

© А. А. Синкіна, І. М. Нікітіна

Сумський державний університет

ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ В ДІВЧАТ ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Мета дослідження – визначення частоти та структури гінекологічної захворюваності та порушень менструальної функції у дівчат підліткового віку на тлі метаболічного синдрому. Доведена роль жирової тканини у регуляції менструального циклу як одного з гормонотворючих органів. Порушення в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковому комплексі на тлі метаболічного синдрому маніфестують симптомами дисфункції репродуктивної системи. Крім того, спостерігається кореляційна залежність між індексом маси тіла та вираженням менструальної дисфункції.

Висновок. Гінекологічна захворюваність у дівчат-підлітків із метаболічним синдромом характеризується збільшенням частоти порушень менструального циклу у 21–33 % випадків, що виявляється у вигляді дисменореї, аномальних маткових кровотеч, недостатності лютеїнової фази, ановуляції, безпліддя. Олігоменорея спостерігається у 60 % пацієнток, аменорея – у 28,3 %, маткові кровотечі – у 48,3 %. У цих дівчат на тлі хронічної ановуляції розвиваються проліферативні процеси в ендометрії. Раннє виявлення та адекватна корекція метаболічних і менструальних порушень можуть суттєво вплинути на прогноз та наслідки метаболічного синдрому для здоров'я дівчат підліткового віку.

Ключові слова: метаболічний синдром; ожиріння; порушення менструального циклу; репродуктивне здоров'я підлітків.

НАРУШЕНИЕ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ДЕВУШЕК ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Цель исследования – определение частоты и структуры гинекологической заболеваемости и нарушений менструального цикла у девочек-подростков на фоне метаболического синдрома. Доказана роль жировой ткани в регуляции менструального цикла как одного из гормонотворящих органов. Нарушения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковом комплексе на фоне метаболического синдрома манифестируют симптомами дисфункции репродуктивной системы. Кроме того, наблюдается корреляционная зависимость между индексом массы тела и выраженностью менструальной дисфункции.

Выводы. Гинекологическая заболеваемость у девушек-подростков с метаболическим синдромом характеризуется увеличением частоты нарушений менструального цикла в 21–33 % случаев, проявляющихся в виде дисменореи, аномальных маточных кровотечений, недостаточности лютеиновой фазы, ановуляции, бесплодия. Олигоменорея наблюдается у 60 % пациенток, аменорея – у 28,3 %, маточные кровотечения – у 48,3 %. У этих девушек на фоне хронической ановуляции развиваются пролиферативные процессы в эндометрии. Раннее выявление и коррекция метаболических и менструальных нарушений могут оказать существенное влияние на прогноз и последствия метаболического синдрома для здоровья девушек.

Ключевые слова: метаболический синдром; ожирение; нарушение менструального цикла; репродуктивное здоровье подростков.

MENSTRUAL DYSFUNCTION IN ADOLESCENT GIRLS ASSOCIATED WITH METABOLIC SYNDROME (LITERATURE REVIEW)

The aim of the study – to determine the frequency and structure of gynecological morbidity and menstrual disorders in adolescent girls associated with metabolic syndrome. The role of adipose tissue in the regulation of the menstrual cycle as one of the hormone-producing organs has been proven. Disorders in the hypothalamic-pituitary-ovarian complex against the background of the metabolic syndrome manifest as symptoms of dysfunction of the reproductive system. In addition, there is a correlation between body mass index and the severity of menstrual dysfunction.

Conclusions. Gynecological morbidity in adolescent girls with metabolic syndrome is characterized by an increase in the frequency of menstrual irregularities in 21–33 % of cases, manifested as dysmenorrhea, abnormal uterine bleeding, luteal phase insufficiency, anovulation, infertility, oligomenorrhea – 60 %, amenorrhea in 28.3 %, uterine bleeding – in 48.3 %. These girls develop proliferative processes in the endometrium against the background of chronic anovulation. However, early detection and correction of metabolic and menstrual disorders can have a significant impact on the prognosis and consequences of the metabolic syndrome for the health of girls.

Key words: metabolic syndrome; obesity; menstrual disorders; reproductive health of adolescents.

