

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

Е. П. Ганчар, М. В. Кажина

**ПЛАНИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ
ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

Монография

Гродно
ГрГМУ
2017

УДК 618.2-071-037:616-008.9-056.25

ББК 57.125+54.15

Г 19

Рекомендовано Редакционно-издательским советом ГрГМУ
(протокол № 2 от 22.02.2017).

Авторы: ассист. каф. акушерства и гинекологии ГрГМУ,
канд. мед. наук Е. П. Ганчар;
проф. каф. акушерства и гинекологии ГрГМУ,
д-р мед. наук М. В. Кажина.

Рецензенты: канд. мед. наук, декан педиатрического факультета
ГрГМУ», доц. А. Л. Гурин;
д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и
гинекологии УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»
Л. Е. Радецкая.

Ганчар, Е. П.

Г 19 Планирование беременности при метаболическом
синдроме : монография / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина. –
Гродно : ГрГМУ, 2017. – 144 с.
ISBN 978-985-558-822-2.

В монографии обобщены современные данные о влиянии метаболического синдрома на репродуктивное здоровье женщин. Представлены результаты собственных исследований по изучению перекисного окисления липидов, аминокислотного обмена, психоэмоционального статуса у женщин с метаболическим синдромом. Приведены формулы, прогнозирующие развитие эндокринного бесплодия у женщин с метаболическим синдромом. Разработан патогенетически обоснованный метод прегравидарной подготовки женщин с метаболическим синдромом, позволяющий снизить частоту гестационных и перинатальных осложнений.

Рекомендуется для врачей акушер-гинекологов, эндокринологов и врачей других специальностей, научных работников, а также для студентов медицинских факультетов.

УДК 618.2-071-037:616-008.9-056.25

ББК 57.125+54.15

ISBN 978-985-558-822-2

© Ганчар Е. П., Кажина М. В. 2017

© ГрГМУ, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1 МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ	8
1.1 Метаболический синдром. История вопроса	8
1.2 Критерии диагностики метаболического синдрома.....	10
1.3 Репродуктивное здоровье женщин с метаболическим синдромом	12
1.4 Состояние прооксидантной и антиоксидантной системы в условиях метаболического синдрома	18
1.5 Роль свободных аминокислот в развитии обменных нарушений у женщин с метаболическим синдромом	22
1.6 Метаболический синдром как психосоматическое заболевание.....	26
1.7 Метабомика в прогнозировании патологии	29
1.8 Использование омега-3 ПНЖК у женщин с метаболическим синдромом.....	31
ГЛАВА 2 КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 Группы обследованных женщин	35
2.2 Методы исследования.....	38
2.2.1 Общеклиническое обследование	38
2.2.2 Биохимические методы	39
2.2.2.1 Определение показателей углеводного обмена ...	39
2.2.2.2 Определение показателей липидного обмена	39
2.2.2.3 Определение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.....	40
2.2.2.4 Определение показателей аминокислотного обмена	43
2.3.3 Медико-психологические методы	45
2.3.3.1 Оценка пищевого поведения.....	45
2.3.3.2 Оценка психоэмоционального статуса	48
2.3.4 Статистические методы.....	52

ГЛАВА 3 СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ, АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, СТРАДАЮЩИХ НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ	53
3.1 Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин с метаболическим синдромом, страдающих нарушением репродуктивной функции	53
3.2 Уровень свободных аминокислот и их производных в плазме крови у женщин с метаболическим синдромом, страдающих нарушением репродуктивной функции.....	58
ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, СТРАДАЮЩИХ НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ	68
4.1 Особенности пищевого поведения женщин с метаболическим синдромом, страдающих нарушением репродуктивной функции.....	68
4.2 Особенности психоэмоционального статуса женщин с метаболическим синдромом, страдающих нарушением репродуктивной функции.....	70
ГЛАВА 5 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ.....	74
5.1 Сравнительная характеристика антропо-метрических параметров, показателей углеводного, липидного, аминокислотного обмена, уровня сывороточного магния у женщин с метаболическим синдромом и разным репродуктивным статусом	75
5.2 Прогнозирование эндокринного бесплодия у женщин с МС	80

ГЛАВА 6 МЕТОД ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И АНАЛИЗ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ	91
6.1 Метод прегравидарной подготовки женщин с метаболическим синдромом	91
6.2 Изменения метаболического гомеостаза, пищевого поведения и психоэмоционального статуса на фоне проводимой комплексной подготовки к беременности	98
6.3 Сравнительная характеристика беременности, исходов родов, состояния новорожденных у женщин с метаболическим синдромом	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	106
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	108

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	–	артериальное давление
АК	–	аминокислоты
АОЗ	–	антиоксидантная защита
АОС	–	антиоксидантная система
АЧТВ	–	активированное частичное тромбопластиновое время
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ГИ	–	гиперинсулинемия
ДИ	–	доверительный интервал
ДК	–	диеновые конъюгаты
ИМТ	–	индекс массы тела
ИПФР	–	инсулиноподобный фактор роста
ИР	–	инсулинорезистентность
КА	–	коэффициент атерогенности
ЛП	–	липопротеины
ЛПВП	–	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	–	липопротеины низкой плотности
МДА	–	малоновый диальдегид
МС	–	метаболический синдром
ОБ	–	окружность бедер
ОТ	–	окружность талии
ПОЛ	–	перекисное окисление липидов
ПНЖК	–	полиненасыщенные жирные кислоты
ПП	–	пищевое поведение
ПТИ	–	протромбиновый индекс
СПКЯ	–	синдром поликистозных яичников
ТБК	–	тиобарбитуровая кислота
ТГ	–	триглицериды
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ХС	–	холестерин
ЦНС	–	центральная нервная система

ВВЕДЕНИЕ

В XXI веке приоритетными являются исследования основных медико-социальных процессов, отрицательно воздействующих на репродуктивное здоровье женщин. Одним из таких состояний является метаболический синдром (МС).

В литературе освещены патогенетические механизмы влияния инсулинорезистентности на функцию репродуктивной системы. Однако существует необходимость более тонкого понимания особенностей гомеостаза женщин, страдающих МС и имеющих низкий репродуктивный потенциал. Актуальным является поиск предиктивных диагностических моделей, которые могли бы с достаточной степенью доказательности определить тактику ведения женщин с МС с целью успешной реализации ими репродуктивной функции.

Ведение беременности и родов у женщин с МС до настоящего времени продолжает оставаться одной из серьезнейших проблем акушерства. Это связано в первую очередь с тем, что указанная патология, являясь причиной таких осложнений беременности, как угроза прерывания, гестоз, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, аномалии сократительной деятельности, фетоплацентарная недостаточность, послеродовые кровотечения, увеличивает материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность. В настоящее время достаточно подробно освещены патогенетические механизмы развития осложнений беременности в условиях изучаемого синдрома.

Однако, несмотря на широкое распространение МС среди беременных и доказанную высокую частоту акушерских осложнений, в литературе нет достоверных данных об эффективной коррекции метаболических нарушений на этапе планирования и подготовки к беременности с целью профилактики осложнений гестационного периода, родов и улучшения перинатальных исходов. Учитывая, что сама беременность характеризуется целым рядом метаболических нарушений, их коррекция на гестационном этапе затруднена, а зачастую невыполнима. В связи с этим актуальны исследования по разработке и внедрению в клиническую практику патогенетически обоснованного метода прегравидарной подготовки женщин с МС, позволяющего снизить частоту гестационных осложнений.

ГЛАВА 1

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

1.1 Метаболический синдром. История вопроса

На протяжении XX века развивалась теория о метаболическом синдроме (МС) [2, 21, 62, 63, 65, 89, 106, 110, 111, 200, 207, 258, 259, 267]. Впервые шведский врач Е. Kylin в 1923 г. описал синдром, получивший название «гипертензия – гипергликемия – гиперурикемия». В это же время советский ученый Г. Ланг указал на наличие тесной связи артериальной гипертензии с ожирением, нарушением углеводного обмена и подагрой. В 1947 г. J. Vague описал два типа отложения жира – андройдный (или мужской) и гиноидный (женский), обратив внимание на то, что андройдное ожирение чаще, чем гиноидное, сочетается с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, подагрой. Е. М. Тареев в 1948 г. установил возможность развития артериальной гипертензии на фоне избыточной массы тела и гиперурикемии. Прототип МС был описан в 1966 г. J. Camus, который называл сочетание у одних и тех же пациентов сахарного диабета, подагры и гиперлипидемии метаболическим трисиндромом (*trisyndrome metabolique*) [230]. В 1979 г. американский ученый De Fronzo доказал наличие инсулинорезистентности. В 1981 г. немецкие ученые M. Hanefeld и W. Leonardt выдвинули классическую теорию о метаболическом синдроме (*Das metabolische syndrom*), в состав которого включались ожирение, гипертензия, гиперлипидемия, подагра, сахарный диабет 2-го типа [265]. В 1988 г. G. Reaven описал симптомокомплекс, включавший гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемию, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и артериальной гипертензии, под названием синдром X. Он впервые выдвинул гипотезу о том, что нарушения, объединенные рамками синдрома, связаны единым происхождением – инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией, а также отметил важность описанных изменений для

развития ишемической болезни сердца [341]. G. Reaven не отнес абдоминальное ожирение к числу обязательных признаков синдрома. Однако уже в 1989 г. J. Kaplan, описав смертельный квартет, определил абдоминальное ожирение, наряду с нарушением толерантности глюкозы, артериальной гипертензией и гипертриглицеридемией, в качестве существенной составляющей синдрома [282]. Более поздние работы G. Reaven, других исследователей показали и подтвердили тесную связь абдоминального ожирения с инсулинорезистентностью, другими гормональными и метаболическими нарушениями, которые в большинстве своем являются факторами риска развития сахарного диабета 2-го типа и атеросклеротических заболеваний [342]. В 1992 г. R. De Fronzo и S. Haffner предложили термин «синдром инсулино-резистентности», основываясь на патогенезе МС [242]. В 1993 г. L. M. Resnick представляет свое видение развития «синдрома X», он вводит понятие «генерализованной сердечно-сосудистой метаболической болезни», которая проявляется артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, атеросклерозом и гипертрофией левого желудочка [343].

Комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, в литературе известен под названиями:

- метаболический трисиндром (J. Camus, 1966) [230];
- синдром изобилия (A. Mehnert, 1968) [308];
- метаболический синдром (M. Hanefeld, 1981) [266];
- синдром X (G. Reaven, 1988) [341];
- «смертельный квартет» (J. Kaplan, 1989) [282];
- гормональный метаболический синдром (P. Vjorntorp, 1991) [221];
- синдром инсулинорезистентности (S. Haffner, 1992);
- «смертельный секстет» (G. Enzi, 1994) [257];
- метаболический сосудистый синдром (M. Hanefeld, 1997) [267].

Таким образом, исходя из представленных данных, теория о МС имеет большой исторический аспект.

В данной монографии при изложении материала нами использованы термины «метаболический синдром» и «синдром инсулинорезистентности».

1.2 Критерии диагностики метаболического синдрома

В 1998 г. экспертами ВОЗ были предложены первые критерии МС (утверждены в 1999 г.), согласно которым основой диагностики МС является инсулинорезистентность (ИР) [77, 78, 200, 202]. В 1999 г. Европейской группой по изучению инсулинорезистентности (European Group for the study of Insulin Resistance, ECIR) предложены новые критерии, которые также базировались на наличии инсулинорезистентности, диагностируемой в данном случае на основании гиперинсулинемии. Одной из главных особенностей такого подхода стало размежевание синдрома инсулинорезистентности и сахарного диабета. Далее, в 2001 г., появились NCEP-АТР III (The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III, АТР III), – критерии, нацеленные прежде всего на выявление пациентов высокого риска, нуждающихся в активном изменении образа жизни. В 2003 г. Американской ассоциацией клинических эндокринологов (American association of clinical endocrinologists, ААСЕ) были модифицированы АТР III критерии, снова сместив акцент в сторону ИР и опираясь на термин «синдром инсулинорезистентности» [159]. В 2005 г. появились критерии Международной Федерации сахарного диабета (International Diabetes Federation, IDF), которые служат основой большинства последних исследований [122, 201, 202].

Критерии ВОЗ (1999): сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе (по критериям ВОЗ), гликемия натощак ($>6,1$ ммоль/л) или инсулинорезистентность (определенная клемп-тестом) и наличие двух или более следующих признаков:

- АД $>140/90$ мм рт. ст. или прием лекарственных препаратов, снижающих артериальное давление;
- ТГ >150 мг/дл (1,7 ммоль/л);
- ЛПВП <39 мг/дл (1,0 ммоль/л) (для женщин);
- ОТ/ОБ $>0,85$ (для женщин);

- экскреция альбумина с мочой >20 мкг/мин или альбумин/креатинин более 30 мг/г.

Критерии ЕСИР (1999): гиперинсулинемия и любые два из следующих признаков:

- ОТ > 80 см (у женщин);
- ТГ > 2 ммоль/л;
- ЛПВП <1,0 ммоль/л;
- АД >140/90 мм рт. ст.;
- глюкоза >6,1 ммоль/л.

Критерии АТР-III (2001): наличие трех или более следующих признаков:

- ОТ >88 см (для женщин);
- ТГ >150 мг/дл (1,7 ммоль/л);
- ЛПВП <50 мг/дл (1,29 ммоль/л) (для женщин);
- АД >130/85 мм рт.ст.;
- гликемия натощак выше 110 мг/дл (6,1 ммоль/л).

Критерии ААСЕ (2003): основные критерии:

- ИР или центральное ожирение (ОТ >88 см (у женщин));
- дислипидемия (ЛПВП <45 мг/дл, ТГ >150 мг/дл (у женщин));
- АД >130/85 мм рт. ст.;
- нарушение толерантности к глюкозе;
- гиперурикемия.

