analysis of the Relationship between Tobacco Smoking and Physical Activity in Adolescence: A Gender Specific Study / D. Maric [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2021. – Vol. 57 (3). – P. 214.
109. Antenatal tobacco use and iron deficiency anemia: integrating tobacco control into antenatal care in urban India / R. Mistry [et al.] // *Reproductive health*. – 2018. – Vol. 15 (1). – P. 72.

110. Anti-Müllerian Hormone in PCOS: A Review Informing International Guidelines / H. Teede [et al.] // *Trends in endocrinology and metabolism*. – 2019. – Vol. 30 (7). – P. 467–478.

111. Antimüllerian hormone levels and cardiometabolic risk in young women with polycystic ovary syndrome / R.A. Feldman [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2017. – Vol. 107 (1). – P. 276–281.

112. Arab, A. The Association Between Vitamin D and Premenstrual Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Current Literature / A. Arab, S. Golpour-Hamedani, N. Rafie // *Journal of the American College of Nutrition*. – 2019. – Vol. 38 (7). – P. 648–656.

113. Are antral follicle count and serum anti-Mullerian hormone level, as reliable markers of ovarian reserve, affected by UV radiation? / S. Ozaltin [et al.] // *Gynecological endocrinology*. – 2022. – Vol. 38 (8). – P. 639–643.

114. Arslantaş, H. Relationship between premenstrual syndrome and basic personality traits: a cross-sectional study / H. Arslantaş, F. Abacigil, Ş. Çinakli // *São Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. – 2018. – Vol. 136 (4). – P. 339–345.

115. Assessment of dietary intake in Spanish university students of health sciences / M. Correa-Rodríguez [et al.] // *Endocrinología, diabetes y nutrición*. – 2018. – Vol. 65 (5). – P. 265–273.

116. Association between initial use of e-cigarettes and subsequent cigarette smoking among adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis / S. Soneji [et al.] // *Journal of the American Medical Association pediatrics*. – 2017. – Vol. 171 (8). – P. 788–797.

117. Association between Postpartum Nutritional Status and Postpartum Depression Symptoms / Y.H. Lin [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11 (6). – P. 1204.

118. Association between serum 25-hydroxy vitamin D level and menstrual cycle length and regularity: A cross-sectional observational study / V. Singh [et al.] // *International journal of reproductive biomedicine*. – 2021. – Vol. 19 (11). – P. 979–986.

119. Association between vitamin D and endometriosis: a systematic review / D.R. Kalaitzopoulos [et al.] // *Hormones (Athens)*. – 2020. – Vol. 19 (2).– P. 109–121.
120. Association of maternal vitamin B₁₂ and folate levels in early pregnancy with gestational diabetes: a prospective UK cohort study (PRiDE study) / P. Saravanan [et al.] // *Diabetologia*. – 2021. – Vol. 64 (10). – P. 2170–2182.
121. Association of Premenstrual Syndrome with Adiposity and Nutrient Intake Among Young Indian Women / H. Thakur [et al.] // *International journal of women's health*. – 21022. – Vol. 14. – P. 665–675.
122. Association of Prenatal Maternal Anemia with Tics and Tourette's Syndrome in Offspring / Y.C. Liu [et al.] // *Journal of personalized medicine*. – 2021. – Vol. 11 (10). – P. 1038.
123. Association of seasonality and serum albumin concentration with vitamin D deficiency in subjects with chronic hepatitis C infection living in a sunny country / H. Pott-Junior [et al.] // *Public health nutrition*. – 2020. – Vol. 23 (7). – P. 1247–1253.
124. Association of serum zinc levels in overweight and obesity / M.J. Rios-Lugo [et al.] // *Biological trace element research*. – 2020. – Vol. 198 (1). – P. 51–57.
125. Associations between alcohol consumption and smoking variables among Latinx daily smokers / M. Britton [et al.] // *Addictive behaviors*. – 2021. – Vol. 113.
126. Associations Between Anti-Mullerian Hormone and Cardiometabolic Health in Reproductive Age Women Are Explained by Body Mass Index / J.S. Rios [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2020. – Vol. 105 (1). – P. e555–e563.
127. Associations of Serum Selenium Levels in the First Trimester of Pregnancy with the Risk of Gestational Diabetes Mellitus and Preterm Birth: a Preliminary Cohort Study / P.J. Liu [et al.] // *Biological trace element research*. – 2021. – Vol. 199 (2). – P. 527–534.

128. Attitudes and Smoking Prevalence Among Undergraduate Students in Central Greece / D. Papagiannis [et al.] // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2021. – Vol. 1339. – P. 1–7.

129. Balachova, T. Smoking and alcohol use among women in Russia: Dual risk for prenatal exposure / T. Balachova // *Journal of ethnicity in substance abuse*. – 2019. – Vol. 18 (2). – P. 167–182.

130. Bedenk, J. The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility / J. Bedenk, E. Vrtačnik-Bokal, I. Virant-Klun // *Journal of assisted reproduction and genetics*. – 2020. – Vol. 37 (1). – P. 89–100.

131. Beneficial Role of Calcium in Premenstrual Syndrome: A Systematic Review of Current Literature / A. Arab [et al.] // *International journal of preventive medicine*. – 2020. – Vol. 11. – P. 156.