Вступ. В умовах постійних стресогенних та техногенних навантажень, що мають місце у нашому суспільстві, все більшого значення набувають екстрагенітальні захворювання, що призводять, у свою чергу, до порушень репродуктивної функції. У зоні ризику перебувають підлітки, які складають репродуктивний потенціал та залишаються найбільш уразливими до стресогенних ситуацій. Враховуючи загальносвітову тенденцію зростання ожиріння серед підлітків, метаболічний синдром залишається над-

звичайно актуальною проблемою сучасного суспільства. Однією з найбільш соціально значимих патологій, визаних всесвітнім медичним суспільством як пандемія ХХІ століття, є метаболічний синдром (МС). Це надзвичайно актуальна проблема сьогодення, що є серйозним ризиком погіршення здоров'я не лише у дорослих, але й у дітей та підлітків. У наш час у світі кардинально змінилося ставлення до ожиріння, його перенесено з класу косметичних дефектів до класу хронічних захворювань. Отже,

епідемія ожиріння серед дітей закономірно призводить до зростання метаболічних захворювань [1].

Хронічний стрес і вплив екологічних чинників на тлі МС і ожиріння призводять до зриву механізмів адаптації, дисфункції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової вертикалі, що маніфестує симптомами дисгормональних та репродуктивних порушень [2]. МС дедалі частіше виявляють серед дітей та підлітків [1, 2]. За даними Національного центру статистики здоров'я (NCHS), у 2017–2018 роках розповсюдженість ожиріння серед населення дитячого та підліткового віку склала 19,3 %, а це близько 14,4 млн дітей і підлітків у США. В Європі, за даними ВООЗ, ожиріння та надмірну масу мають 20 % дітей [3, 4]. В Україні поширеність ожиріння серед дитячого населення має дещо вищий показник і складає 29,4 % [5]. Загалом у світі реєструють надмірну масу тіла у 39 % дітей та у 13 % – ожиріння [2, 6]. Поширеність МС у жінок репродуктивного віку складає від 6 до 35 %, приблизно 30–35 % у структурі порушень репродуктивної функції і до 70 % – серед пацієнток із рецидивними гіперпластичними процесами ендометрія, частота ранніх втрат вагітності у даного контингенту жінок сягає 35 % [3, 4].

Така розповсюдженість даної проблеми пов'язана передусім з порушенням регуляції енергетичного гомеостазу, що є результатом впливу різних генетичних і екологічних факторів, а також глобальних соціальних процесів: надмірного харчування легкодоступною та звичай висококалорійною їжею, недостатньої фізичної активності та переважання гіподинамії, сидячого способу життя [2, 3]. Крім того, факторами ризику щодо розвитку МС у жінок можна вважати інфекційні захворювання у дитячому віці та появу надмірної маси тіла в пубертатному періоді, патологічне менархе (<11 та >16 років), наявність постійних стресових ситуацій [3].

Все більш широко проводиться дослідження щодо впливу епігенетичних механізмів у розвитку МС. Відомо, що надмірна маса тіла у вагітної пов'язана зі збільшенням маси тіла у плода. Це призводить до розвитку ожиріння та цукрового діабету (ЦД) 2 типу в такої дитини в майбутньому [1, 2, 3]. Сучасна концепція «гестаційного програмування» говорить про важливий вплив середовища, в якому перебуває вагітна (стрес, характер харчування, рівень фізичної активності) та супутніх ендокринних порушень на геном потомства, що в подальшому впливає на обмін речовин і фізіологічні процеси майбутньої дитини. Слід зазначити, що діти, які народилися з масою тіла більше 4 кг або менше 2,5 кг, належать до групи ризику ожиріння та МС [1, 2, 3]. Разом з тим, ступінь ожиріння у дітей чітко корелює з ожирінням у їхніх батьків [1, 2]. Так, при наявності ожиріння у батька вірогідність розвитку його у дітей становить 50 %, у матері – 60 %, в обох батьків – 80 % [3].

Метаболічні розлади, що пов'язані з ожирінням, значно погіршують якість життя і викликають такі захворювання, як цукровий діабет (ЦД) 2 типу, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія та неалкогольна жирова хвороба печінки [4]. МС тривалий час має безсимптомний перебіг і часто формується в підлітковому та юнацькому віці. Крім того, варто зауважити, що до нього більш схильне жіноче населення [1, 5].