Дополнительные критерии:

- гиперкоагуляция;
- синдром поликистозных яичников;
- дисфункция эндотелия;
- микроальбуминурия;
- ишемическая болезнь сердца.

Критерии IDF (2005): абдоминальное ожирение (ОТ у женщин >80 см) и любые два из четырех перечисленных ниже признаков:

- ТГ \geq 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или нормальный уровень триглицеридов при приеме соответствующей терапии;
- ЛПВП <50 мг/дл (1,3 ммоль/л) (женщины) или нормальный уровень ЛПВП при приеме соответствующей терапии;
- АД \geq 130/85 мм рт. ст. или нормальное АД, контролируемое гипотензивными препаратами);

- повышение уровня глюкозы плазмы ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или терапия гипергликемии.

Из представленных критериев постановки диагноза «метаболический синдром» в работе нами использованы наиболее оптимальные, рациональные, комплаентные, требующие минимальных экономических затрат для практического здравоохранения – критерии Международной Федерации сахарного диабета (International Diabetes Federation, 2005 г.).

1.3 Репродуктивное здоровье женщин с метаболическим синдромом

В литературе ряд авторов отмечают, что МС является одной из самых частых причин нарушения репродуктивного здоровья женщин [67, 98, 113, 139, 151, 227]. Роль ожирения и ИР в генезе репродуктивной дисфункции была доказана во многих исследованиях [6, 18, 52, 133, 146, 170, 172, 198, 228, 229, 286, 290]. В ряде работ показана эндокринная активность жировой ткани [194, 195, 224, 298, 334]. Инсулин стимулирует 17α -гидроксилазу, ароматазу, выработку лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона, повышает экспрессию рецептора инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (ИПФР-1), а также гибридного рецептора инсулин/ИПФР-1, ингибирует синтез глобулина, связывающего половые стероиды, глобулина, связывающего ИПФР-1 (яичник, печень) [134, 251, 260, 311, 315, 326, 358]. Результатом этого является развитие хронической ановуляции, гиперандрогении яичникового генеза с формированием СПКЯ [96, 117, 135, 171, 178, 193, 216, 239, 320, 325, 346]. Л. Д. Белоцерковцева и соавт. показали прямую зависимость между нарастанием массы тела и тяжестью овариальных нарушений, сопровождающихся ановуляцией, неполноценностью лютеиновой фазы и снижающейся кратностью беременностей [183].

Для объяснения, почему не у всех пациентов с МС развивается эндокринное бесплодие, выдвинута гипотеза о существовании генетической предрасположенности к стимулирующему действию инсулина на синтез андрогенов в яичнике. Предполагают, что существует ген или группа генов,

которые делают яичники женщин с инсулинорезистентностью более чувствительными к стимулированию инсулином продукции андрогенов [242]. Остается нерешенным вопрос о степени зависимости репродуктивной функции от выраженности проявлений МС.

Проблема МС актуальна и в плане реализации репродуктивной функции [75, 118, 164, 165, 188, 203, 322, 356, 362]. По данным литературы, частота развития таких осложнений беременности, как гестозы, у женщин с МС достигает 50-80%. Так, Р. Р. Бериханова отмечает, что у пациентов с МС частота развития гестоза составляет 79,6% [16]. По данным А. В. Саркисовой, частота позднего гестоза у беременных с МС и ожирением III степени в 10 раз превышает частоту позднего гестоза у женщин без ожирения [167]. Л. Д. Белоцерковцева и соавт. отмечают, что у женщин с ожирением и избыточной массой тела беременность осложняется классическим гестозом в 3 раза чаще, чем в группе пациентов с нормальным весом [183]. Гестоз на фоне МС протекает более тяжело, чем «чистая» форма, возникает в более раннем гестационном сроке. В патогенезе гестоза в условиях МС важную роль играет гиперинсулинемия (ГИ) [349]. Центральная нервная система и почки сохраняют чувствительность к инсулину, что в условиях ГИ является фактором активации симпатического отдела вегетативной нервной системы и повышения сосудистого тонуса. В условиях симпатикотонии увеличивается фильтрация глюкозы клубочками, что приводит к усилению реабсорбции натрия в проксимальных канальцах нефрона. В результате происходит задержка жидкости и электролитов. Прямое действие инсулина в условиях ГИ также способствует уменьшению содержания внутриклеточного калия и повышению уровня кальция и натрия [131].

В научной литературе особое внимание уделяется изучению тромбофилических осложнений у беременных на фоне МС [22, 153, 188]. По данным проведенных эпидемиологических исследований, состояние гиперкоагуляции и нарушение фибринолитической активности часто сочетается с гипертриглицеридемией [214]. Важная роль в тромбогенезе принадлежит именно высокому уровню фибриногена, VII фактора свертывания, ингибитора активатора плазминогена-1 [196, 317,

356]. При МС имеет место гиперкоагуляция (повышение концентрации фибриногена и активности VII фактора свертывания крови), снижение фибринолитической активности крови, что сопряжено с повышением тромбогенного потенциала [112, 214, 226]. Определенное значение в увеличении концентрации фибриногена в крови при МС придается влиянию повышенного количества интерлейкина-6, выделяемого активированными макрофагами и гладкомышечными клетками. Способствующим тромбообразованию фактором является усиление реакции высвобождения из активированных тромбоцитов тромбоксана A_2 и тромбоцитарного фактора роста, влияющих как на состояние сосудистой стенки, так и на гемокоагуляцию [191]. Исследователи считают, что гиперинсулинемия, способствуя отложению жира, обуславливает усиление синтеза плазминогена-1 в жировой ткани, тем самым снижая фибринолиз и способствуя клеточной агрегации [120]. В контексте повышенного тромбогенного риска плазминоген-1 обладает по меньшей мере двойным эффектом. С одной стороны, прямой эффект плазминогена повышает риск тромбоэмболических осложнений. С другой стороны, плазминоген-1 ингибирует апоптоз, а апоптозные клетки представляют фосфолипидные матрицы, необходимые для формирования протромбиназного комплекса, следовательно, для образования тромбина [112, 152, 223, 231, 317].

В условиях МС происходит гиперпродукция медиаторов воспаления: белков системы комплемента, лейкотриенов, простагландинов, простаглицлина, цитокинов (фактор некроза опухолей, интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8), гистамина, фактора активации тромбоцитов, токсических метаболитов кислорода и других свободных радикалов, кинин-калликреиновой системы, что дополнительно приводит к активации системы гемостаза. Выявлена прямая зависимость между повышением атерогенного потенциала крови у беременных и агрегационной активностью тромбоцитов. Это является одним из важнейших механизмов, лежащих в основе активации тромбоцитарного звена системы гемостаза и развития хронической формы синдрома внутрисосудистого свертывания, который служит причиной нарушения маточно-плацентарного

кровотока, обуславливая тем самым гипоксию плода при МС у матери [153, 299]. По данным Е. И. Боровковой, частота плацентарной недостаточности у пациентов с МС составляет 86% [19]. В исследовании Р. Р. Берихановой частота нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока составила 31,1% [16].

В литературе большое внимание уделяется проблеме дефицита магния в условиях МС [127, 163, 245, 264]. Магний – важнейший микроэлемент, являющийся регулятором разнообразных биохимических и физиологических реакций. Будучи ко-фактором множества ферментов и физиологическим антагонистом кальция, магний участвует в осуществлении энергетических процессов, активизации обмена веществ (включая гликолиз и синтез белка), обеспечении процессов возбуждения в нервных клетках и сокращения гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры. Дефицит магния у пациентов с МС потенцирует развитие гестозов, невынашивания беременности, плацентарной недостаточности [95, 104, 279, 292].

МС является фактором риска развития гестационного сахарного диабета [123, 165, 297]. Частота развития данного осложнения на фоне МС составляет 1-14%. Недиагностированная или нелеченная гипергликемия во II или III триместрах беременности может привести к макросомии плода. Инсулин матери через плаценту не проникает, он разрушается в ней ферментом инсулиназой. Поэтому в условиях хронической гипергликемии поджелудочная железа плода начинает вырабатывать избыточное количество собственного инсулина. Избыток углеводов под воздействием инсулина плода преобразуется в жир. Сочетание гипергликемии матери и избыточной продукции инсулина у плода приводит к его макросомии. Увеличиваются печень, сердце, поджелудочная железа, происходит избыточное отложение подкожного жира и возникает диспропорция частей тела – диабетическая фетопатия [55]. Роды крупным плодом встречаются у каждой третьей беременной с МС [164]. У женщин с МС вероятность рождения крупного и гигантского плода коррелирует с массой тела женщины. Кроме гипергликемии, макросомия в условиях МС развивается вследствие гипертриглицеридемии. При изучении динамики обмена углеводов и липидов в системе мать-плод-

новорожденный при ожирении у матери выявлено, что в крови у таких беременных увеличивается концентрация метаболитов глюкозы, молочной и пировиноградной кислот, а также отмечается гиперпротеинемия. У новорожденных наблюдается нарушение углеводного обмена, которое тем более выражено, чем выше степень ожирения у матери. Основными особенностями метаболических нарушений у новорожденных является увеличение уровня триглицерола, общего холестерина и снижение содержания холестерина в липопротеинах высокой плотности [71, 183].

Врожденные уродства, связанные с ожирением, включают дефекты нервной трубки, дефекты брюшной стенки, пороки развития крупных сосудов. По данным одного из исследований, женщины весом 110 кг и более имели риск развития у плода дефектов нервной трубки в 4 раза выше по сравнению с женщинами, чей вес был в пределах от 50 до 59 кг. У женщин с весом от 80 до 89 кг риск развития дефектов нервной трубки у плода был повышен в 1,9 раза. Характерен тот факт, что назначение фолиевой кислоты в дозе 0,4 мг ежедневно не приводило к снижению риска развития дефектов нервной трубки плода у тучных женщин. Эти данные не противоречат результатам других исследований, которые показали, что ИМТ >29 кг/м² взаимосвязан с повышением риска в 1,9 раза – по развитию дефектов нервной трубки у плода. Механизм возникновения врожденных уродств плода у женщин с ожирением неизвестен. Возможно, нарушения в метаболизме глюкозы способствуют формированию врожденных уродств [332, 350].

По данным ряда авторов, у пациентов с МС чаще наблюдается невынашивание беременности [142, 165]. Как отмечает Г. Е. Чернуха, частота самопроизвольных выкидышей до рождения первого ребенка у женщин с ожирением составляет 25-37%. Это обусловлено наличием недостаточности лютеиновой фазы, яичниковой гиперандрогении, гиперинсулинемии [197].

МС отягощает не только течение беременности, но и родов [141, 164, 187]. Частым осложнением в родах является несвоевременное излитие околоплодных вод, частота которого варьирует от 20 до 47%, что превышает таковую у здоровых

беременных в 1,5-2 раза. МС оказывает негативное влияние на длительность родов, у 10-15% женщин в процессе родов развивается слабость родовой деятельности. Доля аномалий родовой деятельности при МС в 2-2,5 раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела [167]. По данным И. О. Макарова и соавт., у пациентов с МС выше частота развития такого осложнения, как дистоция плечиков у плода [187].

МС является фактором риска акушерских кровотечений в связи с наличием гиперкоагуляции у данного контингента женщин [152]. Частота развития гипотонического кровотечения у пациентов с МС, по данным Р. Р. Берихановой, составляет 7,5% [16]. Общеизвестно, что частота кровотечений при кесаревом сечении в 4 раза выше, чем при самопроизвольных родах. По данным литературы, число абдоминальных родоразрешений у рожениц с МС составляет 30-33,6% – это еще один фактор высокого риска акушерских кровотечений [165]. Наиболее частые показания к оперативному родоразрешению: клинически узкий таз, гестоз тяжелой степени, хроническая прогрессирующая гипоксия плода, упорная слабость родových сил, не поддающаяся медикаментозной коррекции.

Для женщин с МС характерно частое возникновение осложнений в послеродовом периоде. Это связано с высокой частотой как оперативных вмешательств (рассечений промежности, часто связанных с крупным плодом, ревизии полости матки, производимых в связи с кровотечениями), так и оперативного родоразрешения. В структуре послеродовых заболеваний преобладают инфекционные и тромботические осложнения [140, 167].

Таким образом, женщины с МС изначально формируют группу риска по эндокринному бесплодию, невынашиванию, гестозу, развитию гестационного сахарного диабета, макросомии плода, аномалиям родовой деятельности [16, 141, 164, 165, 187]. Осложнения в условиях МС влекут за собой не только медицинские, но и экономические проблемы, связанные с высокой частотой госпитализаций данного контингента женщин, высокой стоимостью медикаментозной терапии, оперативного родоразрешения [267]. Это диктует необходимость назначения превентивной терапии в период подготовки к планируемой

беременности, направленной на коррекцию метаболических нарушений, что позволит не только пролонгировать беременность, но и предотвратить развитие осложнений у пациентов с МС. Актуальным является и поиск диагностических, предиктивных методов, позволяющих прогнозировать развитие патологии репродуктивной системы у женщин с МС.

1.4 Состояние прооксидантной и антиоксидантной системы в условиях метаболического синдрома

В научной литературе большое внимание уделяется роли прооксидантно-антиоксидантной системы в развитии ряда патологических процессов в организме [9, 85, 88, 90, 100, 109, 168, 275, 321, 323].