132. Blaner, W.S. Vitamin A signaling and homeostasis in obesity, diabetes, and metabolic disorders / W.S. Blaner // *Pharmacology & therapeutics*. – 2019. – Vol. 197. – P. 153–178.

133. Caanen, M.R. Anti-Müllerian Hormone Levels in Adolescence in Relation to Long-term Follow-up for Presence of Polycystic Ovary Syndrome / M.R. Caanen [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2021. – Vol. 106(3). – P.1084-1095.

134. Can magnesium enhance exercise performance? / Y. Zhang [et al.] // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9 (9). – P. 946.

135. Carbohydrate and fiber intake and the risk of premenstrual syndrome / S.C. Houghton [et al.] // *European journal of clinical nutrition*. – 2018. – Vol. 72 (6). – P. 861–870.

136. Carr, A.C. Factors Affecting Vitamin C Status and Prevalence of Deficiency: A Global Health Perspective / A.C. Carr, S. Rowe // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12 (7). – P. 1963.

137. Casas, R. Impact of Sugary Food Consumption on Pregnancy: A Review / R. Casas, S.B. Castro, R. Estruch // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12 (11). – P. 3574.

138. Chang, S.W. Vitamin D and health – The missing vitamin in humans / S.W. Chang, H.C. Lee // *Pediatrics and neonatology*. – 2019. – Vol. 60 (3). – P. 237–244.
139. Chu, A. Zinc status at baseline is not related to acute changes in serum zinc concentration following bouts of running or cycling / A. Chu, P. Petocz, S. Samman // *Journal of trace elements in medicine and biology*. – 2018. – Vol. 50. – P. 105–110.
140. Cigarette, waterpipe and e-cigarette use among an international sample of medical students. Cross-sectional multicenter study in Germany and Hungary / E. Balogh [et al.] // *BMC public health*. – 2018. – Vol. 18 (1). – P. – 591.
141. Comparison of serum zinc concentrations and body antioxidant status between young women with premenstrual syndrome and normal controls: A case-control study / S. Fathizadeh [et al.] // *International journal of reproductive biomedicine*. – 2016. – Vol. 14 (11). – P. 699–704.
142. Congenital diaphragmatic hernia and maternal dietary nutrient pathways and diet quality / S.L. Carmichael [et al.] // *Birth defects research*. – 2020. – Vol. 112 (18). – P. 1475–1483.
143. Corrêa, R.T. The prevalence and severity of insomnia in university students and their associations with migraine, tension-type headache, anxiety and depression disorders: a cross-sectional study / T.R. Corrêa, M.C.R. Falcão, P.A. Sampaio Rocha-Filho // *Sleep medicine*. – 2021. – Vol. 88. – P. 241–246.
144. Correlation between anti-Mullerian hormone levels and antral follicle counts in polycystic ovary and metabolic syndromes / H. Fu [et al.] // *Systems biology in reproductive medicine*. – 2021. – Vol. 67 (2). – P. 112–120.
145. Correlation between Maternal Vitamin D and Thyroid Function in Pregnancy with Maternal and Neonatal Outcomes: A Cross-Sectional Study / S. Ahi [et al.] // *International Journal of Endocrinology*. – Vol. 2022. – P. 7.
146. Dabeer, S. Vitamin D in hypothyroid patients and association between vitamin D and anti-TPO in autoimmune hypothyroidism / S. Dabeer, N. Shurma, A. Nagdeote // *Clinical laboratory*. – 2020. – Vol. 66 (8).

147. Demographic, clinical and hormonal characteristics of patients with premature ovarian insufficiency and those of early menopause: data from two tertiary premature ovarian insufficiency centers in Greece / M.S. Bompoula [et al.] // *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. – 2020. – Vol. 36 (8). – P. 693–697.

148. Determinants of health-related lifestyles among university students / C. Aceijas [et al.] // *Perspect Public Health*. – 2017. – Vol. 137 (4). – P. 227–236.

149. Determinants of Vitamin D deficiency in asymptomatic healthy young medical students / S. Nadeem [et al.] // *Pakistan journal of medical sciences*. – 2018. – Vol. 34 (5). – P. 1248–1252.

150. Development and validation of the reproductive health literacy questionnaire for Chinese unmarried youth / X. Ma [et al.] // *Reproductive health*. – 2021. – Vol. 18 (1). – P. 226.

151. Dietary fibre in gastrointestinal health and disease / S.K. Gill [et al.] // *Gastroenterology & hepatology*. – 2021. – Vol. 18 (2). – P. 101–116.

152. Dietary intake and prospective changes in cardiometabolic risk factors in children and youth / S. Setayeshgar [et al.] // *Applied physiology, nutrition, and metabolism*. – 2017. – Vol. 42 (1). – P. 39–45.

153. Dietary Intake and Status of Vitamin B12 in Slovenian Population / Ž. Lavriša [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14 (2). – P. 334.

154. Dietary intake of cadmium, chromium, copper, manganese, selenium and zinc in a Northern Italy community / T. Filippini [et al.] // *Journal of trace elements in medicine and biology*. – 2018. – Vol. 50. – P. 508–517.

155. Dietary Patterns and Nutrient Intake in University Students of Macao: A Cross-Sectional Study / X. Tao [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14 (17). – P. 3642.