У 2007 році Т. Reinehr та співавт. провели дослідження у 1205 дітей і встановили, що частота МС становила від

6 до 39 % залежно від використаних критеріїв. Проте, це дослідження підтвердило, що зростання МС серед дітей збільшується паралельно з поширенням дитячого ожиріння [3, 4]. Серед загальної кількості дітей з МС найбільша частка їх припадає на підлітків (51 %) [5].

Вже більш ніж 30 років вивчається проблема МС. За цей час було сформовано діагностичні критерії різними великими професійними організаціями: Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), Європейською групою з вивчення інсулінорезистентності (EGIR), Міжнародною діабетичною федерацією (IDF) та ін. Незважаючи на деякі відмінності, всі вони включають такі компоненти, як абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність та гіперінсулінемію, артеріальну гіпертензію, порушення ліпідного та пуринового обміну. У дітей та підлітків не існує загальноприйнятого уніфікованого визначення метаболічного синдрому. Більшість авторів вважає, що для встановлення діагнозу необхідна наявність центрального ожиріння, артеріальної гіпертензії, порушення толерантності до глюкози або ЦД та дисліпідемії. Порушення менструального циклу в підлітків можна розглядати як ще один компонент метаболічного синдрому.

Упродовж життя у дітей жирова тканина накопичується неоднаково. Виділяють такі критичні періоди для розвитку ожиріння через найбільш активне формування жирового депо: ранній дитячий (перші 3 роки життя), 5–7 років та пубертатний вік (12–17 років) [1, 6].

Формування організму у пубертатному віці асоційовано з накопиченням жирової тканини [8]. Відповідно до досліджень, жирова тканина є ще й досить потужним ендокринним органом та синтезує ряд різних факторів, які прийнято називати адипоцитокінами. Це не тільки такі класичні гормони, як лептин, але й такі фактори росту, як інсуліноподібний фактор, медіатори запалення, ферменти та метаболіти [6, 7, 8]. Приблизно з 10–11 років у здорових дівчат різко підвищується рівень лептину в сироватці крові, що збігається з черговим фізіологічним піком росту. Лептин сигналізує в головний мозок про досягнення критичної маси жирової тканини, і це ініціює початок пубертату [7, 8]. Високі дози лептину в пубертатному періоді стимулюють вироблення кіссептину в нейронах гіпоталамуса, а це, в свою чергу, стимулює пульсуючу секрецію гонадотропін-рилізінг-гормону та появу менархе. Зниження чутливості тканин до інсуліну є ще одним фізіологічним феноменом у пубертатному періоді. Цьому сприяє підвищення рівня статевих гормонів, соматотропного гормону та кортизолу. Все це приводить до фізіологічної інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, гіперкортизолізму, що частіше має тимчасовий оборотний характер та викликає транзиторну гіперандрогенію. В цей час зміна стилю життя, що призводить до порушення балансу споживання та витрати енергії, може спровокувати надмірну масу тіла.

Велика частка жінок із порушеннями репродуктивної функції має ожиріння або надмірну масу тіла [9]. А частота порушень менструальної функції у підлітків з ожирінням значно вища, ніж у дівчат з нормальною масою тіла. Надмірна кількість жирової тканини у підлітків впливає на процес статевого дозрівання. У таких дівчат менархе починається на (1,4±0,2) року раніше, ніж у дівчат із нормальною масою тіла [10]. Причому ранній початок менархе не збігається з темпами розвитку статевого

апарату, в подальшому жінки з ожирінням вступають у репродуктивний період пізніше, ніж їхні однолітки з нормальною масою тіла. Надмірна кількість жирової тканини при ожирінні впливає на нормальне функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі. У підлітків підвищений рівень інсуліну стимулює синтез андрогенів у яєчниках (рис. 1). Андрогени через велику кількість жирової тканини ароматизуються в естрогени, які за принципом зворотного зв'язку впливають на вироблення гонадотропінів. А це проявляється менструальною і овуляторною дисфункцією. Ожиріння сприяє зниженню чутливості тканин до інсуліну [11]. А фізіологічна гіперандрогенія у підлітків сприяє накопиченню вісцерального жиру, що ще більше проявляється резистентністю до інсуліну та гіперінсулінемією, тим самим збільшуючи продукцію андрогенів. У результаті виникає замкнуте коло, а метаболічні та репродуктивні порушення тільки прогресують.

Дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі на тлі МС порушує нормальне дозрівання фолікула, адекватну секрецію фолікулостимулювального гормону та лютеїнізуючого гормону, рецепцію прогестерону, викликає дефект ферментних систем жовтого тіла, що в подальшому формує прогестерондефіцитний стан. Такі особливості ендокринного профілю у підлітків з МС призводять до порушення менструального циклу та хронічної ановуляції [12]. Щонайменше 21–33 % жінок з МС мають порушення менструального циклу, що проявляються у вигляді дисменореї, аномальних маткових кровотеч, недостатності лютеїнової фази, ановуляції, безпліддя, внутрішньоматкової патології, а також масталгії та гіперпроліферативної патології молочних залоз [13]. А саме: олігоменорею спостерігають у 60 % пацієнок з МС, аменорею – у 28,3 %, маткові кровотечі – у 48,3 %. У цих дівчат на фоні хронічної ановуляції розвиваються проліферативні процеси в ендометрії. За даними епідеміологічного дослідження, у жінок з індексом маси тіла (ІМТ) ≥ 29 ризик розвитку раку ендометрія в 3 рази вищий, ніж у пацієнок із нормальною масою тіла [14].

Ожиріння у поєднанні з гіперандрогенією та гіперінсулінізмом провокує розвиток синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), який виникає у 80 % жінок з МС [15]. Разом з тим, хронічна відносна гіперестрогенія на фоні СПКЯ сприяє метаболічній та овуляторній дисфункції, раку ендометрія, розвитку серцево-судинних захворювань, ЦД 2 типу, передчасним пологам та перинатальним втратам, нічному апное та психічним порушенням [16].

Дослідження американських вчених довели, що у Сполучених Штатах третина дорослих жінок у віці 18–40 років із СПКЯ має метаболічний синдром. Серед підлітків із СПКЯ цю поширеність оцінюють як 37–47 %. З цього приводу Американська асоціація клінічних ендокринологів (2002) включила СПКЯ до факторів ризику МС [17, 19].

У жінок із МС акушерські ускладнення також зустрічаються частіше, ніж у вагітних із нормальним ІМТ. Вагітність і пологи на тлі МС перебігають з ускладненнями у 84,8 % випадків. У цих вагітних у два рази частіше виникають синдром затримки розвитку плода й плацентарна дисфункція та у 9 разів частіше – дистрес плода [20].

Важливу роль у порушенні менструального циклу на тлі метаболічного синдрому відіграє дефіцит мікроелементів та вітамінів в організмі підлітків, що також часто пов'язано з культурою харчування у дівчат із надмірною

масою. На сьогодні доведено вплив дефіциту заліза на репродуктивне здоров'я жінок. З огляду на результати восьмирічного проспективного дослідження, в якому взяли участь 18 555 жінок репродуктивного віку, стало зрозуміло, що вживання препаратів заліза значно знижує ризик безпліддя. А експерименти на мишах показали, що дефіцит заліза в їжі призводив до порушень менструального циклу та зниження фертильності [21].

За даними епідеміологічних досліджень, виявлено недостатній рівень вітаміну D не лише серед населення України, але й у всьому світі. Серед дітей найнижчі його рівні виявили у підлітків [22]. Збільшення жирової тканини впливає на рівень в організмі вітаміну D та активність його метаболітів. Це сприяє розвитку дефіцитних станів, що поглиблюють метаболічні розлади та пов'язані з ними ускладнення [23]. На поширеність дефіциту вітаміну D серед підлітків впливають ті самі чинники, що відіграють важливу роль і для розвитку метаболічного синдрому. Серед них виділяють низьку фізичну активність, недостатнє перебування дітей на відкритому повітрі, тривалі перегляди телепередач і пасивний відпочинок за комп'ютером та гаджетами, вживання великої кількості газованих солодких напоїв при зменшеному споживанні молока та молочних продуктів [24].

Є дані, що менструальні та метаболічні порушення у дорослих жінок мають перименархальний початок. Олігоменорея або аменорея у дівчат-підлітків може бути ознакою основних метаболічних порушень, які мають серйозні наслідки для здоров'я у дорослому житті. Такі розлади репродуктивної системи у пубертатному віці часто призводять до безпліддя, акушерських ускладнень та перинатальних втрат [24, 25].