Основным субстратом ПОЛ служат полиненасыщенные жирные кислоты клеточных мембран. На стадии инициации образуются первичные продукты ПОЛ – диеновые кетоны, диеновые конъюгаты. Вторичные продукты ПОЛ – альдегиды, в т.ч. малоновый альдегид, – образуются на стадии развития цепной реакции. За счет реакции разветвления цепи этот процесс носит лавинообразный характер. На конечной стадии определяются третичные продукты окислительной сополимеризации липидов – шиффовы основания. В физиологических условиях ПОЛ протекает на низком уровне, что исключает накопление его конечных токсичных продуктов в концентрациях, опасных для функционирования организма. Продукты ПОЛ в небольших количествах выполняют ряд физиологических функций: участвуют в регуляции проницаемости клеточных мембран, обновлении их фосфолипидного слоя, процессах клеточного деления, окислительного фосфорилирования, фагоцитоза, синтеза прогестерона, простагландинов, лейкотриенов, активируют ряд ферментов. Определение параметров ПОЛ проводится для оценки интенсивности этого процесса как показателя деструкции клеточных мембран, а состоятельности АОЗ – как свидетельства клеточной адаптации [20, 79, 99, 115].

Регуляция постоянства концентрации перекисей липидов в биологических мембранах осуществляется главным образом за счет сбалансированного взаимодействия реакций образования

данных продуктов (реакции оксидации) и механизмов контроля, ведущих к торможению их образования (реакции антиоксидации) [20].

Антиоксиданты – соединения разной химической природы, способные обрывать цепь реакций свободнорадикального окисления или непосредственно разрушать молекулы перекисей [76, 211]. По современным представлениям, антиоксидантная система (АОС) в клетке состоит из неферментативного и ферментативного звеньев защиты. Неферментативное звено АОС представлено водо- и жирорастворимыми антиоксидантами небелковой природы. Водорастворимыми компонентами являются тиолдисульфидная система на основе глутатиона и аскорбатная окислительно-восстановительная система. Жирорастворимые антиоксиданты – витамины А, Е, К, стероидные гормоны, флавоноиды (витамин Р) и полифенолы (убихинон) [20]. Ферментативное звено АОС представлено антирадикальными, антиперекисными (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, церулоплазмин) и оксидоредуктазными (глутатионредуктаза) ферментами [76]. Общая сумма биоантиоксидантов создает в тканях «буферную антиоксидантную систему», а соотношение прооксидантной и антиоксидантной систем определяет «антиоксидантный статус организма» [81]. Увеличение в клетке (ткани) концентрации свободных радикалов и перекисей, усиление свободнорадикального окисления приводит к постепенному снижению «буферной емкости» АОС, что создает реальную угрозу воздействия агрессивных окислителей на жизненно важные субстраты и развития так называемого «окислительного стресса», являющегося важным звеном в патогенезе многих заболеваний. Установлено, что ПОЛ и АОЗ представляют собой единую систему, находящуюся в состоянии динамического равновесия, способную к саморегуляции [20, 79].

В настоящее время накоплен обширный клинко-биохимический материал о важной роли свободно-радикального окисления в патогенезе ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа – синдромообразующих заболеваний МС [100, 119, 250].

Так, в одном из исследований [278] изучались показатели окислительно-антиоксидантного статуса у нормотензивных пациентов и у пациентов с гипертонической болезнью, часть из которых имели симптомы МС. С этой целью проводилась оценка уровня восстановленного глутатиона, МДА, повреждения геномной и митохондриальной ДНК, активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы в гемолизированных эритроцитах. По результатам анализа данных показателей установлено влияние повышенного артериального давления на процессы перекисного окисления липидов.

В исследовании, проведенном в Калифорнийском университете Медицинского центра Дэвиса, показано, что у пациентов с МС употребление высококалорийной жирной пищи приводит к увеличению маркеров ПОЛ. В то же время пища, богатая соей, которая, как известно, является антиоксидантом, уменьшает уровень малонового диальдегида и увеличивает активность антиоксидантных систем у женщин с МС в период после менопаузы [269].

Л. М. Беляева и соавт. (2009) отмечают наличие оксидативного стресса у детей и подростков, страдающих МС [138]. Имеются данные об активации ПОЛ у детей с ожирением [182]. В настоящее время исследуется влияние антигипертензивной, гипогликемической, антиоксидантной терапии пациентов с МС на процессы ПОЛ [199, 247].

Ряд авторов отмечают, что ведущей причиной активации ПОЛ в тканях при ожирении является снижение поступления в организм экзогенных антиоксидантов алиментарным путем наряду с избыточным поступлением жиров и углеводов при недостаточном их расходовании, а также гипокинезия с ее низким уровнем биологического окисления [119, 225, 270, 326]. Кроме того, человек, страдающий ожирением, часто находится в состоянии хронического эмоционального стресса, что в свою очередь приводит к расстройству нейрогормональной регуляции вегетативных функций и активации ПОЛ. Существенную роль в запуске процессов ПОЛ при стрессе играют развивающийся метаболический ацидоз, нарушение транспорта кислорода и уменьшение продукции основных макроэргических соединений [222]. При этом высвобождается значительное количество

соответствующих гормонов, которые при продолжительном стрессе активируют ПОЛ, вызывая изменение липидного окружения мембраносвязанных ферментов, ионных каналов и рецепторов [147].

При МС развитие окислительного стресса может быть связано также с повышенным образованием реактивных оксидантов, образующихся при окислении самих углеводов и комплексов различных белков и углеводов, жирных кислот в триглицеридах, фосфолипидах и эфирах холестерина. Усиление процессов ПОЛ, вызывая изменение строения и свойств мембранных липидов, повышает неспецифическую проницаемость мембран для ионов кальция и некоторых других ионов, может инактивировать мембраносвязанные ферменты [340]. Кроме того, компенсаторная гиперинсулинемия, существующая в условиях ИР, повышает активность симпатической нервной системы, усиливает выработку катехоламинов, что способствует активации свободно-радикальных процессов [275, 326]. Продукты ПОЛ влияют на структурно-функциональное состояние сосудов и функцию эндотелия, метаболизм. Свободные радикалы изменяют структуру апопротеина. В результате образуются окисленные формы липопротеинов низкой плотности, которые повреждают эндотелий сосудов. Отсюда следует, что высокая активность процессов ПОЛ у пациентов с МС приводит к появлению и прогрессированию кардиоваскулярной патологии [218, 250].

Беременность является состоянием, которое способствует развитию оксидативного стресса [1]. Так, в исследовании С. О. Бурмистрова было доказано снижение активности супероксиддисмутазы в эритроцитах и концентрации тиолов в плазме крови, а также повышение концентрации продуктов ПОЛ, таких как ДК и МДА, у беременных женщин по сравнению с небеременными [20]. Большое внимание уделяется процессам ПОЛ в патогенезе ряда акушерских осложнений – гестоза, фетоплацентарной недостаточности, прерывания беременности [1, 61].

Таким образом, несмотря на сравнительно большое количество исследований состояния прооксидантно-антиоксидантной системы у пациентов с МС, недостаточно

данных о развитии окислительного стресса у женщин с нарушением репродуктивной функции в условиях МС, что может быть актуальным при проведении прегравидарной подготовки. Важным является и выявление связей между показателями углеводного, липидного обмена в условиях МС и показателями ПОЛ-АОЗ для более глубокого осмысления патогенеза данного симптомокомплекса и эффективного лечения.

1.5 Роль свободных аминокислот в развитии обменных нарушений у женщин с метаболическим синдромом

В медицинской литературе большое внимание уделяется этиологическим и патогенетическим аспектам углеводного и липидного обмена в условиях МС, однако практически отсутствует комплексное представление об обмене АК при данном синдроме.

АК играют важную роль во всех физиологических процессах, протекающих в организме человека, и постоянство их состава является одним из обязательных условий нормального функционирования организма [7, 13, 15, 57, 213, 284]. АК, поступающие в организм человека с пищей, занимают центральное место в азотистом обмене, обеспечивая синтез собственных белков, нуклеиновых кислот, ферментов, многих коферментов, гормонов и других биологически активных веществ. АК используются также как источники энергии, включаясь в катаболизм [14]. АК принадлежит связующая роль в интеграции основных метаболических процессов, поскольку уровень свободных АК и их производных является регулирующим фактором многих узловых звеньев метаболизма [7, 15, 129]. Важнейшие реакции, посредством которых реализуется собственный метаболизм АК (трансаминирование, декарбоксилирование, окислительное дезаминирование), представлены в многочисленных обзорах и монографиях [14, 17].

Однако сведения, касающиеся собственно фонда свободных АК при разной патологии, относительно разобщены, иногда противоречивы и в силу постоянно развивающейся методологии зачастую требуют уточнения. В литературе представлены данные

о содержании свободных АК у женщин при физиологическом и осложненном течении беременности и родов, менопаузе, критических состояниях в хирургии, у пациентов с доброкачественными заболеваниями молочных желез, однако отсутствуют сведения о фонде свободных АК и их производных у женщин с нарушением репродуктивной функции, страдающих МС [57, 60, 161, 181, 252].

Исследования последних лет указывают, что нарушение метаболизма АК, особенно серосодержащих, оказывает значительное влияние на здоровье человека [51, 173, 125]. Серосодержащие АК обладают выраженным антиоксидантным действием и участвуют в синтезе нуклеиновых кислот, коллагена, белков. Согласно данным литературы, АК, содержащие в своей структуре SH-группу (цистеин, цистеиновая кислота, цистатионин, таурин, метионин, промежуточный продукт их обмена – гомоцистеин, а также трипептид глутатион), обладают широким спектром влияния на биологические процессы в организме, так как SH-группы являются важнейшим регулятором внутриклеточного обмена. С наличием SH-группы связано осуществление таких процессов, как дыхание и окислительное фосфорилирование, а также регуляция проницаемости мембран, синтез глутатиона, креатинина и других биологически активных веществ [51, 54, 173, 294].

Авторы ряда работ считают гомоцистеин предиктором патологических состояний в организме [11, 54, 93, 124, 179, 274]. В результате окисления гомоцистеина в плазме крови образуется большое количество радикалов, содержащих активный кислород [59]. Гомоцистеин угнетает синтез оксида азота, усиливает синтез интерлейкина-6, стимулирующего пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке. Повышение концентрации гомоцистеина в плазме провоцирует нарушения в свертывающей системе крови, которые связаны с изменением обмена витаминов В₆ и В₁₂ [108]. Гомоцистеин способен проникать через фетоплацентарный барьер в кровь плода и оказывать на него токсическое действие [144]. На ранних сроках беременности гипергомоцистеинемия вызывает расстройства фетоплацентарного кровообращения и нарушения плацентации, результатом чего может стать невынашивание беременности [25,

162]. Высокое содержание гомоцистеина в плазме является маркером усиленного окислительного стресса при СПИДе, после лучевой терапии и радиационной интоксикации [249, 255]. Имеются данные о том, что гомоцистинурия может приводить к психическим нарушениям [126, 205]. Доказана роль гомоцистеина в атеро- и тромбогенезе [175], диабетической ретинопатии [316], шизофрении [126], хронических заболеваниях почек [91].

Цистеин и таурин служат основными источниками сульфгидрильных групп, разрушающих активные формы кислорода. Цистеин является стимулятором биологической активности многих ферментов и белковых гормонов, обладает мощным антиоксидантным действием [14].

Таурин характеризуется мембраностабилизирующим, гепатопротекторным, антиатерогенным действием, гипогликемическим действием, способствует улучшению энергетического обмена в организме, стимулирует регенерационные процессы, обеспечивает антиоксидантную защиту клеток тканей организма, участвует в абсорбции жирорастворимых витаминов, в обмене натрия, калия, кальция и магния [28, 66, 68, 87, 101, 107, 204, 215, 233, 234, 296, 328, 330, 331, 353]. Существуют убедительные данные, подтверждающие способность таурина стимулировать синтез NO, улучшать состояние эндотелия сосудов посредством влияния на метаболизм и активность макрофагов [309]. Имеются данные о гиполипидемическом действии таурина за счет снижения аполипопротеинов [101, 357, 363]. Изменение содержания таурина в плазме крови индуцирует дисбаланс пула нейроактивных аминокислот и биогенных аминов в отделах головного мозга [253, 327, 359]. Отмечена способность таурина изменять уровень эмоциональной возбудимости путем увеличения концентрации дофамина в эмоциогенных центрах [359]. Таурин является необходимой аминокислотой для формирования нормальной инсулинсекретирующей функции островков при внутриутробном развитии [212, 235]. Таурин, снижая содержание сорбитола в условиях гипергликемии, проявляет свойства антиоксиданта, способствуя удалению свободных радикалов за счет повышения доступности глутатиона и гипотаурина – истинных внутриклеточных антиоксидантов

[128]. Таурин широко используется в лечении сахарного диабета и его осложнений [128, 130, 169, 204, 210, 215, 287, 355].

Согласно результатам многоцентрового масштабного эпидемиологического исследования CARDIAC (Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison – сравнение сердечно-сосудистой заболеваемости и особенностей питания) – было доказано, что уровень смертности населения от ишемической болезни сердца обратно пропорционален количеству таурина, выделяемого с мочой. Уровень потребления и выделения таурина, например в России, достаточно низкий из-за удаленности основного населения от морских побережий [70]. Так, у женщин, живущих в Москве, среднее количество таурина, выделяемого с мочой, составляет 127 мкмоль/сут, а у жителей Беппу (Япония) – 1590 мкмоль/сут. Характерно, что смертность в России выше, чем в Японии [253]. В Беларуси подобные исследования не проводились.

Глутатион (γ -глутамил-L-цистеинилглицин) – трипептид, участвует в многочисленных реакциях метаболизма, обеспечивая нормальное течение ряда физиологических и биохимических процессов [180]. В частности, он поддерживает функциональную активность биологических мембран, участвует в механизмах передачи нервных импульсов, в синтезе белка и ДНК, в модулировании конформационного состояния белковых молекул и в регуляции активности ферментов, в механизмах транспорта аминокислот, в синтезе простагландинов. Глутатионовая антипероксидазная система эффективно защищает клетки от окислительного стресса. Установлено, что сокращение синтеза данного трипептида на 30% достаточно для прекращения нормального функционирования клеток [360].