156. Dietary patterns are associated with improved ovarian reserve in overweight and obese women: a cross-sectional study of the Lifestyle and Ovarian Reserve (LORe) cohort / A.M. Eskew [et al.] // *Reproductive biology and endocrinology*. – 2022. – Vol. 20 (1). – P. 33.

157. Dietary Selenium Intake and Subclinical Hypothyroidism: A Cross-Sectional Analysis of the ELSA-Brasil Study / G.R.G. Andrade [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10 (6). – P. 693.

158. Do dietary intakes influence the rate of decline in anti-Mullerian hormone among eumenorrheic women? A population-based prospective investigation / N. Moslehi [et al.] // *Nutrition journal*. – 2019. – Vol. 18 (1). – P. 83.

159. Does Nutrition Affect Endometriosis? / M. Helbig [et al.] // *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. – 2021. – Vol. 81 (2). – P. 191–199.

160. Dual users of e-cigarettes and cigarettes have greater positive smoking expectancies than regular smokers: a study of smoking expectancies among college students / M.R. Peltier [et al.] // *Journal of American college health*. – 2020. – Vol. 68 (7). – P. 782–787.

161. Dysmenorrhea and Associated Factors among Polish Women: A Cross-Sectional Study / Z. Barcikowska [et al.] // *Pain research & management*. – 2020.

162. Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause / G.D. Mishra [et al.] // *Human reproduction*. – 2017. – Vol. 32 (3). – P. 679–686.

163. Effect of calcium on premenstrual syndrome: A double-blind randomized clinical trial / F. Shobeiri [et al.] // *Obstetrics & gynecology science*. – 2017. – Vol. 60 (1). – P. 100–105.

164. Effect of Preconception Selenium Intake on the Risk for Gestational Diabetes: The Japan Environment and Children's Study / H. Kyojuka [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2021. – Vol. 10 (4). – P. 568.

165. Effect of zinc sulfate supplementation on premenstrual syndrome and health-related quality of life: Clinical randomized controlled trial / S. Siahbazi [et al.] // *The journal of obstetrics and gynaecology research*. – 2017. – Vol. 43 (5). – P. 887–894.

166. Effects of Calcium-Vitamin D and Calcium-Alone on Pain Intensity and Menstrual Blood Loss in Women with Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial / S. Zarei [et al.] // *Pain medicine*. – 2017. – Vol. 18 (1). – P. 3–13.

167. Effects of Excessive Dietary Phosphorus Intake on Bone Health / C.J. Vorland [et al.] // *Current osteoporosis reports*. – 2017. – Vol. 15 (5). – P. 473–482.

168. Effects of selenium supplementation on glucose homeostasis in women with gestational diabetes mellitus: A randomized, controlled trial / F.N. Sadat [et al.] // *International journal of reproductive biomedicine*. – 2020. – Vol. 18 (1). – P. 57–64.

169. Effects of Vitamin D on Endometriosis-Related Pain: A Double-Blind Clinical Trial / F. Almassinokiani [et al.] // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. – 2016. – Vol. 22. – P. 4960–4966.

170. Elsayed, Y. Chemical analysis and potential health risks of hookah charcoal / Y. Elsayed, S. Dalibalta, N. Abu-Farha // *The Science of the total environment*. – 2016. – Vol. 569–570. – P. 262–268

171. El-Taweel, A.E. Cigarette smoking reduces the efficacy of intralesional vitamin D in the treatment of warts / A.E. El-Taweel, R.M. Salem, A.H. Allam // *Dermatologic therapy*. – 2019. – Vol. 32 (2). – P. e12816.

172. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria / A.P. Ferraretti [et al.] // *Human reproduction (Oxford, England)*. – 2011. – Vol. 26 (7). – P. 1616–1624.

173. Evaluation of anti-Müller hormone AMH levels in obese women after sleeve gastrectomy / V. Pilona [et al.] // *Gynecological endocrinology*. – 2019. – Vol. 35 (6). – P. 548–551.

174. Evaluation of the effect of smoking on complete blood counts, serum C-reactive protein and magnesium levels in healthy adult male smokers / F. Khand [et al.] // *The Journal of the Pakistan Medical Association*. – 2015. – Vol. 65 (1). – P. 59–61.

175. Fevrier, B. Policy Implications and Research Recommendations: A Review of Hookah Use Among US College Students / B. Fevrier, R.A. Vidourek, P. Privitera // *Journal of community health*. – 2018. – Vol. 43 (5). – P. 1012–1018.

176. Folate, vitamin B12, and homocysteine in smoking-exposed pregnant women: A systematic review / A. Tuenter [et al.] // *Maternal and child nutrition*. – 2019. – Vol. 15 (1). – P. e12675.

177. Food patterns and nutritional assessment in Galician university students / J.J. Porrto-Arias [et al.] // *Journal of physiology and biochemistry*. – 2018. – Vol. 74 (1). – P. 119–126. + дислипидемия

178. Fukunaka, A. Role of Zinc Homeostasis in the Pathogenesis of Diabetes and Obesity / A. Fukunaka, Y. Fujitani // *International journal of molecular sciences*. – 2018. – Vol. 19 (2). – P. 476.

179. Geographical prevalence of polycystic ovary syndrome as determined by region and race/ethnicity / W.M. Wolf [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2018. – Vol. 15 (11). – P. 2589.