Не кожен підліток з ожирінням має МС. Для формування МС вирішальне значення мають порушення у жировій тканині, епігенетичні фактори, стиль життя та преморбідний фон (ендокринні та репродуктивні порушення). Значно змінилися сучасні погляди на патогенез МС. З'явилися такі поняття: «метаболічно здорове ожиріння», «метаболічно нездорове ожиріння», «ожиріння за нормального ІМТ» та «ожиріння з МС при нормальній масі» [25].

Діагностика МС у підлітків є досить складною, враховуючи особливості метаболічних процесів у пубертатному періоді. Варто розмежовувати характерні фізіологічні зміни з уже наявними патологічними порушеннями. Тому всі компоненти МС у підлітків є виключно критеріями ризику і навіть після їх нормалізації потребують моніторингу. Рання діагностика та корекція метаболічних порушень може суттєво знизити ризик захворюваності та смертності, пов'язаних з МС [24, 25]. Для цього необхідно розробити адекватну програму скринінгу як МС, так і чинників, що сприяють його формуванню. Скринінг має включати оцінку фізичного розвитку (ІМТ, обвід талії та стегон) відповідно до перцентельних таблиць, моніторинг АТ, показників ліпідного та вуглеводного обміну [26]. При обстеженні дівчат-підлітків з ожирінням слід дотримуватися обережності. Необхідно отримати детальний анамнез щодо віку менархе, передчасного адренархе в анамнезі, що є передвісником СПКЯ, а також про кількість і частоту менструальних циклів із ретельною оцінкою на наявність ознак гіперандрогенії. Це слід інтерпретувати в контексті сімейного анамнезу не тільки щодо наявності чи відсутнос-

ті СПКЯ, але й щодо існування метаболічного синдрому серед членів сім'ї [27]. Олігоменорею або аменорею можна використати як потенційні компоненти метаболічного синдрому в дівчат-підлітків. Важливо вчасно виявляти підлітків із групи високого ризику та проводити превентивні заходи щодо корекції метаболічних порушень.

Існує пряма залежність між ІМТ і вираженням менструальних порушень. Тому одним з основних методів корекції метаболічних та репродуктивних порушень є зниження маси тіла. Передусім це допомагає змінити гормональний фон і, як результат, у 80 % пацієнток відновлюється менструальна функція [27]. Численні дослідження вказують на важливу роль зниження маси тіла та корекцію метаболічних порушень для відновлення овуляторної функції у підлітків з ожирінням та МС [26–29]. Відомо, що зниження маси тіла на 5–10 % знижує ризики ускладнень та покращує якість життя. Деякі дослідження підтверджують позитивний вплив зміни способу життя на компоненти МС, навіть при відсутності зниження маси [27]. Не менш важливими є правильний режим дня, тривалість сну не менше 8–9 год, обмежене перебування перед телевизором та гаджетами, достатнє перебування на свіжому повітрі, достатня фізична активність до 150 хв/тиждень [22, 28]. Формування адекватної аргументованої мотивації щодо зміни способу життя та дотримання здорового харчування може сприяти схудненню і нормалізувати маркери МС. На сьогодні залишається незаперечним той факт, що серед усіх чинників, які впливають на здоров'я людини, 50 % належить саме стилю життя [22].

Проте деякі дослідження вказують, що покращення атерогенного профілю і зменшення резистентності до інсуліну досягається тоді, коли ІМТ знижується як мінімум на 0,5 протягом року [28, 29]. При цьому модифікації

способу життя в клінічній практиці досягти нелегко. У зв'язку з цим, в деяких випадках виникає необхідність у застосуванні фармакологічних препаратів. Враховуючи результати деяких досліджень, можна застосувати метформін з метою покращення чутливості тканин до інсуліну та зниження ІМТ у підлітків з ожирінням [29]. Можна використовувати цей препарат як доповнення до програми зміни способу життя.

Ожиріння та метаболічні порушення у підлітків мають оборотний процес. Тому раннє виявлення та своєчасна й ефективна корекція порушень метаболічного обміну та менструальної функції є важливими компонентами профілактики МС та його ускладнень.