Участие АК в регуляции функционального состояния и течении патологических процессов сердечно-сосудистой системы убедительно установлено рядом авторов [124]. В настоящее время получены данные, подтверждающие участие АК в регуляции функционального состояния эндотелия [59]. В литературе отмечены особенности метаболизма АК при злокачественных опухолях [15], доказаны иммуностимулирующие эффекты АК [13]. Важное значение в возникновении метаболических нарушений в организме имеет дисбаланс нейтральных

аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (лейцин, изолейцин, валин), необходимых для синтеза белка в мышцах, роста и функционирования поперечно-полосатых и гладких мышц [329].

АК и продукты их метаболизма выполняют роль нейромедиаторов в нервной системе [80, 241]. Так, тирозин является источником L-DOPA, дофамина, норадреналина и адреналина, триптофан – предшественником серотонина, глутамат и аспартат – возбуждающими нейромедиаторами, γ -аминомасляная кислота, глицин и таурин – тормозными нейромедиаторами. Нарушение баланса аминокислот, имеющих нейромедиаторные функции, может быть фактором, способствующим прогрессированию МС [289].

Согласно данным литературы, АК воздействуют на разные механизмы, контролируемые центральной нервной системой. Например, низкий уровень тирозина или фенилаланина приводит к аномальному уровню веществ в мозге, регулирующих настроение (допамин, катехоламины). Эти изменения могут стать причиной депрессии. Триптофан в головном мозге и энтерохромаффинных клетках является предшественником нейротрансмиттера серотонина, отвечающего за настроение, качество сна и восприятие боли, принимает участие в выработке витаминов B₃, PP, гормона мелатонина [17, 285].

Таким образом, исследование пула АК и их производных в плазме крови у женщин с МС, страдающих нарушением репродуктивной функции, может способствовать пониманию механизмов патогенеза осложнений, решению вопроса о диагностической значимости изменений в сравнении с другими клинико-биохимическими критериями. Данная информация позволит выделить отдельные АК для метаболической коррекции, сформулировать определенные диетические рекомендации.

1.6 Метаболический синдром как психосоматическое заболевание

МС представляет собой яркий пример психосоматического заболевания, при котором трудно делимы биологические, поведенческие, психологические и средовые влияния на его

возникновение и течение [105, 157, 192]. Важность объединения психического и соматического здоровья человека подтверждена во многих научных исследованиях [8, 74, 137, 154, 176, 243, 244]. Принцип единства телесного и психического обеспечивает комплексный подход к клиническому обследованию и лечению пациента, необходимый для всех медицинских специальностей [26, 149, 166, 177, 238].

Несмотря на различия во взглядах на причины и механизмы ожирения, общепризнанным считается наличие избыточного поступления энергетических ресурсов в качестве обязательного условия для увеличения количества жира в организме. Это предполагает, что во всех случаях алиментарного ожирения имеются те или иные формы отклонения пищевого поведения разной степени выраженности [27, 229]. Расстройства нарушений ПП представляют собой гетерогенную группу состояний, ряд из которых относятся к психическим расстройствам, таким как депрессия, тревога [105, 150].

Известны три типа нарушения ПП: эмоциогенное, экстернальное пищевое и ограничительное поведение [185]. Эмоциогенное пищевое поведение вызывается стрессом или состоянием эмоционального дискомфорта, в ответ на которые возникает потребность в чрезмерном потреблении пищи. При экстернальном пищевом поведении прием пищи провоцируется не чувством голода, а внешними стимулами, когда имеет место повышенная чувствительность пищевого центра к ним. Пациенты с ограничительным ПП демонстрируют неспособность ограничивать себя в употреблении высококалорийных продуктов, а также им трудно придерживаться физиологического режима питания (основной приём пищи приходится у них на вечернее время). Под рациональным ПП понимается такое поведение человека, когда потребление пищевых веществ по составу, количеству, форме, способу употребления и приготовления соответствует пищевой потребности организма в питательных веществах и энергии в зависимости от состояния ферментных систем, энергозатрат, биоритмов, особенностей пищевой мотивации, двигательной активности [150].

В ряде исследований доказано существование причинно-следственной связи ожирения (как этиологического фактора) с

развитием психических расстройств и психологических отклонений [143, 184, 313, 314]. Психические нарушения наблюдаются у 35-50% пациентов с ожирением [206]. Проспективные наблюдения в течение 10 лет после дебюта сахарного диабета показали, что у 48% молодых людей развиваются психические расстройства. На первый план у пациентов данной категории выступают депрессивные расстройства, являющиеся фактором риска ухудшения гликемического контроля, развития осложнений. Показатели распространённости депрессий варьируют в широких пределах – от 14,4 до 41,3%, причём тяжесть депрессивных проявлений коррелирует с симптомами МС [237]. На современном этапе исследователями признаётся наличие биологического субстрата, общего для депрессии и инсулиннезависимого сахарного диабета. Как известно, при депрессии обнаруживаются признаки гиперреактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с усилением выработки кортизола, увеличение гипофиза и надпочечников, а также количества нейронов, секретирующих кортикотропин-рилизинг фактор. Концентрация кортизола в плазме у таких пациентов прямо коррелирует с тяжестью депрессии. Хроническая гиперкортизолемиа приводит к формированию инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, гиперпродукции стероидов, гипергликемии, гиперхолестеринемии [137, 145].

В настоящее время рассматривается несколько патофизиологических механизмов влияния депрессии на состояние сердечно-сосудистой системы. Одним из основных патологических процессов при депрессивных расстройствах является дисбаланс вегетативной нервной системы с активацией симпатического отдела. Повышенное выделение катехоламинов приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде вследствие возрастания частоты сердечных сокращений, артериального давления и силы сокращения миокарда [10]. Кроме того, установлено, что у пациентов с депрессией имеется повышенный уровень внутриклеточного свободного кальция, гиперпродукция тромбоцитарного фактора IV и β -тромбоглобулина, что способствует более активной агрегации тромбоцитов [5]. При депрессии выявляется гипер-

чувствительность серотониновых и катехоламиновых рецепторов, повышенное содержание фибриногена, фактора VII. Повышенный уровень катехоламинов в крови, характерный для пациентов с тревогой и депрессией, в свою очередь приводит к вазоконстрикции, повышает риск активации тромбоцитов, процессов агрегации и дальнейшего тромбообразования, тесно связанных с развитием острых коронарных синдромов [145, 243].

Таким образом, прямое патофизиологическое воздействие депрессии на сердечно-сосудистую систему приводит к формированию патологического стереотипа пищевого поведения. Кроме того, депрессия отрицательно влияет на приверженность пациентов к лечению. При наличии депрессии пациенты реже придерживаются здорового образа жизни, хуже выполняют врачебные рекомендации по соблюдению диеты, оптимизации режима физической активности.

Представленные данные диктуют необходимость своевременного распознавания и лечения депрессивных расстройств у пациентов с МС. Таким образом, несмотря на сравнительно большое количество работ в этой области, существует необходимость в дальнейших исследованиях. Распространённость типов ПП у женщин с МС, страдающих нарушением репродуктивной функции, изучена недостаточно. В литературе ограничены сведения о частоте депрессии, субдепрессивных состояний у женщин данного контингента. Анализ и учет расстройств ПП и психоэмоционального статуса может существенно повысить эффективность терапии заболеваний репродуктивной системы на фоне МС, повысить качество прегравидарной подготовки.

1.7 Метабомика в прогнозировании патологии

Одна из главных задач медицины XXI века – остановить пандемическое распространение болезней цивилизации: ожирения, МС, атеросклероза, онкологических заболеваний. Современная медицина становится предиктивной, превентивной и персонафицированной [23, 24, 84]. Создается принципиально новая стратегия, основанная на доклиническом определении биоиндикаторов скрытой патологии задолго до реального

проявления признаков болезни. Стратегия такого рода дает врачу реальную возможность вовремя принимать предиктивно-превентивные и персонифицированные меры. Доклиническое выявление заболевания на этапе прогнозирования (предикции) и последующих превентивных мероприятий способно реально стабилизировать показатели заболеваемости и снизить инвалидность трудоспособного населения, существенно сократив традиционно высокие расходы на лечение [23, 268, 344].

Одно из новых направлений в генетике и молекулярной биологии – метаболомика, которая может помочь практикующим врачам в диагностике и прогнозе ряда заболеваний. Метаболомика – это область науки, изучающая конечные и промежуточные продукты обмена веществ в биологической системе, будь то клетка, орган или организм в целом. Метаболический профиль (метаболом) представляет собой совокупность всех низкомолекулярных метаболитов биологического образца, являясь уникальным «отпечатком пальцев», специфичным для процессов, протекающих в живых клетках [240, 305, 306, 319].

Идея применения метаболомического профиля в диагностике заболеваний была выдвинута Linus Pauling и соавт. еще в 1971 г. Они предложили производить анализ воздуха, выдыхаемого пациентами, методом газовой хроматографии в целях выявления метаболомических изменений при определенных заболеваниях, и выявили более 200 различных летучих органических соединений [337]. В 2007 г. канадские ученые из университета провинции Альберта завершили первую версию человеческого метаболома: Human Metabolome Project (начат в 2004 г.), представляющего собой полный комплекс всех химических соединений, содержащихся в организме. Первоначально охарактеризованы и каталогизированы 2 500 метаболитов, 1 200 лекарственных средств и 3500 компонентов пищевых продуктов, которые могут содержаться в человеческом организме [272].

Расширение количества измеряемых клинически значимых метаболитов – маркеров состояния организма, спектра клинических образцов, установление наиболее значимых соединений или их групп – позволит вывести информативность анализов на новый уровень. Создана база данных и компьютерная

модель, в которых впервые представлены биохимические реакции, происходящие в организме человека, связи активностей генов с обменом веществ [339].

Метаболомика опирается на аналитические технологические платформы лабораторной медицины [295], такие как хроматография [261, 262, 336], микробиочипы [351] и ядерный магнитный резонанс [219, 318], которые дают возможность получить полный набор метаболитов, характеризующих данный фенотип, изменения при патологии или приеме лекарственных средств с высокой чувствительностью и специфичностью [310].

В настоящее время метаболомика помогает исследовать физиологию человеческого организма, обнаруживать и лечить разные болезни. Одно из широких применений метаболомных исследований – поиск биохимических маркеров ряда заболеваний. Метаболомика используется в онкологии [300, 303, 304, 207], неврологии [220], педиатрии [301], перинатологии [302], акушерстве и гинекологии [345], гастроэнтерологии [219].

В литературе нет данных об особенностях метаболического профиля пациентов с МС, страдающих эндокринным бесплодием, нарушениями менструально-овариальной функции. Актуален поиск предиктивных биомаркеров с целью прогнозирования развития патологии репродуктивной системы у женщин с МС.

1.8 Использование омега-3 ПНЖК у женщин с метаболическим синдромом

Многофакторный патогенез МС с вовлечением многих систем организма обуславливает сложность и малую эффективность терапии, несмотря на существующие алгоритмы лечения. Поиск новых методов лечения МС продолжается. Этот вопрос актуален для акушеров-гинекологов в плане дифференцированного подхода к лечению пациентов данного контингента. В настоящее время разработан стандартный протокол прегравидарной подготовки [103]. В литературе имеются данные об особенностях прегравидарной подготовки у женщин с рядом экстрагенитальных заболеваний: сахарным диабетом 1 типа, бронхиальной астмой, системной красной

волчанкой, однако для пациентов с МС программы подготовки к беременности нет [56, 148, 186].

В научной литературе прослеживается интерес ученых к применению омега-3 ПНЖК [30, 248, 280, 281, 291, 293, 312, 361].

Омега-3 ПНЖК являются незаменимыми жирными кислотами, поскольку они не синтезируются в организме человека. По мнению ряда исследователей, большинство населения потребляют недостаточное количество ненасыщенных жирных кислот, ежедневная потребность в которых равна 10-20% от общего количества получаемых калорий [50, 248, 277]. А между тем установлено, что недостаток в пищевом рационе данных жирных кислот может стать причиной многих заболеваний, таких как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ожирение, депрессия, болезнь Альцгеймера [50, 246, 283]. По данным научно-исследовательского института Питания Российской академии медицинских наук, дефицит потребления омега-3 ПНЖК у большей части детского и взрослого населения России составляет около 80%. Для беременных потребность в омега-3 ПНЖК на 25% выше, чем для небеременных женщин того же возраста [121, 174]. В литературе нет информации о потреблении омега-3 ПНЖК населением Республики Беларусь.

Успешное применение омега-3 ПНЖК продемонстрировано в терапии и профилактике сахарного диабета, аритмии, неврологических заболеваний [189, 190].

Основными функциями ПНЖК является их участие в формировании фосфолипидов клеточных мембран и синтезе эйкозаноидов (биологически активных веществ – тканевых гормонов): простаглицлинов, простаглицлинов, лейкотриенов и тромбоксанов [82, 361]. Практический интерес представляют два класса полиненасыщенных жирных кислот – омега-3 ПНЖК и омега-6 ПНЖК.

Ключевой представитель жирных кислот класса омега-6 – арахидоновая кислота. Данная аминокислота входит в состав фосфолипидов клеточных мембран тромбоцитов и эндотелиальных клеток, быстро метаболизируется, превращаясь в простаглицлины и тромбоксаны. Метаболизм арахидоновой кислоты идет двумя основными путями – циклооксигеназным и липооксигеназным.

Циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты приводит к образованию простагландинов и тромбоксана A_2 , липооксигеназный – к образованию лейкотриенов [276]. Омега-3 ПНЖК выступают в качестве метаболических конкурентов арахидоновой кислоты [174]. При поступлении омега-3 ПНЖК с пищей они частично замещают арахидоновую кислоту в мембранах тромбоцитов, эритроцитов, нейтрофилов, моноцитов, гепатоцитов и других клеток. Конкуренция между арахидоновой кислотой и омега-3 ПНЖК на циклооксигеназно-липооксигеназном уровне способствует торможению синтеза индукторов воспаления, снижению уровня тромбоксана A_2 – мощного вазоконстриктора и активатора агрегации тромбоцитов. Одновременно с этим в плазме повышается концентрация тромбоксана A_3 – слабого вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов [293]. Образующийся из омега-3 ПНЖК простациклин-3 оказывает важный в условиях МС вазодилатирующий эффект.

Гиполипидемическое действие омега-3 ПНЖК заключается в подавлении синтеза липопротеинов очень низкой и низкой плотности, стимуляции их экскреции с желчью [50]. Важным механизмом действия омега-3 ПНЖК в условиях МС является уменьшение воспаления через снижение синтеза простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов [174, 293]. Биотрансформации омега-3 ПНЖК в каскаде арахидоновой кислоты тормозят образование провоспалительных простаноидов и приводят к синтезу противовоспалительных и нейропротективных докозаноидов, включающих резолвины и нейропротекторы. Резолвины способствуют снижению активности лимфоцитов к очагам воспаления. Нейропротекторы обладают противовоспалительным, антиамилоидогенным и антиапоптотическим эффектом [58, 276, 348].

В литературе большое внимание уделяется вопросам широкого распространения депрессии у пациентов с МС [236]. Данные о возможности использования омега-3 ПНЖК для лечения депрессии противоречивы [291, 312]. В некоторых исследованиях не выявлено корреляции между потреблением омега-3 ПНЖК и частотой появления депрессивных симптомов [291]. В других работах показано, что низкое содержание омега-3 ПНЖК связано с повышением риска развития депрессии и уровень этих кислот у

женщин с депрессией ниже, чем у здоровых женщин [312]. Имеются сведения об эффективности омега-3 ПНЖК в профилактике и лечении послеродовой депрессии [338]. Проведены исследования лечебной эффективности ПНЖК при их добавлении к антидепрессантам, особенно при терапевтически резистентных депрессиях, при шизофрении, аутизме [217, 288, 324, 347, 354].

В настоящее время омега-3 ПНЖК используются в акушерстве с целью профилактики и лечения гестоза, невынашивания беременности, плацентарной недостаточности [97, 121, 208, 254, 256, 324, 352]. Ряд авторов отмечают нейропротективное действие омега-3 ПНЖК, положительное влияние на когнитивные способности ребенка [97, 232, 280, 281].

Таким образом, есть все основания полагать, что превентивное включение в схему прегравидарной подготовки женщин с МС омега-3 ПНЖК будет способствовать корректровке липидного профиля, стабилизации гемостаза, нормализации агрегационной активности тромбоцитов, что позволит снизить частоту гестационных осложнений и потерь.

ГЛАВА 2

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Группы обследованных женщин

В соответствии с поставленными в работе задачами наше проспективное исследование включало 2 этапа. На первом этапе исследования была сформирована основная группа (I), в которую вошли 87 женщин с МС.

Критерии включения в группу I:

- репродуктивный возраст 18-45 лет;
- отягощенный гинекологический (эндокринное бесплодие, нарушение менструального цикла по типу олигоменореи, вторичной аменореи) и/или отягощенный акушерский анамнез (гестоз, невынашивание беременности);
- наличие МС согласно критериям International Diabetes Federation (2005), а именно: основной критерий – центральное ожирение (окружность талии у пациентов ≥ 80 см); плюс два из дополнительных критериев: ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л; сниженный уровень ХС-ЛПВП – $< 1,29$ ммоль/л, повышение систолического АД ≥ 130 мм рт. ст. или диастолического АД ≥ 85 мм рт.ст., повышенный уровень глюкозы в плазме натощак $\geq 5,6$ ммоль/л;
- подписанное информированное согласие.

Критерии невключения в группу I:

- тяжелые соматические и системные заболевания;
- наличие органического поражения гипоталамо-гипофизарной области, надпочечников;
- беременность.

У женщин осуществляли забор венозной крови для лабораторных исследований и проводили анкетирование для определения типа пищевого поведения, особенностей психоэмоционального статуса.

Контрольную группу составили 29 женщин.

Критерии включения в контрольную группу следующие:

- репродуктивный возраст 18-45 лет;
- отсутствие МС;

- подписанное информированное согласие.

Критерии невключения в контрольную группу:

- тяжелые соматические и системные заболевания;

- наличие органического поражения гипоталамо-гипофизарной области, надпочечников;

- беременность.

На основании полученных результатов исследования нами разработан метод прегравидарной подготовки женщин с МС. С целью оценки эффективности предложенного метода проведен второй этап исследования.

На втором этапе исследования выделена основная группа II – 33 женщины с МС, планирующие беременность и прошедшие прегравидарную подготовку.

Критерии включения в основную группу II:

- репродуктивный возраст 18-45 лет;

- наличие МС согласно критериям International Diabetes Federation (2005);

- отсутствие аллергической реакции к компонентам предложенного нами метода подготовки к беременности;

- подписанное информированное согласие.

Критерии невключения в группу II:

- тяжелые соматические и системные заболевания;

- наличие органического поражения гипоталамо-гипофизарной области, надпочечников;

- беременность.

Критерием исключения служило нарушение режима терапии.

Для оценки результатов лечения на этапе подготовки к беременности осуществлялся забор венозной крови для лабораторных исследований, проводилось анкетирование для определения пищевого поведения, психоэмоционального статуса в динамике.

В группу III (группа сравнения) были включены 35 женщин с МС, в раннем сроке беременности и не прошедших прегравидарную подготовку по предложенному нами методу.

Критерии включения в группу III:

- ранний срок беременности;



Рисунок 2.1. – Дизайн исследования

- репродуктивный возраст 18-45 лет;
- наличие МС согласно критериям International Diabetes Federation (2005);
- подписанное информированное согласие.

Критерии невключения в группу III:

- тяжелые соматические и системные заболевания;
- наличие органического поражения гипоталамо-гипофизарной области, надпочечников.

На данном этапе проводился анализ историй родов (форма 096/у), историй развития новорожденного (форма 097/у) и обменных карт с целью сравнительной оценки течения беременности и родов для матери и плода.

Таким образом, всего обследовано 155 пациентов с МС и 29 здоровых женщин.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Общеклиническое обследование

Общеклиническое обследование включало сбор анамнеза, жалоб пациентов, установление особенностей наследственности.

Осуществлялось измерение антропометрических параметров женщин: массы тела и длины, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ).

Вычислялся индекс массы тела (ИМТ): отношение массы тела (в кг) к длине тела в м² (индекс Кетле).

Проводилась оценка распределения жировой ткани по соотношению окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), $\geq 0,85$ – абдоминальный тип, $< 0,85$ – глутеофemorальный.

При значении ИМТ 25-29,9 кг/м² диагностировали избыточную массу тела, 30-34,9 кг/м² – ожирение I степени; 35-39,9 кг/м² – ожирение II степени; 40 и более кг/м² – ожирение III степени (ВОЗ, 1997 г.).

Проводилось измерение артериального давления (методом Короткова).

2.2.2 Биохимические методы

2.2.2.1 Определение показателей углеводного обмена

Кровь для исследования у пациентов брали утром натощак, путем пункции локтевой вены в количестве 5 мл в чистые сухие пробирки без антикоагулянта. С целью получения сыворотки кровь центрифугировали в течение 15 мин. при 1500 оборотах в минуту на лабораторной клинической центрифуге ОПН-3 (800g).

Концентрация глюкозы определялась на биохимическом анализаторе «Konelab 30i» (Финляндия) глюкозооксидазным методом. Уровень инсулина определяли на иммуноферментном анализаторе третьего поколения «AxSIM» (США) [83, 86].

Исследование показателей углеводного обмена определяли в клинико-диагностической лаборатории УЗ «Городская областная клиническая больница».

Индексы инсулинорезистентности НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), Caro (F.Caro, 1991) рассчитывали следующим образом: $\text{НОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}}{22,5}$. Индекс Caro – $\frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)}}{\text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}}$ [4, 5, 273].

2.2.2.2 Определение показателей липидного обмена

Показатели липидного обмена определяли в сыворотке крови. За день до взятия крови женщинам рекомендовалось ограничить жирную и жареную пищу, не принимать алкоголь, исключить тяжёлые физические нагрузки. Кровь для исследования у пациентов брали утром натощак, путем пункции локтевой вены, в количестве 5 мл, в чистые сухие стеклянные пробирки без антикоагулянта. С целью получения сыворотки кровь центрифугировали в течение 15 мин. при 1500 оборотах в минуту на лабораторной клинической центрифуге ОПН-3 (800g).

Количественное определение концентрации триглицеридов в сыворотке крови осуществлялось фотометрическим ферментативным методом с липидпросветляющей системой на биохимическом анализаторе «Konelab 30i» (Финляндия). Концентрацию холестерина определяли фотометрическим

ферментативным методом с липидосветляющим фактором на биохимическом анализаторе «Konelab 30i» (Финляндия). Концентрацию ХС ЛПВП определяли прямым гомогенным ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Konelab 30i» (Финляндия). Концентрацию ХС ЛПНП также определяли прямым гомогенным ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Konelab 30i» (Финляндия) [83, 86].

Коэффициент атерогенности (Климов А. Н., 1977) определяли расчетным методом по формуле (2.1):

$$КА = (ХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП, \quad (2.1)$$

где

КА – коэффициент атерогенности,

ХС – концентрация общего холестерина (ммоль/л),

ХС ЛПВП – концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ммоль/л).

Исследование показателей липидного обмена определяли в клинико-диагностической лаборатории УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно».

2.2.2.3 Определение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты

В качестве биологического материала для исследования системы ПОЛ-АОЗ использовалась плазма крови. Взятие крови осуществлялось натошак из локтевой вены в 8-9 часов утра. Венозную кровь с антикоагулянтом центрифугировали в течение 15 мин. при 1500 оборотах в минуту на лабораторной клинической центрифуге ОПН-3 (800g). Плазму немедленно сливали в транспортную центрифужную пробирку.

Интенсивность ПОЛ и АОЗ в плазме крови определяли спектрофотометрическим методом на приборе «Solar» PV 1251С (Беларусь).

Уровень ДК устанавливали по интенсивности поглощения липидным экстрактом монохроматического светового потока в области спектра 232-234 нм, характерного для конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов [29]. К 0,2 мл

исследуемого биологического материала добавляли 6,0 мл гептан-изопропиловой смеси (2:1), приготовляемой *ex tempore*, встряхивали в течение 15 минут. Далее в пробирку вливали 1,0 мл раствора HCl с pH 2,0 и повторно встряхивали. После центрифугирования при 3000 об/мин в течение 5 мин. отбирали верхний гептановый слой, где измеряли оптическую плотность (ΔA_{233}) на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 233 нм по отношению к контролю, в который вместо биологического материала добавляли 0,2 мл дистиллированной воды и далее проводили все вышеперечисленные виды обработки. Концентрацию ДК рассчитывали по формуле (2.2):

$$DK = \Delta A_{233} \times (V_1 / V_2), \quad (2.2)$$

где

ΔA_{233} – значение оптической плотности,

$V_1 = 4$ мл – конечный объем гептанового экстракта,

$V_2 = 0,2$ мл – объем взятого образца.

Концентрацию ДК выражали в виде ΔD_{233} /мл.

По взаимодействию с 2'-тиобарбитуровой кислотой (ТБК) оценивали концентрацию МДА (ТБК-активных продуктов), которая при нагревании в кислой среде приводит к образованию триметинового комплекса розового цвета [29].

Для определения МДА в пробирку помещали 0,2 мл плазмы, затем вносили 1,0 мл раствора трихлоруксусной кислоты и 1,0 мл раствора ТБК. Далее пробы помещали на 10 мин. в кипящую водяную баню, затем охлаждали и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут.

Интенсивность окраски измеряли спектрофотометрически на «Solar» PV1251С при длине волны 540 нм для плазмы. Концентрацию МДА рассчитывали по формуле (2.3), используя коэффициент молярной экстинкции $1,56 \times 10^5$ моль/л:

$$C = (A \times 10^6 \times V_1) / (1,56 \times 10^5 \times V_2), \quad (2.3)$$

где

A – поглощение света в исследуемой сыворотке,

V_1 – объем водной фазы,

V_2 – объем вносимого биологического материала;
 10^6 – коэффициент пересчета оптической плотности.

Концентрацию МДА выражали в мкмоль/л.

Содержание ферментативного и неферментативного компонентов АОС оценивали по активности каталазы и содержанию церулоплазмينا. Для определения активности каталазы в гемолизатах использовали метод М. Королук [114], основанный на спектрофотометрической регистрации количества окрашенного продукта реакции H_2O_2 с молибденовокислым аммонием, имеющим максимальное светопоглощение при длине волны 410 нм. В опытной пробе к 2 мл 0,03% H_2O_2 добавляли 0,1 мл гемолизата (разведение 1:600), в контрольной пробе вместо перекиси водорода использовали дистиллированную воду. В холостой пробе к H_2O_2 вместо биологического материала добавляли 0,1 мл H_2O . Пробы перемешивали и 10 минут инкубировали при комнатной температуре. Реакцию останавливали добавлением 1 мл 4% раствора молибдата аммония и спектрофотометрировали на «Solar» PV1251С (Беларусь) при длине волны 410 нм. Активность каталазы рассчитывали по формуле (2.4):

$$E = ((A_{хол} - A_{оп}) \times V_1) / (t \times k), \quad (2.4)$$

где

$A_{хол}$ – экстинкция холостой пробы,

$A_{оп}$ – экстинкция опытной пробы,

V_1 – объем инкубированной смеси,

t – время инкубации;

k – коэффициент молярной экстинкции перекиси водорода при 410 нм.