180. Giri, R. Prevalence and Risk Factors of Premature Ovarian Insufficiency/Early Menopause / R. Giri, A.J. Vincent // *Seminars in reproductive medicine*. – 2020. – Vol. 38 (4–05). – P. 237–246.

181. Glantz, S.A. E-cigarettes: use, effects on smoking, risks, and policy implications / S.A. Glantz, D.W. Bareham // *Annual review of public health*. – 2018. – Vol. 39. – P. 215–235.

182. Guidance on the Clinical Management of Electronic Cigarette or Vaping-Associated Lung Injury / S.J. Rice [et al.] // *Journal of thoracic oncology*. – 2020. – Vol. 15 (11). – P. 1727–1737.

183. Hamdan, H.Z. Association of Selenium Levels with Gestational Diabetes Mellitus: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis / H.Z. Hamdan, S.Z. Hamdan, I. Adam // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14 (19). – P. 3941.

184. Harinarayan, C.V. Modern India and Dietary Calcium Deficiency-Half a Century Nutrition Data-Retrospect-Introspect and the Road Ahead / C.V. Harinarayan, H. Akhila, E. Shanthisree // *Frontiers in endocrinology*. – 2021. – Vol. 12.

185. Have combustible cigarettes met their match? The nicotine delivery profiles and harmful constituent exposures of second-generation and third-generation electronic

cigarette users / T.L. Wagener [et al.] // Tobacco control. – 2017. – Vol. 26 (1). – P. e23–e28.

186. Higher Waist Circumference Is Related to Lower Plasma Polyunsaturated Fatty Acids in Healthy Participants: Metabolic Implications / L.O. Chaves [et al.] // Journal of the American College of Nutrition. – 2019. – Vol. 38 (4). – P. 342–350.

187. Hsu, C-Y. Osteoporosis in Patients with Chronic Kidney Diseases: A Systemic Review / C-Y. Hsu, L-R. Chen, K-H. Chen // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol. 21 (18). – P. 6846.

188. Improvement of anti-Müllerian hormone and oxidative stress through regular exercise in Chinese women with polycystic ovary syndrome / X. Wu [et al.] // Hormones international journal of endocrinology and metabolism. – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 339–345.

189. Influence of Demographic and Lifestyle Variables on Plasma Magnesium Concentrations and Their Associations with Cardiovascular Risk Factors in a Mediterranean Population / R. Barragán [et al.] // Nutrients. – 2020. – Vol. 12 (4). – P. 1018.

190. Influence of selenium supplementation on carbohydrate metabolism and oxidative stress in pregnant women with gestational diabetes mellitus / H. Saifi [et al.] // Journal of medical biochemistry. – 2020. – Vol. 39 (2). – P. 191–198.

191. Intake and contribution of food groups to vitamin D intake in a representative sample of adult Greek population / I. Dimakopoulos [et al.] // Nutrition. – 2020. – Vol. 72.

192. Intake of dietary fat and fat subtypes and risk of premenstrual syndrome in the Nurses' Health Study II / S.C. Houghton [et al.] // The British journal of nutrition. – 2017. – Vol. 118 (10). – P. 849–857.

193. Is there a Relationship Between Vitamin D and Endometriosis? An Overview of the Literature / P. Giampaolino [et al.] // Current pharmaceutical design. – 2019. – Vol. 25 (22). – P. 2421–2427.

194. Jafari, F. Effect of Zinc Supplementation on Physical and Psychological Symptoms, Biomarkers of Inflammation, Oxidative Stress, and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Young Women with Premenstrual Syndrome: a Randomized,

Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / F. Jafari, R. Amani, M.J. Tarrahi // *Biological trace element research*. – 2020. – Vol. 194 (1). – P. 89–95.

195. Jarosz, A.C. Association between Vitamin D Status and Premenstrual Symptoms / A.C. Jarosz, A. El-Sohemy // *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. – 2019. – Vol. 119 (1). – P. 115–123.

196. Koyyada, A. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: Clinical insights / A. Koyyada, P. Orsu // *Tzu chi medical journal*. – 2020. – Vol. 32 (4). – P. 312–317.

197. Łagowska, K. Comparison of anthropometrical parameters and dietary habits of young women with and without menstrual disorders / K. Łagowska, D. Kazmierczak, K. Szymczak // *Nutrition & dietetics: the journal of the Dietitians Association of Australia*. – 2018. – Vol. 75 (2). – P. 176–181.

198. Lee, J.H. Effect of Cigarette Smoking on Thyroid Cancer: Meta-Analysis / J.H. Lee, Y.J. Chai, K.H. Yi // *Endocrinology and metabolism*. – 2021. – Vol. 36 (3). – P. 590–598.

199. Low serum B₁₂ concentrations are associated with low B₁₂ dietary intake but not with *Helicobacter pylori* infection or abnormal gastric function in rural mexican women / M.A. Anaya-Loyola [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11 (12). – P. 2922–2933.

200. Lower serum zinc concentration despite higher dietary zinc intake in athletes: a systematic review and meta-analysis / A. Chu [et al.] // *Sports medicine*. – 2018. – Vol. 48 (2). – P. 327–336.

201. Magkos, F. Protein-Rich Diets for Weight Loss Maintenance / F. Magkos // *Current obesity reports*. – 2020. – Vol. 9 (3). – P. 213–218.

202. Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B12 Levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring / R. Raghavan [et al.] // *Paediatric and perinatal epidemiology*. – 2018. – Vol. 32 (1). – P. 100–111.