ВИСНОВКИ. 1. Гінекологічна захворюваність у дівчат-підлітків з метаболічним синдромом характеризується збільшенням частоти порушень менструального циклу у 21–33 % випадків, що проявляються у вигляді дисменореї, аномальних маткових кровотеч, недостатності лютеїнової фази, ановуляції, безпліддя. Олігоменорея спостерігається у 60 % пацієнток з МС, аменорея – у 28,3 %, маткові кровотечі – у 48,3 %. У цих дівчат на фоні хронічної ановуляції розвиваються проліферативні процеси в ендометрії.

2. Вагітність і пологи на тлі МС перебігають з ускладненнями у 84,8 % випадків.

3. Раннє виявлення та адекватна корекція метаболічних і менструальних порушень можуть суттєво вплинути на прогноз та наслідки метаболічного синдрому для здоров'я дівчат підліткового віку.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Подальше вивчення патогенезу, клінічних проявів та діагностики порушень метаболічного та репродуктивного здоров'я у підлітковому віці на тлі МС є важливим фактором, що впливає на його прогноз і профілактику.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Тронько М. Д. Виклики та реалії сучасної ендокринологічної служби: фундаментальна та прикладна наука в клінічній ендокринології / М. Д. Тронько // *Здоров'я України*. – 2019. – Вип. 46, № 2. – С. 24–26.
2. Зелінська Н. Б. Метаболічний синдром у дітей / Н. Б. Зелінська // *Здоров'я України*. – 2013. – № 6. – С. 48–51.
3. Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions: a critical approach / T. Reinehr, G. de Sousa, A. M. Toschke, W. Andler // *Arch. Dis. Child*. – 2007. – Vol. 92 (12). – P. 1067–1072.
4. Bohler H. Jr. Adipose tissue and reproduction in women / H. Jr. Bohler, S. Mokshagundam, S. J. Winters // *Fertil. Steril*. – 2010. – Vol. 94 (3). – P. 795–825.
5. The ESHRE Capri Workshop Group Nutrition and reproduction in women // *Hum. Reprod. Update*. – 2006. – Vol. 12 (3). – P. 193–207.
6. Functional significance and predictive value of micro-RNAs in pediatric obesity: tiny molecules with huge impact? / P. Fischer Posovszky, J. Roos, P. Kotnik [et al.] // *Horm. Res. Paediatr*. – 2016. – Vol. 86 (1). – P. 3–10.
7. Elias C. F. Leptin signaling and circuits in puberty and fertility / C. F. Elias, D. Purohit // *Cell. Mol. Life Sci*. – 2013. – Vol. 70 (5). – P. 841–862.
8. Moran L. J. Metabolic risk in PCOS: phenotype and adiposity impact / L. J. Moran, R. J. Norman, H. J. Teede // *Trends Endocrinol. Metab*. – 2015. – Vol. 26 (3). – P. 136–143.
9. Brewer C. J. The adverse effects of obesity on conception and implantation / C. J. Brewer, A. H. Balen // *Reproduction*. – 2010. – Vol. 140 (3). – P. 347–364.
10. Вороненко Н. Ю. Соціально-психологічні особливості здоров'я жінок із метаболічним синдромом / Н. Ю. Вороненко // *Укр. мед. часопис*. – 2013. – № 3 (95). – С. 146–149.
11. Зелінська Н. Б. Ожиріння та метаболічний синдром у дітей / Н. Б. Зелінська // *Клінічна ендокринологія та ендокринологічна хірургія*. – 2013. – № 4 (45). – С. 62–72.
12. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo- controlled trial / R. Fleming, Z. E. Hopkinson, M. Wallace [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2002. – Vol. 87 (2). – P. 569–574.
13. Epigenetics and a New look on metabolic syndrome / J. Kunes, I. Vaneckova, B. Mikulaskova [et al.] // *Physiol. Res*. – 2015. – Vol. 64 (5). – P. 611–620.
14. Ross M. G. Developmental programming of offspring obesity, adipogenesis, and appetite / M. G. Ross, M. Desai // *Clin. Obstet. Gynecol*. – 2013. – Vol. 56 (3). – P. 529–536.