За единицу активности принимали количество фермента, катализирующее образование 1 ммоль продукта за 1 мин. в условиях испытания.

Для определения уровня церулоплазмينا использовали метод Равина, основанный на окислении р-фенилендиамина при участии церулоплазмينا. В химические пробирки разливали по 0,05 мл плазмы. В контрольную пробу с целью инактивации ферментативной активности церулоплазмينا добавляли по 1,0 мл

раствора фтористого натрия. Затем во все пробирки вносили по 4,0 мл ацетатного буфера и по 0,5 мл раствора р-фенилендиамина, используемого в качестве субстрата. Пробирки встряхивали и помещали в термостат на 1 час при температуре 37°C. После инкубации во все пробирки, за исключением контрольной, добавляли по 1,0 мл раствора фтористого натрия. Содержимое пробирок перемешивали и переносили в холодильник, где выдерживали в течение 30 мин. при 4°C. Интенсивность окраски проб оценивали на спектрофотометре «Solar» PV1251С при длине волны 530 нм относительно контрольной пробы. Концентрацию церулоплазмина в мг/л получали, умножая значение оптической плотности на коэффициент пересчета 875.

Исследование показателей ПОЛ-АОЗ проводилось на базе кафедры нормальной физиологии УО «Гродненский государственный медицинский университет».

2.2.2.4 Определение показателей аминокислотного обмена

В качестве биологического материала для исследования аминокислотного обмена использовалась плазма крови. Взятие крови осуществлялось натощак из локтевой вены в 8-9 часов утра в количестве 5 мл. Венозную кровь с антикоагулянтом центрифугировали в течение 5 мин. при 2000 оборотов в минуту на лабораторной клинической центрифуге ОПН-3 (800g). После центрифугирования плазму крови отбирали автоматической пипеткой в количестве 1 мл. Полученный материал помещали в пробирки, замораживали при температуре -78°C и хранили до момента проведения исследования в морозильной камере.

Определение концентрации аминокислот, их производных и метаболитов проводили на хроматографической системе HPLC Agilent 1200 (Германия), содержащей 4-канальный градиентный насос, термостат колонок, автосамплер и детектор флуоресценции. Регистрация хроматограмм (рисунок 2.2) и их количественная обработка осуществлялись с помощью Agilent ChemStation B 03.01.

Определение проводили методом обращённо-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии после

предколоночной дериватизации тиолов с аммоний-7-фторбензол-2-оксо-1,3-диазола-4-сульфонатом, с изократическим элюированием [126]. Для восстановления тиолов из дисульфидов и высвобождения связанных с белками тиолов использовали трис-(карбоксиэтил) фосфин гидрохлорид, при этом применялась модификация процедуры, описанной в работе В. М. Gilfix [263].

Для повышения точности и воспроизводимости результатов к плазме анализируемого образца крови добавляли N-ацетилцистеин до конечной концентрации 100 мкМ в качестве внутреннего стандарта. Разделение осуществляли на колонке Диасорб 130 С16Т, 3×250 мм, 7 мкм. Подвижная фаза: 0,1 М фосфатный буфер, 17 мМ уксусной кислоты, рН 3,65, 40 мг/л этилендиаминтетрауксусная кислота, 3% ацетонитрила. Скорость потока подвижной фазы 0,6 мл/мин, температура колонки 30°C.

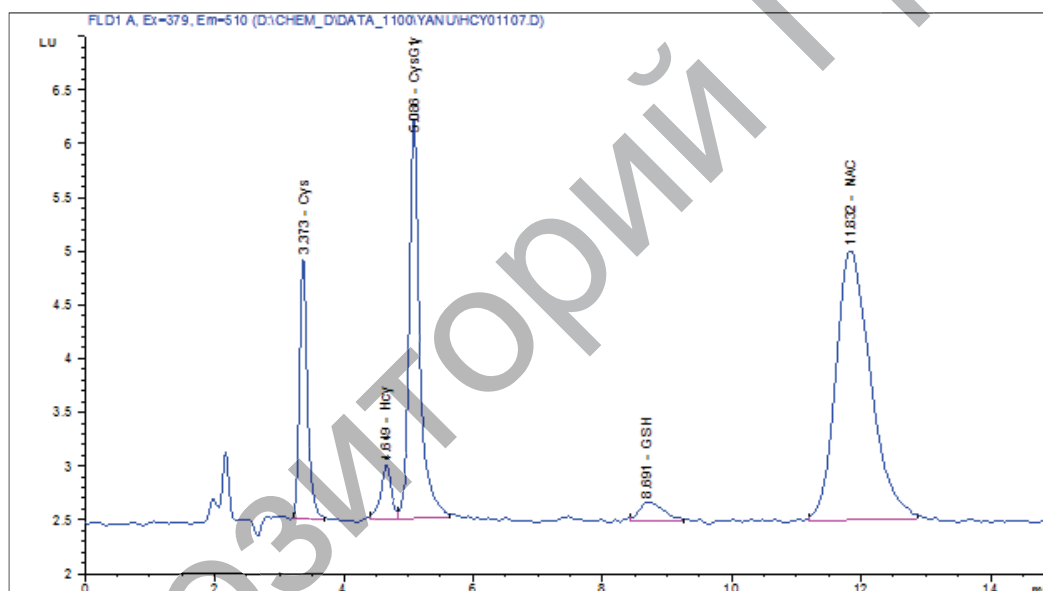


Рисунок 2.2. – Типичная хроматограмма SH-содержащих соединений в плазме крови

Пробы плазмы крови (50 мкл) смешивали с 5 мкл раствора трис-(карбоксиэтил) фосфин гидрохлорид (100 мг/мл), после чего инкубировали при комнатной температуре 30 минут. Белки осаждали добавлением раствора трихлоуксусной кислоты с последующим центрифугированием при 4°C 15 мин. при 16000 g. В микропробирку на 200 мкл вносили 2 мкл 1,55 М NaOH, 12,5 мкл 0,125 М Na-боратного буфера (рН 9,5), содержащего 200 мг/л этилендиаминтетрауксусной кислоты и 5 мкл раствора аммоний-

7-фторбензол-2-оксо-1,3-дiazола-4-сульфонатом (1 мг/мл) в таком же буфере и 10 мкл полученного безбелкового супернатанта. Инкубировали 1 час при 60°C. В хромато-графическую систему вводили 10 мкл полученной реакционной смеси. Детектирование осуществлялось по флуоресценции, 379/510 нм.

Исследование показателей аминокислотного обмена проводилось на базе научно-исследовательской лаборатории УО «Гродненский государственный медицинский университет».

2.3.3 Медико-психологические методы

2.3.3.1 Оценка пищевого поведения

Оценка пищевого поведения проводилась с помощью голландского опросника DEBQ – Dutch Eating Behaviour Questionnaire [30]. Голландский опросник разработан для выявления ограничительного, эмоциогенного и экстернального пищевого поведения. В опросник входят 33 вопроса, каждый из которых имеет 5 вариантов ответа: «никогда», «редко», «иногда», «часто» и «очень часто», которые впоследствии оцениваются по шкале от 1 до 5. Для подсчета баллов в голландском опроснике по каждой шкале нужно сложить значения ответов по каждому пункту и разделить получившуюся сумму на количество вопросов по данной шкале.

В опроснике вопросы 1-10 представляют шкалу ограничительного пищевого поведения, вопросы 11-23 – шкалу эмоциогенного поведения, вопросы 24-33 – шкалу экстернального поведения.

Пороговые показатели ограничительного, эмоциогенного, экстернального пищевого поведения составляют 2,4, 1,8 и 2,7 балла, соответственно. Если по какой-либо из шкал набрано баллов больше порогового значения, можно диагностировать нарушения в пищевом поведении.

Голландский опросник пищевого поведения DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire)

Инструкция. Прочтите вопросы и выберите тот ответ, который наиболее точно описывает ваше обычное поведение.

Бланк для ответов

Ф.И.О. _____

Дата тестирования _____

№	Утверждение	Никогд а	Очень редко	Иногда	Часто	Очень часто
1.	Если Ваш вес начинает расти, едите ли Вы меньше обычного?	1	2	3	4	5
2.	Стараетесь ли Вы есть меньше, чем хотелось бы, во время завтрака, обеда, ужина?	1	2	3	4	5
3.	Часто ли Вы отказываетесь от еды и питья из-за того, что беспокоитесь о своем весе?	1	2	3	4	5
4.	Аккуратно ли Вы контролируете количество съеденного?	1	2	3	4	5
5.	Выбираете ли Вы пищу преднамеренно, чтобы похудеть?	1	2	3	4	5
6.	Если Вы переели, будете ли Вы на следующий день есть меньше?	1	2	3	4	5
7.	Стараетесь ли Вы есть меньше, чтобы не поправиться?	1	2	3	4	5
8.	Часто ли Вы стараетесь не есть между приемами пищи, так как следите за своим весом?	1	2	3	4	5
9.	Часто ли Вы стараетесь не есть вечерами, потому что следите за своим весом?	1	2	3	4	5
10.	Думаете ли Вы о том, сколько весите, перед тем как что-нибудь съесть?	1	2	3	4	5
11.	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы раздражены?	1	2	3	4	5
12.	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вам нечего делать?	1	2	3	4	5
13.	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы подавлены или обескуражены?	1	2	3	4	5
14.	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вам одиноко?	1	2	3	4	5
15.	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вас кто-то подвел?	1	2	3	4	5

№	Утверждение	Никогд а	Очень редко	Иногда	Часто	Очень часто
16.	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вам что-либо препятствует или нарушаются Ваши планы?	1	2	3	4	5
17.	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы предчувствуете какую-нибудь неприятность?	1	2	3	4	5
18.	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы встревожены, озабочены или напряжены?	1	2	3	4	5
19.	Возникает ли у Вас желание есть, когда «все не так», «все валится из рук»?	1	2	3	4	5
20.	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы испуганы?	1	2	3	4	5
21.	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы разочарованы, разрушены Ваши надежды?	1	2	3	4	5
22.	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы взволнованы, расстроены?	1	2	3	4	5
23.	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы утомлены, встревожены?	1	2	3	4	5
24.	Едите ли Вы больше, чем обычно, когда еда вкусная?	1	2	3	4	5
25.	Едите ли Вы больше обычного, когда еда особенно хорошо выглядит и пахнет?	1	2	3	4	5
26.	Если Вы видите вкусную пищу и чувствуете ее запах, появляется ли у Вас желание есть?	1	2	3	4	5
27.	Если у Вас есть что-то вкусенькое, съедите ли Вы это немедленно?	1	2	3	4	5
28.	Если Вы проходите мимо булочной, Вам хочется купить что-то вкусное?	1	2	3	4	5
29.	Если Вы проходите мимо кафе, Вам хочется купить что-то вкусное?	1	2	3	4	5
30.	Когда Вы видите, как едят другие, появляется ли у Вас желание есть?	1	2	3	4	5
31.	Можете ли Вы остановиться, если едите что-то вкусное?	5	4	3	2	1
32.	Едите ли больше, чем обычно, в компании (когда едят другие)?	1	2	3	4	5
33.	Когда Вы готовите пищу, часто ли пробуете ее?	1	2	3	4	5

2.3.3.2 Оценка психоэмоционального статуса

Для оценки психоэмоционального статуса женщин нами использовались опросник Зунга, опросник Спилберга-Ханина [12, 156].

Опросник Зунга разработан для диагностики депрессивных состояний и состояний, близких к депрессии, для скрининг-диагностики при массовых исследованиях и в целях предварительной, доврачебной диагностики. Включает 20 вопросов, на которые необходимо дать один из четырех предложенных вариантов ответа. Уровень депрессии рассчитывался как сумма всех зачеркнутых цифр; если это значение было не более 50 баллов, диагностировалось состояние без депрессии, 50-59 баллов – легкая депрессия ситуативного или невротического генеза, 60-69 баллов – субдепрессивное состояние или маскированная депрессия; истинное депрессивное состояние диагностировалось при значении более 70 баллов.

Опросник Спилберга-Ханина позволяет оценить показатели личностной и ситуативной тревожности. В опросник входит 40 вопросов: 1-20 оценивают личностную тревожность, 21-40 – ситуативную тревожность. Для оценки результатов анкетирования используется ключ. Итоговый показатель по каждой из подшкал находится в диапазоне от 20 до 80 баллов. Ориентировочная оценка тревожности принята следующая: до 30 баллов – низкая, 31-44 балла – умеренная, 45 и более баллов – высокая. Личностная тревожность – это устойчивая индивидуальная характеристика пациента, отражающая предрасположенность его к тревоге. Данный показатель является ведущим в характеристике психоэмоционального статуса пациента. Ситуативная тревожность является динамичной во времени, может возникать как эмоциональная реакция на любую стрессовую ситуацию.

Опросник Зунга

Инструкция: прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните соответствующую цифру справа в зависимости от того, как Вы себя чувствуете в последнее время.