203. Mena, G.P. Prospective associations between physical activity and BMI with irregular periods and heavy menstrual bleeding in a large cohort of Australian women /

G.P. Mena, G.I. mielke, W.J. Brown // Human reproduction. – 2021. – Vol. 36 (6). – P. 1481–1491.

204. Menstrual disorders and premenstrual symptoms in adolescents: prevalence and relationship to serum calcium and vitamin D concentrations / A. Bahrami [et al.] // Journal of obstetrics and gynaecology. – 2018. – Vol. 38 (7). – P. 989–995.

205. Meral, I. Serum mineral status of long-term cigarette smokers / I. Meral, F.N. Akdemir // Toxicology and industrial health. – 2015. – Vol. 31 (1). – P. 92–96.

206. Micronutrient Status and Dietary Diversity of Women of Reproductive Age in Rural Pakistan / A.K.M. Brazier [et al.] // Nutrients. – 2020. – Vol. 12 (11). – P. 3407.

207. Micronutrient Status and Dietary Intake of Iron, Vitamin A, Iodine, Folate and Zinc in Women of Reproductive Age and Pregnant Women in Ethiopia, Kenya, Nigeria and South Africa: A Systematic Review of Data from 2005 to 2015 / R. Harika [et al.] // Nutrients. – 2017. – Vol. 9 (10). – P. 1096.

208. Mirzaei, H. Stroke in Women: Risk Factors and Clinical Biomarkers / H. Mirzaei // Journal of cellular biochemistry. – 2017. – Vol. 118 (12). – P. 4191–4202.

209. Montoro-Huguet, M.A. Small and Large Intestine (I): Malabsorption of Nutrients / M.A. Montoro-Huguet, B. Belloc, M. Domínguez-Cajal // Nutrients. – 2021. – Vol. 13 (4). – P. 1254.

210. Moolhuijsen, L.M.E. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function / L.M.E. Moolhuijsen, J.A. Visser // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2020. – Vol. 105 (11). – P. 3361–3373.

211. Nam, S.J. Effects of a social-media-based support on premenstrual syndrome and physical activity among female university students in South Korea / S.J. Nam, C. Cha // Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology. – 2020. – Vol. 41 (1). – P. 47–53.

212. Naraoka, Y. Severity of Menstrual Pain Is Associated with Nutritional Intake and Lifestyle Habits / Y. Naraoka, M. Hosokawa, S. Minato-Inokawa // Healthcare (Basel). – 2023. – Vol. 11(9). – P. 1289.

213. Nasser, A.M.A. The Prevalence of Smoking (Cigarette and Waterpipe) among University Students in Some Arab Countries: A Systematic Review / A.M.A. Nasser, Y. Geng, S.A. Al-Wesabi // *Asian Pacific journal of cancer prevention*. – 2020. – Vol. 21 (3). – P. 583–591.
214. Nduaguba, S.O. The Role of Physical Activity in the Association Between Smoking Status and Quality of Life / S.O. Nduaguba, K.H. Ford, K. Rascati // *Nicotine and tobacco research*. – 2019. – Vol. 21 (8). – P. 1065–1071.
215. Neal, Z.P. Prevalence, age of decision, and interpersonal warmth judgements of childfree adults / Z.P. Neal, J.W. Neal // *Scientific reports*. – 2022. – Vol. 12 (1). – P. 11907.
216. Neurotoxicity of e-cigarettes / J.A. Ruszkiewicz [et al.] // *Food and chemical toxicology*. – 2020. – Vol. 138.
217. No association between zinc and thyroid activity in obese women / J.B. Beserra [et al.] // *International journal for vitamin and nutrition research*. – 2021. – Vol. 91 (1–2). – P. 40–47.
218. Notes from the Field: Use of Electronic Cigarettes and Any Tobacco Product Among Middle and High School Students - United States, 2011–2018 / K.A. Cullen [et al.] // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. – 2018. – Vol. 67 (45). – P. 1276–1277.
219. Obesity and iron-deficiency anemia in women of reproductive age in northern Iran / H.R. Adib [et al.] // *Journal Education & Health Promotion*. – 2019. – Vol. 8. – P. 115.
220. O'Donnell, M.J. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study / M.J. O'Donnell // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388 (10046). – P. 761–775.
221. Ovarian endometrioma negatively impacts oocyte quality and quantity but not pregnancy outcomes in women undergoing IVF/ICSI treatment: a retrospective cohort study / Y. Wu [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2021. – Vol. 12.