15. Роль порушень репродуктивного здоров'я в розвитку метаболічного синдрому у жінок / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, С. І. Рєгєда [та ін.] // Журнал Національної академії медичних наук України. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 77–87.
16. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication / A. De Lorenzo, L. Soldati, F. Sarlo [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22 (2). – P. 681–703.
17. Белодєд О. А. Синдром поликистозных яичников / О. А. Белодєд // Управление рисками, или риск-менеджмент. – 2018. – № 4 (78). – С. 8–14.
18. Management of metabolic syndrome in children and adolescents / L. Pacifico, C. Anania, F. Martino [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 21. – P. 455–466.
19. Development of a dietary management care map for metabolic syndrome / D. Royall, P. Brauer, L. Bjorklund [et al.] // *Can. J. Diet. Pract. Res.* – 2014. – Vol. 75 (3). – P. 132–139.
20. Пєдаченко (Воронєнко) Н. Ю. Клиническая характеристика женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом / Н. Ю. Пєдаченко (Воронєнко) // Медицина. – 2013. – № 4 (83). – С. 37–46.
21. Пєдаченко Н. Ю. Стан репродуктивної системи при метаболічному синдромі / Н. Ю. Пєдаченко // Здоров'я жінки. – 2010. – № 8 (54). – С. 136–139.
22. Заболотна І. Е. Ожирєння та надмірна маса тіла в дітей, критерії діагностики та статистика поширеності / І. Е. Заболотна, Л. В. Ященко // Клінічна та профілактична медицина. – 2019. – № 8 (2). – С. 36–46.
23. Бенца Т. М. Современные методы диагностики метаболического синдрома / Т. М. Бенца, Е. А. Фогель // Практическая ангиология. – 2008. – № 7–8. – С. 18–19.
24. Сорокман Т. В. Зниження маси тіла – нарїжний камїнь терапії метаболічного синдрому в підлітків / Т. В. Сорокман, О.-М. В. Попєлюк, О. В. Макарова // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 108–113.
25. Severe iron deficiency is associated with a reduced conception rate in femalerats / Y. Q. Li, X. X. Cao, B. Bai [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2013. – Vol. 77 (1). – P. 19–23.
26. Паньків І. В. Стан забезпечення вітаміном D населєння Західного регіону України / І. В. Паньків, В. В. Поворознюк // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2019. – № 3. – С. 268–371.
27. Spiro A. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe / A. Spiro, J. L. Buttriss // *Nutr. Bull.* – 2014. – Vol. 39 (4). – P. 322–350.
28. Cheng L. The convergence of two epidemics: vitamin D deficiency in obese school-aged children / L. Cheng // *J. Pediatr. Nurs.* – 2018. – Vol. 38. – P. 20–26.
29. Павлишин Г. А. Забезпечєність вітаміном D і метаболічний синдром у дітей підліткового віку з ожирєнням / Г. А. Павлишин, А.-М. А. Шульгаї // Актуальні питання пєдіатрії, акушерства та гінекології. – 2021. – № 1. – С. 12–19.
10. Voronenko, N.Iu. (2013). Sotsialno-psykholohichni osoblyvosti zdorovia zhinok iz metabolichnym syndromom [Socio-psychological features of the health of women with metabolic syndrome] *Ukr. Med. Chasopys – Ukrainian Medical Journal*, 3 (95), 146-149 [in Ukrainian].
11. Zelinska, N.B. (2013). Ozhyrinnia ta metabolichniy syndrom u ditei [Obesity and metabolic syndrome in children]. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynolohichna khirurgiia – Clin. Endocrinol. Endocr. Surg.*, 4 (45), 62-72 [in Ukrainian].
12. Fleming, R., Hopkinson, Z.E., Wallace, A.M., Greer, I.A., & Sattar, N. (2002). Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87 (2), 569-574. DOI: 10.1210/jcem.87.2.8261.
13. Kuneš, J., Vaněčková, I., Mikulášková, B., Behuliak, M., Maletinská, L., & Zicha, J. (2015). Epigenetics and a New look on metabolic syndrome. *Physiol. Res.*, 64 (5), 611-620. DOI: 10.33549/physiolres.933174.
14. Ross, M.G., & Desai, M. (2013). Developmental programming of offspring obesity, adipogenesis, and appetite. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 56 (3), 529-536. DOI: 10.1097/GRF.0b013e318299c39d.
15. Tatarchuk, T.F., Kosei, N.V., Reheda, S.I., Tutchenko, T.M., & Hlamazda, M.I. (2019). Rol porushen reproduktyvnoho zdorovia v rozvytku metabolichnoho syndromu u zhinok [The role of reproductive health disorders in the development of metabolic syndrome in women]. *Zhurnal Natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy – National Academy of Medical Sciences of Ukraine Journal*, 25 (1), 77-87 [in Ukrainian].
16. De Lorenzo, A., Soldati, L., Sarlo, F., Calvani, M., Di Lorenzo, N., & Di Renzo, L. (2016). New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World J. Gastroenterol.*, 22 (2), 681-703. DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.681.