Бланк для ответов

Ф.И.О. _____
Дата тестирования _____

№	Утверждение	Никогда или изредка	Иногда	Часто	Почти всегда или постоянно
1.	Я чувствую подавленность, тоску	1	2	3	4
2.	Утром я чувствую себя лучше всего	1	2	3	4
3.	У меня бывают периоды плача или близости к слезам	1	2	3	4
4.	У меня плохой ночной сон	1	2	3	4
5.	Аппетит у меня не хуже обычного	1	2	3	4
6.	Мне приятно смотреть на привлекательных мужчин, разговаривать с ними, находиться рядом	1	2	3	4
7.	Я замечаю, что теряю вес	1	2	3	4
8.	Меня беспокоят запоры	1	2	3	4
9.	Сердце бьется быстрее, чем обычно	1	2	3	4
10.	Я устаю без всяких причин	1	2	3	4
11.	Я мыслю так же ясно, как всегда	1	2	3	4
12.	Мне легко делать то, что я умею	1	2	3	4
13.	Чувствую беспокойство и не могу усидеть на месте	1	2	3	4
14.	У меня есть надежды на будущее	1	2	3	4
15.	Я более раздражителен, чем обычно	1	2	3	4
16.	Мне легко принимать решения	1	2	3	4
17.	Я чувствую, что полезен и необходим	1	2	3	4
18.	Я живу достаточно полной жизнью	1	2	3	4
19.	Я чувствую, что другим людям станет лучше, если я умру	1	2	3	4
20.	Меня до сих пор радует то, что радовало всегда	1	2	3	4

Опросник Спилберга-Ханина

Инструкция: Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того, как Вы себя чувствуете в данный момент.

Бланк для ответов

Ситуативная тревожность

Ф.И.О. _____

Дата тестирования _____

№	Суждение	Никогда	Почти никогда	Часто	Почти всегда
1	Я спокоен	1	2	3	4
2	Мне ничто не угрожает	1	2	3	4
3	Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
4	Я внутренне скован	1	2	3	4
5	Я чувствую себя свободно	1	2	3	4
6	Я расстроен	1	2	3	4
7	Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4
8	Я ощущаю душевный покой	1	2	3	4
9	Я встревожен	1	2	3	4
10	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2	3	4
11	Я уверен в себе	1	2	3	4
12	Я нервничаю	1	2	3	4
13	Я не нахожу себе места	1	2	3	4
14	Я взвинчен	1	2	3	4
15	Я не чувствую скованности, напряжения	1	2	3	4
16	Я доволен	1	2	3	4
17	Я озабочен	1	2	3	4
18	Я слишком возбужден и мне не по себе	1	2	3	4
19	Мне радостно	1	2	3	4
20	Мне приятно	1	2	3	4

Инструкция: Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того, как Вы себя чувствуете в данный момент.

Бланк для ответов
Личностная тревожность

Ф.И.О. _____

Дата тестирования _____

№	Суждение	Никогда	Почти никогда	Часто	Почти всегда
21	У меня бывает приподнятое настроение	1	2	3	4
22	Я бываю раздражительным	1	2	3	4
23	Я легко расстраиваюсь	1	2	3	4
24	Я хотел бы быть таким же удачливым, как и другие	1	2	3	4
25	Я сильно переживаю неприятности и долго не могу о них забыть	1	2	3	4
26	Я чувствую прилив сил и желание работать	1	2	3	4
27	Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
28	Меня тревожат возможные трудности	1	2	3	4
29	Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
30	Я бываю вполне счастлив	1	2	3	4
31	Я все принимаю близко к сердцу	1	2	3	4
32	Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
33	Я чувствую себя незащищенным	1	2	3	4
34	Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3	4
35	У меня бывает хандра	1	2	3	4
36	Я бываю доволен	1	2	3	4
37	Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
38	Бывает, что я чувствую себя неудачником	1	2	3	4
39	Я уравновешенный человек	1	2	3	4
40	Меня охватывает беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3	4

2.3.4 Статистические методы

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (SN - AXAR207F394425FA-Q).

Проверку нормальности распределения количественных данных проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка.

В случае распределения признака, отличного от нормального, результаты представляли как Me (25%; 75%), где Me – медиана, (25%, 75%) – 25- и 75%-й процентиля. При сравнении двух независимых групп по количественному признаку, не подчиняющемуся нормальному распределению, использовали U-критерий Манна-Уитни; для двух зависимых групп – парный критерий Вилкоксона. Для попарного сравнения количественного признака в трех и более независимых группах пользовались методом Краскела-Уоллиса. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием классического критерия χ^2 по Пирсону и расчета 95% доверительного интервала. Для анализа связи между признаками рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (R) [53, 73, 94, 158].

При создании прогностических формул использовался линейный дискриминантный, канонический анализ с прямой пошаговой процедурой включения, расчет чувствительности и специфичности теста [92].

Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ, АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, СТРАДАЮЩИХ НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

3.1 Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин с метаболическим синдромом, страдающих нарушением репродуктивной функции

Современная женщина живет с постоянным напряжением адаптационных и биохимических механизмов [69]. Непрерывное действие экопатогенов приводит к многообразным метаболическим нарушениям. Важными звеньями в системе компенсаторно-приспособительных реакций организма являются процессы ПОЛ и АОЗ [10, 79]. В исследованиях ряда авторов показано, что в патогенезе МС важная роль принадлежит оксидативному стрессу, развивающемуся в результате дисбаланса между прооксидантной и антиоксидантной системами. Одной из основных причин, обуславливающих активацию ПОЛ в тканях в условиях МС, является снижение поступления в организм экзогенных антиоксидантов алиментарным путем наряду с избыточным поступлением жиров и углеводов при недостаточном их расходовании, а также гипокинезия с ее низким уровнем биологического окисления [119, 225, 324]. Доказана роль процессов ПОЛ и в патогенезе акушерской патологии (гестоза, невынашивания беременности, фетоплацентарной недостаточности) [1, 61]. Однако данных о состоянии процессов ПОЛ-АОЗ у женщин с нарушением репродуктивной функции, страдающих МС, недостаточно. Актуальным является и выявление корреляционных связей между антропометрическими параметрами, показателями углеводного, липидного обмена в условиях МС и показателями ПОЛ-АОЗ, для более глубокого осмысления патогенеза данного симптомокомплекса.

Нами исследована интенсивность ПОЛ И АОЗ у 87 женщин с нарушением репродуктивной функции, страдающих МС (основная группа I), и у 29 женщин контрольной группы [32, 40, 45, 49].

В плазме крови у женщин с нарушением репродуктивной функции, страдающих МС, выявлено достоверное увеличение содержания ДК в сравнении с таковым показателем у женщин без МС (рисунок 3.1). Медиана ДК у женщин основной группы составила 2,09 (1,3-3,64) $\Delta D233/мл$, что в 2,5 раза выше аналогичного показателя в контрольной группе – 0,84 (0,4-1,5) $\Delta D233/мл$ ($p < 0,001$).

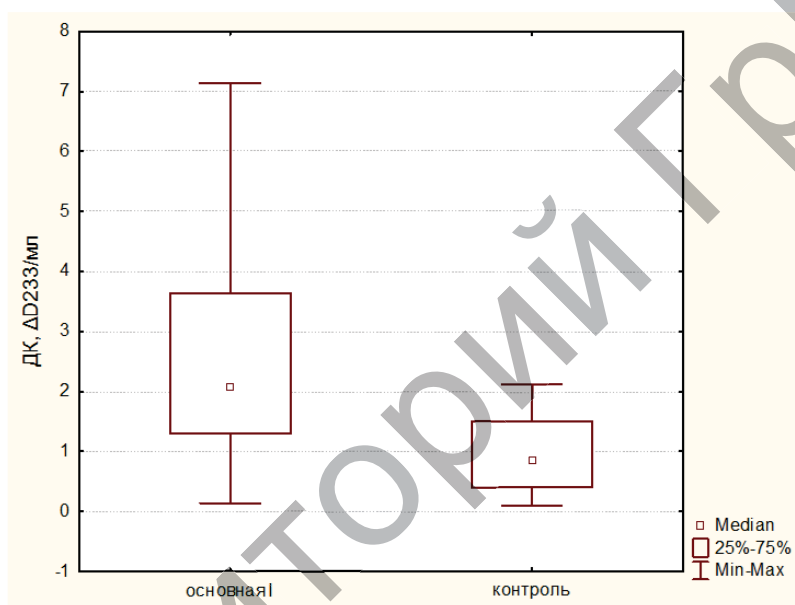


Рисунок 3.1. – Содержание ДК в плазме крови у обследованных пациентов

Выявлено достоверное увеличение МДА у женщин основной группы I по сравнению с контрольной группой (рисунок 3.2). У пациентов основной группы I медиана МДА составила 2,36 (1,64-4,32) мкмоль/л, что в 1,5 раза выше, чем в контрольной группе – 1,55 (1,2-2,25) мкмоль/л ($p < 0,01$).

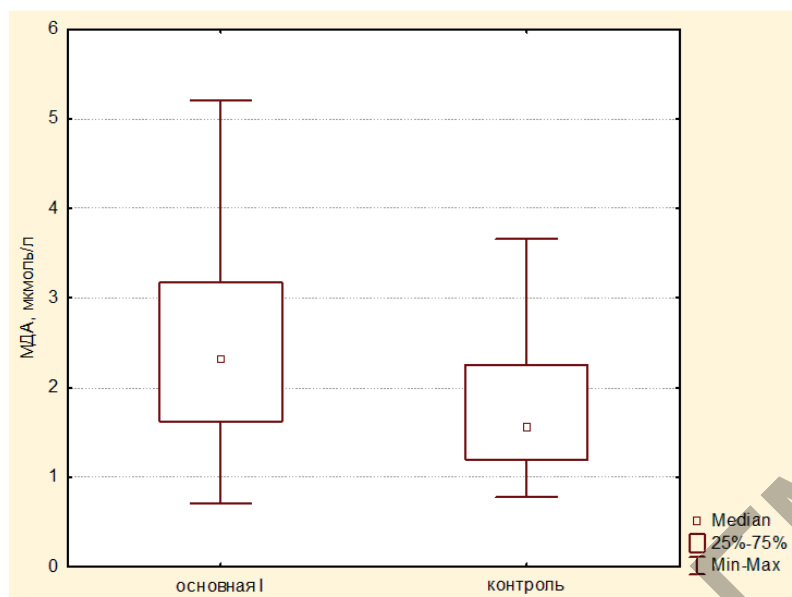


Рисунок 3.2. – Содержание МДА в плазме крови у обследованных женщин

В плазме крови достоверно снижена концентрация ферментативного антиоксиданта каталазы у женщин в основной группе I по сравнению с аналогичным показателем у здоровых женщин (рисунок 3.3). В основной группе I концентрация каталазы составила, соответственно, 25,08 (22,88-27,84) ед., что в 1,1 раза ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

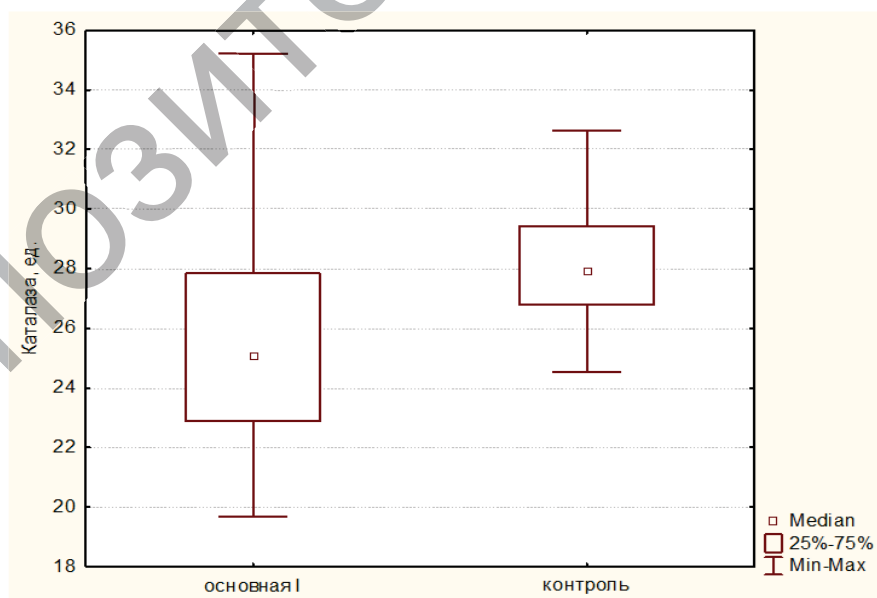


Рисунок 3.3. – Содержание каталазы в плазме крови у обследованных женщин

Концентрация церулоплазмينا в плазме крови была также достоверно снижена у пациентов, страдающих МС, по сравнению со здоровыми женщинами (рисунок 3.4). У женщин в основной группе I медиана концентрации церулоплазмينا составила 230 (191-312) мг/л, что в 1,3 раза ниже аналогичного показателя в группе контроля ($p < 0,05$).