222. Ozay, A.C. Comparison of Anti-müllerian Hormone (AMH) and Hormonal Assays for Phenotypic Classification of Polycystic Ovary Syndrome / A.C. Ozay, O.O. Emekci, B. Gulekli // *Ginekologia polska*. – 2020. – Vol. 91 (11). – P. 661–667.
223. Physical activity and its correlates among higher secondary school students in an urban district of Nepal / K. Thapa [et al.] // *BMC Public Health*. – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 886.
224. Physical activity for primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / G. Matthewman [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2018. – Vol. 219 (3). – P. 255.e1–255.e20.
225. Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease a meta-analysis of prospective studies / L. D'Elia [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 57 (10). – P. 1210–1219.
226. Premature ovarian insufficiency: clinical orientations for genetic testing and genetic counseling / F. Barros [et al.] // *Porto biomedical journal*. – 2020. – Vol. 5 (3). – P. e62.
227. Premenstrual syndrome and alcohol consumption: a systematic review and meta-analysis / M.D.M. Fernández [et al.] // *BMJ open*. – 2018. – Vol. 8 (3). – P. e019490.
228. Premenstrual Syndrome Is Associated with Dietary and Lifestyle Behaviors among University Students: A Cross-Sectional Study from Sharjah, UAE / M.S. Hasim [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11 (8). – P. 1939.
229. Prevalence and associated factors of dysmenorrhea among secondary and preparatory school students in Debremarkos town, North-West Ethiopia / A.A. Mulneh [et al.] // *BMC Womens Health*. – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 57.
230. Prevalence and Correlation between Diet and Dysmenorrhea among High School and College Students in Saint Vincent and Grenadines / I. Monday [et al.] // *Open access Macedonian journal of medical sciences*. – 2019. – Vol. 7 (6). – P. 920–924.

231. Prevalence of Dysmenorrhea and Associated Factors Among Haramaya University Students, Eastern Ethiopia / T.T. Mesele [et al.] // *International journal of women's health*. – 2022. – Vol. 14. – P. 517–527.

232. Problemática nutricional en fumadores y fumadores pasivos [Nutritional problems in smokers and passive smokers] / R.M. Ortega Anta [et al.] // *Nutrición hospitalaria*. – 2021. – Vol. 38. – P. 31–34.

233. Protein intake and the risk of premenstrual syndrome / S.C. Houghton [et al.] // *Public health nutrition*. – 2019. – Vol. 22 (10). – P. 1762–1769.

234. Rasoul, N.S. A prospective cohort study on laparoscopic cystectomy of endometrioma and its effects on ovarian reserve / N.S. Rasoul, M.M. Allak // *The Journal of the Pakistan Medical Association*. – 2021. – Vol. 71 (Suppl 9) (12). – P. S8–S11.

235. Rayman, M.P. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease / M.P. Rayman // *The Proceedings of the Nutrition Society*. – 2019. – Vol. 78 (1). – P. 34–44.

236. Recalled maternal lifestyle behaviors associated with anti-müllerian hormone of adult female offspring / A.A. Eubanks [et al.] // *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*. – 2020. – Vol. 98. – P. 75–81.

237. Reference intervals for serum thyroid-stimulating hormone based on a recent nationwide cross-sectional study and meta-analysis / X. Wang [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2021. – Vol. 12.

238. Relationship between Serum Levels of Anti-Mullerian Hormone, Adiponectin and Oxidative Stress Markers in Patients with Polycystic Ovary Syndrome / M. Kohzadi [et al.] // *International journal of fertility & sterility*. – 2020. – Vol. 14 (1). – P. 27–33.

239. Reproductive Health in Women with Physical Disability: A Conceptual Framework for the Development of New Patient-Reported Outcome Measures / C.Z. Kalpakjian [et al.] // *Journal of women's health (Larchmt)*. – 2020. – Vol. 29 (11). – P. 1427–1436.

240. Response of potassium channels to estrogen and progesterone in the uterine smooth muscle cells of adenomyosis in vitro / J. Shi [et al.] // *Zhonghua fu chan ke za zhi.* – 2015. – Vol. 50 (11). – P. 843–847.

241. Results of an investigation of the prevalence of magnesium deficiency in pregnant women / V.N. Serov [et al.] // *Akusherstvo Ginekologiya.* – 2014. – Vol. 6. – P. 33–40.

242. Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury / D.J. Cao [et al.] // *Journal of medical toxicology.* – 2020. – Vol. 16 (3). – P. 295–310.

243. Rezaie-Chamani, S. Women's reproductive health needs assessment questionnaire: development and validation / S. Rezaie-Chamani, M. Rahnavardi, Z. Bostani Khalesi // *International journal of adolescent medicine and health.* – 2019. – Vol. 33 (4).

244. Risk Factors for Anti Mullerian Hormone Decline after Laparoscopic Excision of Endometrioma: A Prospective Study / M. Fakehi [et al.] // *International journal of fertility & sterility.* – 2022. – Vol. 16 (3). – P. 167–171.

245. Risk of Iron Overload in Obesity and Implications in Metabolic Health / A. Moore Helsin [et al.] // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13 (5). – P. 1539.

246. Role of vitamin D and calcium in the relief of primary dysmenorrhea: a systematic review. / F. Abdi [et al.] // *Obstetrics & Gynecology Science.* – 2021. – Vol. 64 (1). – P. 13–26.

247. Role of Zinc in Zinc- α 2-Glycoprotein Metabolism in Obesity: a Review of Literature / J.S. Severo [et al.] // *Biological trace element research.* – 2020. – Vol. 193 (1). – P. 81–88.

248. Rowe, S. Global vitamin C status and prevalence of deficiency: a cause for concern? / S. Rowe, A.C. Carr // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12 (7).

249. Saeedian, K.A. The association between the risk of premenstrual syndrome and vitamin D, calcium, and magnesium status among university students: a case control

study / K.A. Saeedian, R. Amani, B. Cheraghian // Health promotion perspectives. – 2015. – Vol. 5 (3). – P. 225–230.