17. Beloded, O.A. (2018). Syndrom polykystoznykh yaychnykov [Polycystic ovary syndrome]. *Upravlenye riskamy – Risk Management*, 4 (78), 8-14 [in Russian].
18. Pacifico, L., Anania, C., Martino, F., Poggiogalle, E., Chiarelli, F., Arca, M., & Chiesa, C. (2011). Management of metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 21 (6), 455-466. DOI: 10.1016/j.numecd.2011.01.011.
19. Royall, D., Brauer, P., Bjorklund, L., O'Young, O., Tremblay, A., Jeejeebhoy, K., ..., & Mutch, D.M. (2014). Development of a dietary management care map for metabolic syndrome. *Can. J. Diet. Pract. Res.*, 75 (3), 132-139. DOI: 10.3148/cjdp-2014-005.
20. Pedachenko (Voronenko), N.Yu. (2013). Klynycheskaya kharakterystyka zhenshchyn reproduktivnogo vozrasta s metabolycheskym syndromom [Clinical characteristics of women of reproductive age with metabolic syndrome]. *Medytsyna – Medicine*, 4 (83), 37-46 [in Russian].
21. Pedachenko, N.Yu. (2010). Stan reproduktivnoi systemy pry metabolychnomu syndromi [The state of the reproductive system in metabolic syndrome]. *Zdorovia zhinky – Women's Health*, 8 (54), 136-139 [in Ukrainian].
22. Zabolotna, I.E., & Yashchenko, L.V. (2019). Ozhyrinnia ta nadmirna masa tila v ditei, kryterii diahnozyky ta statystyka [Obesity and overweight in children, diagnostic criteria and prevalence statistics]. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna – Clinical and preventive medicine*, 8 (2), 36-46 [in Ukrainian].
23. Bentsa, T.M., & Fohel, E.A. (2013). Sovremennyye metody dyahnozyky metabolycheskoho syndroma [Modern methods for diagnosing metabolic syndrome]. *Praktycheskaia anhyolohiya – Practical Anchiology*, 7-8, 18-19 [in Russian].
24. Sorokman, T.V., Popeliuk, O.M.V., & Makarova, O.V. (2017). Znyzhennia masy tila – narizhnyi kamin terapii metabolychnoho syndromu v pidlitkiv [Weight loss is a cornerstone of the treatment of metabolic syndrome in adolescents]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal – International Journal of Endocrinology*, 13 (2), 108-113 [in Ukrainian].
25. Li, Y.Q., Cao, X.X., Bai, B., Zhang, J.N., Wang, M.Q., & Zhang, Y.H. (2013). Severe iron deficiency is associated with a reduced conception rate in femalerats. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 77 (1), 19-23. DOI: 10.1159/000355112.
26. Pankiv, I.V., & Povorozniuk, V.V. (2019). Stan zabezpechennia vitaminom D naseleння Zakhidnoho rehionu Ukrainy [The state of vitamin D supply in the population of the Western region of Ukraine]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal – International Journal of Endocrinology*, 3, 268-371 [in Ukrainian].
27. Spiro, A., & Buttriss, J.L. (2014). Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr. Bull.*, 39 (4), 322-350. DOI: 10.1111/nbu.12108.
28. Cheng, L. (2018). The convergence of two epidemics: vitamin D deficiency in obese school-aged children. *J. Pediatr. Nurs.*, 38, 206. DOI: 10.1016/j.pedn.2017.10.005.
29. Pavlyshyn, H.A., & Shulhai, A.-M.A. (2021). Zabezpechennist vitaminom D i metabolychnyi syndrom u ditei pidlitkovoho viku z ozhyrinniam [Vitamin D supplementation and metabolic syndrome in obese adolescents]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii – Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 1, 12-19 [in Ukrainian].

Отримано 08.11.21

Прийнято до друку 10.12.21

Електронна адреса для листування: nikitina1med@gmail.com