250. Seasonal variation of serum 25-hydroxyvitamin D and parameters of bone and mineral disorder in dialysis patients / C.E. Kleine [et al.] // Bone. – 2019. – Vol. 124. – P. 158–165.

251. Seasonal Variations of Serum Zinc Concentration in Adult Population: Tehran Lipid and Glucose Study / S. Askari [et al.] // Iranian journal of public health. – 2019. – Vol. 48 (8). – P. 1496–1502.

252. Seasonality of food groups and total energy intake: a systematic review and meta-analysis / M. Stelmach-Mardas [et al.] // European journal of clinical nutrition. – 2016. – Vol. 70 (6). – P. 700–708.

253. Seasonality of vitamin D concentrations and the incidence of vitamin D deficiency in children and adolescents from central Poland / J. Smyczyńska [et al.] // Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism. – 2019. – Vol. 25 (2). – P. 54–59.

254. Serum vitamin D concentrations in young Turkish women with primary dysmenorrhea: A randomized controlled study / O. Karacin [et al.] // Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2018. – Vol. 57 (1). – P. 58–63.

255. Serum zinc and dietary intake of zinc in relation to risk of different breast cancer subgroups and serum levels as a marker of intake: a prospective nested case-control study / Y. Bengtsson [et al.] // Breast cancer research and treatment. – 2021. – Vol. 189 (2). – P. 571–583.

256. Serum zinc levels are associated with obesity and low-density lipoprotein cholesterol in Mexican adults / H. Hernández-Mendoza [et al.] // Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS). – 2022. – Vol. 73.

257. Shin, H.J. Magnesium and Pain / H.J. Shin, H.S. Na, S.H. Do // Nutrients. – 2020. – Vol. 12 (8). – P. 2184.

258. Shin, W.Y. Low riboflavin intake is associated with cardiometabolic risks in Korean women / W.Y. Shin, J.H. Kim // Asia Pacific journal of clinical nutrition. – 2019. – Vol. 28 (2). – P. 285–299.

259. Smokers report lower intake of key nutrients than nonsmokers, yet both fall short of meeting recommended intakes / S.K. Raatz [et al.] // *Nutrition research*. – 2017. – Vol. 45. – P. 30–37.
260. Smoking behavior and circulating vitamin D levels in adults: a meta-analysis / L. Yang [et al.] // *Food science and nutrition*. – 2021. – Vol. 9 (10). – P. 5820–5832.
261. Smoking during pregnancy reduces vitamin D levels in a finnish birth register cohort / A.I. Lokki [et al.] // *Public health nutrition*. – 2020. – Vol. 23 (7). – P. 1273–1277.
262. Stoffaneller, R. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East / R. Stoffaneller, N.L. Morse // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7 (3). – P. 1494–1537.
263. Strategies for Physical Activity Interventions in the Treatment of Obesity / J.M. Jakicic [et al.] // *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. – 2020. – Vol. 49 (2). – P. 289–301.
264. Supplementation with vitamin D or ω -3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / J.L. Nodler [et al.] // *The American journal of clinical nutrition*. – 2020. – Vol. 112 (1). – P. 229–236.
265. Tehrani, F.R. Investigating the Clinical Utility of the Anti-Mullerian Hormone Testing for the Prediction of Age at Menopause and Assessment of Functional Ovarian Reserve: A Practical Approach and Recent Updates / F.R. Tehrani, F. Firouzi, S. Behboudi-Gandevani // *Aging and disease*. – 2022. – Vol. 13 (2). – P. 458–467.
266. The association between anti-Müllerian hormone and vitamin 25(OH)D serum levels and polycystic ovarian syndrome in adolescent females / S. Simpson [et al.] // *Reproductive biology and endocrinology*. – 2020. – Vol. 18 (1). – P. 118.
267. The Association between Excess Body Mass and Disturbances in Somatic Mineral Levels / W. Banach [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21 (19). – P. 7306.

268. The Association between Iron and Vitamin D Status in Female Elite Athletes / J. Malczewska-Lenczowska [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10 (2). – P. 167.

269. The association between serum magnesium and premenstrual syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies / M. Moslehi [et al.] // *Biological trace element research*. – 2019. – T. 192. – № 2. – C. 145–152.

270. The association between serum zinc level and overweight/obesity: a meta-analysis / K. Gu [et al.] // *European journal of nutrition*. – 2019. – Vol. 58 (8). – P. 2971–2982.

271. The association between the levels of anti-Müllerian hormone (AMH) and dietary intake in Iranian women / R. KaboodMehri [et al.] // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2021. – Vol. 304 (3). – P. 687–694.

272. The Association between Vitamin D and Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review and Meta-Analysis / I. Moridi [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12 (6). – P. 1567.

273. The correlation of serum asymmetric dimethylarginine and anti-Müllerian hormone in primary dysmenorrhea / N. Akdemir [et al.] // *The Kaohsiung journal of medical sciences*. – 2016. – Vol. 32 (8). – P. 414–419.

274. The Effects of Selenium Supplementation on Gene Expression Related to Insulin and Lipid Metabolism, and Pregnancy Outcomes in Patients with Gestational Diabetes Mellitus: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / M. Karamali [et al.] // *Biological trace element research*. – 2020. – Vol. 195 (1). – P. 1–8.

275. The Epidemiology of Binge Drinking Among College-Age Individuals in the United States / H. Krieger [et al.] // *Alcohol research: current reviews*. – 2018. – Vol. 39 (1). – P. 23–30.

276. The impact of the localisation of endometriosis lesions on ovarian reserve and assisted reproduction techniques outcomes / M. Ashrafi [et al.] // *Journal of obstetrics and gynaecology*. – 2019. – Vol. 39 (1). – P. 91–97.

277. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). – Cephalalgia. – 2013. – Vol. 33 (9). – P.629–808.

278. The Predictive Value of Selenium in Diagnosis of Gestational Diabetes: A Nested Case-Control Study / Z. Moshfeghy [et al.] // International journal of general medicine. – 2020. – Vol. 13. – P. 53–60.

279. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / G. Bozdag [et al.] // Human reproduction. – 2016. – Vol. 31 (12). – P. 2841–2855.

280. The rise of electronic nicotine delivery systems and the emergence of electronic-cigarette-driven disease / K.D. McAlinden [et al.] // American journal of physiology. – 2020. – Vol. 319 (4). – P. L585–L595.

281. The role of thiamine dependent enzymes in obesity and obesity related chronic disease states: A systematic review / D. Maguire [et al.] // Clinical nutrition ESPEN. – 2018. – Vol. 25. – P. 8–17.

282. The Role of Zinc in Selected Female Reproductive System Disorders / M. Nasiadek [et al.] // Nutrients. – 2020. – Vol. 12 (8). – P. 2464.

283. Thiamine deficiency in Gambian women of reproductive age / M.W. Bourassa [et al.] // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2022. – Vol. 1507 (1). – P. 162–170.

284. Tjahajawati, S. The Effect of Smoking on Salivary Calcium Levels, Calcium Intake, and Bleeding on Probing in Female / S. Tjahajawati, A. Rafisa, E.A. Lestari // International journal of dentistry. – 2021.

285. Trace Element Status and Hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis / S. Talebi [et al.] // Biological trace element research. – 2020. – Vol. 197 (1). – P. 1–14.

286. Tsiligiannis, S. Premature ovarian insufficiency and long-term health consequences / S. Tsiligiannis, N. Panay, J.C. Stevenson // Current vascular pharmacology. – 2019. – Vol. 17 (6). – P. 604–609.

287. Tucktuck, M. Waterpipe and cigarette tobacco smoking among Palestinian university students: a cross-sectional study / M. Tucktuck, R. Ghandour, N.M.E. Abu-Rmeileh // *BMC Public Health*. – 2017. – Vol. 18 (1). – P. 1–12.

288. Vitamin A Corrects Tissue Deficits in Diet-Induced Obese Mice and Reduces Influenza Infection After Vaccination and Challenge / R.R. Penkert [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2020. – Vol. 28 (9). – P. 1631–1636.

289. Vitamin C Deficiency and the Risk of Osteoporosis in Patients with an Inflammatory Bowel Disease / A.E. Ratajczak [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12 (8). – P. 2263.

290. Vitamin D and thyroid disorders: a systematic review and Meta-analysis of observational studies / S. Taheriniya [et al.] // *BioMed Central endocrine disorders*. – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 171.

291. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide / K. Amrein [et al.] // *European journal of clinical nutrition*. – 2020. – Vol. 74 (11). – P. 1498–1513.

292. Vitamin D Deficiency and Autism Spectrum Disorder / M. Siracusano [et al.] // *Current pharmaceutical design*. – 2020. – Vol. 26 (21). – P. 2460–2474.

293. Vitamin D deficiency and insufficiency among university students: prevalence, risk factors, and the association between vitamin D deficiency and episodes of respiratory tract infections / B.Q. Saees [et al.] // *Risk management and healthcare policy*. – 2021. – Vol. 14. – P. 2733–2741.

294. Vitamin D Intake in Slovenian Adolescents, Adults, and the Elderly Population / M. Hribar [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13 (10). – P. 3528.

295. Vitamin D supplementation for primary dysmenorrhea: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / F.A. Rahnemaei [et al.] // *Obstetrics & gynecology science*. – 2021. – Vol. 64 (4). – P. 353–363.

296. Waterpipe smoking among university students in Hong Kong: a cross-sectional study / J.J. Lee [et al.] // *BMC Public Health*. – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 543.

297. Wernicke-Korsakoff syndrome despite no alcohol abuse: A summary of systematic reports / E. Oudman [et al.] // *Journal of the neurological sciences*. – 2021. – Vol. 426. – P. 117482.

298. Which is more predictive ovarian sensitivity marker if there is discordance between serum anti-Müllerian hormone levels and antral follicle count? A retrospective analysis / K. Aslan [et al.] // *Journal of obstetrics and gynaecology*. – 2022. – Vol. 42 (5). – P. 1461–1466.

299. Yılmaz Hanege, B. Endometrioma and ovarian reserve: effects of endometriomata per se and its surgical treatment on the ovarian reserve / B. Yılmaz Hanege, S. Güler Çekici, B. Ata // *Facts, views & vision in ObGyn*. – 2019. – Vol. 11 (2). – P. 151–157.

300. Zinc Deficiency and Inadequate Zinc Intake among Postpartum Women in Coastal Area of Makassar, Indonesia / R. Indriasari [et al.] // *Journal of nutritional science and vitaminology*. (Tokyo). – 2020. – Vol. 66 (Supplement). – S99–S102.