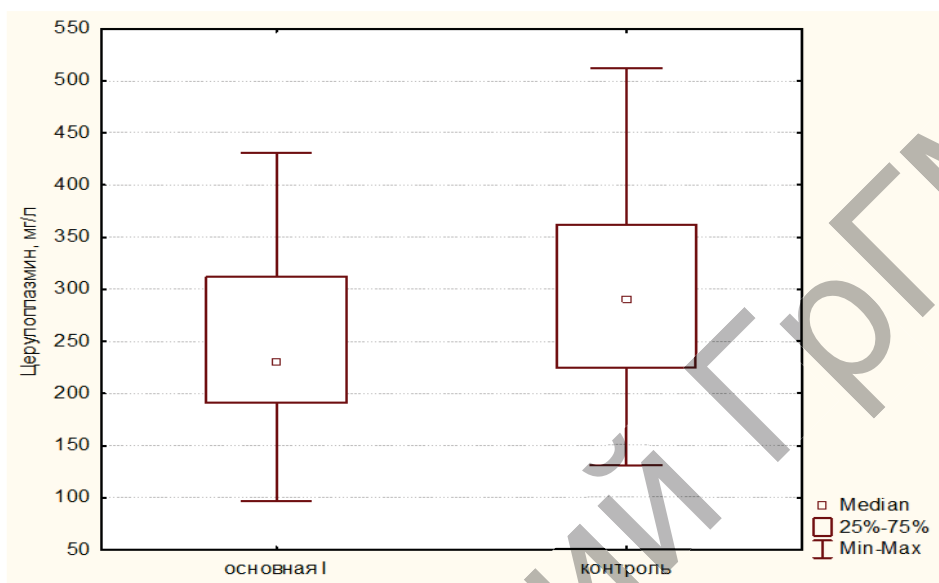


Рисунок 3.4. – Содержание церулоплазмينا в плазме крови у обследованных женщин

Корреляционные связи между показателями ПОЛ-АОЗ и антропометрическими параметрами, показателями углеводного и липидного обмена у женщин с МС, страдающих нарушением репродуктивной функции, отражены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. – Корреляционные связи между показателями ПОЛ-АОЗ и антропометрическими параметрами, показателями углеводного, липидного обмена у женщин с МС, страдающих нарушением репродуктивной функции (представлены только достоверные данные)

Исследуемая пара	Коэффициент корреляции (R)	p
ИМТ – ДК	0,30	<0,01
ИМТ – каталаза	-0,31	<0,001
ОТ – ДК	0,34	<0,001
ОТ – каталаза	-0,38	<0,001
ОТ/ОБ – ДК	0,35	<0,001
ОТ/ОБ – каталаза	-0,33	<0,001
ОТ/ОБ – церулоплазмин	-0,25	<0,01
Глюкоза – ДК	0,38	<0,001
Глюкоза – каталаза	-0,27	<0,01
Глюкоза – церулоплазмин	-0,32	<0,001
Инсулин – ДК	0,38	<0,001
Инсулин – МДА	0,19	<0,05
Инсулин – церулоплазмин	-0,23	<0,05
Индекс НОМА-IR – ДК	0,40	<0,001
Индекс НОМА-IR – МДА	0,21	<0,05
Индекс НОМА-IR – каталаза	-0,20	<0,05
Индекс НОМА-IR – церулоплазмин	-0,29	<0,01
Индекс Саго – ДК	-0,31	<0,001
ТГ – ДК	0,34	<0,001
ТГ – МДА	0,21	<0,05
ТГ – каталаза	-0,22	<0,05
ТГ – церулоплазмин	-0,25	<0,01
ЛПВП – ДК	-0,34	<0,001
ЛПВП – МДА	-0,19	<0,05
ЛПВП – каталаза	0,29	<0,01
КА – ДК	0,29	<0,01
КА – МДА	0,24	<0,05
КА – каталаза	-0,23	<0,05

Как видно из приведенных в таблице данных, существуют достоверные положительные корреляционные связи между следующими показателями: ИМТ и ДК, ОТ и ДК, ОТ/ОБ и ДК, глюкозой и ДК, инсулином и ДК, индексом НОМА-IR и ДК, ТГ и ДК, КА и ДК, инсулином и МДА, индексом НОМА-IR и МДА, ТГ и МДА, КА и МДА, ЛПВП и каталазой.

Достоверные отрицательные корреляционные связи существуют между следующими показателями: ИМТ и каталазой, ОТ и каталазой, ОТ/ОБ и каталазой, индексом Саго и ДК, ЛПВП и ДК, глюкозой и церулоплазмином, ОТ/ОБ и церулоплазмином, ЛПВП и МДА, глюкозой и каталазой, индексом НОМА-IR и каталазой, ТГ и каталазой, КА и каталазой, инсулином и церулоплазмином, индексом НОМА-IR и церулоплазмином, ТГ и церулоплазмином.

Таким образом, исследование содержания продуктов ПОЛ выявило повышенную активность процессов пероксидации у женщин с МС, страдающих нарушением репродуктивной функции. У пациентов основной группы I повышены медианы ДК в 2,5 раза, МДА – в 1,5 раза, снижены медианы антиоксидантов – каталазы – в 1,1 раза, церулоплазмина – в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой.

Полученные результаты служат обоснованием применения антиоксидантных средств в комплексном лечении патологии репродуктивной системы у женщин с МС. Результаты могут быть актуальны и в вопросах профилактики осложнений беременности у женщин с МС на прегравидарном этапе.

3.2 Уровень свободных аминокислот и их производных в плазме крови у женщин с метаболическим синдромом, страдающих нарушением репродуктивной функции

Содержание свободных АК определено в плазме крови у 75 женщин с МС, страдающих нарушением репродуктивной функции, и у 29 здоровых женщин репродуктивного возраста [31, 34, 35, 39, 42, 48, 50].

Анализ пула свободных АК показал, что в плазме крови у женщин с МС наблюдается статистически достоверное ($p < 0,05$) изменение уровня 16 из 37 исследуемых параметров (таблица 3.2).

Таблица 3.2. – Аминокислоты и их производные в сравниваемых группах, нмоль/мл (Ме, (25; 75%))

Показатель	Основная группа I, n=75	Контрольная группа, n=29
Цистеин (Cys)	356,78 (296,88-430,08)	336,99 (293,11-414,14)
Гомоцистеин (Hcy)	8,46 (6,83-11,32)	9,35 (7,12-10,77)
Цистеинглицин (CysGly)	22,5 (19,8-25,39)	22,79 (18,8-25,91)
Глутатион (GSH)	5,38 (4,09-6,99)	5,99 (4,21-7,49)
Цистеиновая кислота (CA)	0,36 (0,21-0,74)	0,49 (0,2-0,67)
Фосфосерин (PSer)	0,312 (0,23-0,51)	0,30 (0,25-0,38)
Цистеинсульфиновая кислота (CSA)	0,519 (0,27-1,03)	0,36 (0,28-0,61)
Аспарат (Asp)	30,17 (25,04-47,66)***	22,53 (18,22-28,39)
Глутамат (Glu)	195,58 (160,86-243,46)***	163,43 (145,37-186,95)
Аспарагин (Asn)	33,99 (28,35-39,5)*	39,26 (33,86-43,19)
Серин (Ser)	82,49 (69,22-105,97)***	105,73 (96,57-122,58)
А-амино-адипиновая кислота (α AAA)	1,91 (1,60-2,39)**	1,49 (1,16-2,02)
Глутамин (Gln)	188,15 (140,19-253,17)***	366,6 (319,91-416,07)
Гистидин (His)	62,27 (52,78-71,31)	68,1 (60,41-75,1)
1-метилгистидин (1MHis)	3,87 (3,27-5,18)	3,88 (3,56-4,63)
3-метилгистидин (3MHis)	2,53 (1,64-5,60)	2,29 (1,9-3,7)
Глицин (Gly)	97,55 (75,48-130,43)***	141,02 (117,16-150,22)
Фосфоэтаноламин (PEA)	7,60 (5,79-11,88)***	13,34 (10,81-15,32)
Треонин (Thr)	129,83 (107,66-158,05)	132,39 (104,78-158,34)

Цитруллин (Citr)	17,81 (14,12-23,24)**	21,52 (17,32-27,4)
Аргинин (Arg)	48,42 (40,56-59,66)	53,08 (41,36-64,57)
β-аланин (βAla)	2,58 (1,76-3,60)	3,02 (2,27-4,04)
Аланин (Ala)	288,05 (230,5-368,55)	299,53 (246,83-369,62)
Таурин (Tau)	110,7 (87,49-145,45)**	148,23(123,59-173,53)
α-аминомасляная кислота (αABA)	16,26 (12,97-22,27)**	12,62 (10,57-16,18)
β-аминомасляная кислота (βABA)	4,84 (2,52-11,98)**	1,97 (1,61-5,05)
γ-аминомасляная кислота (GABA)	1,24 (0,58-2,25)*	0,79 (0,37-1,43)
Тирозин (Tyr)	49,14 (40,26-62,09)	49,65 (41,15-63,11)
Этаноламин (EA)	7,67 (6,34-9,65)**	6,66 (5,86-7,75)
Валин (Val)	213,82 (176,55-277,55)	211,66 (191,69-249,18)
Метионин (Met)	17,96 (15,28-21,88)	19,96 (17,23-23,29)
Триптофан (Trp)	43,11 (33,67-51,94)*	47,75 (42,99-54,39)
Фенилаланин (Phe)	51,55 (43,31-60,88)	51,71 (45,3-56,98)
Изолейцин (Ile)	64,46 (49,74-76,08)	61,73 (54,73-72,2)
Лейцин (Leu)	104,57 (87,44-125,52)	98,67 (88,91-122,26)
Орнитин (Orn)	51,36 (31,76-84,21)	53,83 (48,26-67,85)
Лизин (Lys)	171,76 (140,08-220,02)**	145,59 (121,21-171,29)

Примечания –

1) * $p < 0,05$ – различия статистически значимые при сравнении с контрольной группой; 2) ** $p < 0,01$ – различия статистически значимые при сравнении с контрольной группой; 3) *** $p < 0,001$ – различия статистически значимые при сравнении с контрольной группой

У пациентов с МС выявлено статистически значимое повышение концентрации аспартата, глутамата, α-аминоадипиновой кислоты, α-аминомасляной кислоты, γ-аминомасляной кислоты, β-аминомасляной кислоты,

этанолamina, лизина по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе ($p < 0,05$). У женщин основной группы I обнаружено снижение уровней аспарагина, серина, глутамина, глицина, фосфоэтанолamina, цитруллина, таурина, триптофана по сравнению с аналогичными показателями у обследуемых в контрольной группе ($p < 0,05$).

Не выявлено достоверных различий в концентрации цистеина, гомоцистеина, цистеинглицина, цистеиновой кислоты, фосфосерина, цистеинсульфиновой кислоты, гистидина, 3-метилгистидина, треонина, 1-метилгистидина, аргинина, β -аланина, аланина, тирозина, этанолamina, метионина, валина, фенилаланина, изолейцина, орнитина ($p > 0,05$).

С целью определения патогенетических механизмов изменения метаболизма в условиях МС нами был проведен корреляционный анализ между следующими показателями – ИМТ, ОТ, отношением ОТ/ОБ, и аминокислотами, их производными и метаболитами (таблица 3.3).

Таблица 3.3. – Корреляционные связи между уровнями отдельных аминокислот, их метаболитов и производных и антропометрическими параметрами – ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ (представлены только достоверные данные)

Исследуемая пара	Коэффициент корреляции (R)	p
Аспартат (Asp) – ИМТ	0,41	$p < 0,001$
Аспартат (Asp) – ОТ	0,44	$p < 0,001$
Аспартат (Asp) – ОТ/ОБ	0,27	$p < 0,01$
Глутамат (Glu) – ИМТ	0,29	$p < 0,01$
Глутамат (Glu) – ОТ	0,3	$p < 0,01$
Глутамат (Glu) – ОТ/ОБ	0,26	$p < 0,01$
Серин (Ser) – ИМТ	-0,32	$p < 0,001$
Серин (Ser) – ОТ	-0,31	$p < 0,01$
Серин (Ser) – ОТ/ОБ	-0,24	$p < 0,05$
α -аминоадипиновая кислота (α ААА) – ИМТ	0,39	$p < 0,001$

α -аминоадипиновая кислота (α ААА) – ОТ	0,37	p<0,001
α -аминоадипиновая кислота (α ААА) – ОТ/ОБ	0,25	p<0,05
Глутамин (Gln) – ИМТ	-0,41	p<0,001
Глутамин (Gln) – ОТ	-0,45	p<0,001
Глутамин (Gln) – ОТ/ОБ	-0,38	p<0,001
Гистидин (His) – ОТ	-0,21	p<0,05
Глицин (Gly) – ИМТ	-0,32	p<0,01
Глицин (Gly) – ОТ	-0,34	p<0,001
Глицин (Gly) – ОТ/ОБ	-0,24	p<0,05
Фосфоэтаноламин (PEA) – ИМТ	-0,29	p<0,01
Фосфоэтаноламин (PEA) – ОТ	-0,33	p<0,001
Фосфоэтаноламин (PEA) – ОТ/ОБ	-0,35	p<0,001
Цитруллин (Ctr) – ИМТ	-0,28	p<0,01
Цитруллин (Ctr) – ОТ	-0,30	p<0,01
Цитруллин (Ctr) – ОТ/ОБ	-0,20	p<0,05
Таурин (Tau) – ИМТ	-0,26	p<0,01
Таурин (Tau) – ОТ	-0,30	p<0,01
Таурин (Tau) – ОТ/ОБ	-0,32	p<0,001
α -аминомасляная кислота (α АВА) – ИМТ	0,24	p<0,05
α -аминомасляная кислота (α АВА) – ОТ/ОБ	0,22	p<0,05
γ -аминомасляная кислота (ГАВА) – ИМТ	0,26	p<0,01
γ -аминомасляная кислота (ГАВА) – ОТ	0,3	p<0,01
γ -аминомасляная кислота (ГАВА) – ОТ/ОБ	0,21	p<0,05
Этаноламин (EA) – ИМТ	0,34	p<0,001
Этаноламин (EA) – ОТ	0,31	p<0,001
Триптофан (Trp) – ИМТ	-0,25	p<0,05
Триптофан (Trp) – ОТ	-0,30	p<0,01
Лизин (Lys) – ИМТ	0,22	p<0,05
Лизин (Lys) – ОТ/ОБ	0,22	p<0,05

Выявлены достоверные положительные корреляционные связи между следующими показателями: ИМТ – аспаратом, ИМТ – α -аминоадипиновой кислотой, ИМТ – глутаматом, ИМТ – α -аминомасляной кислотой, ИМТ – γ -аминомасляной кислотой, ИМТ – лизином, ИМТ – этаноламином, ОТ – аспаратом, ОТ – глутаматом, ОТ – α -аминоадипиновой кислотой, ОТ – γ -аминомасляной кислотой, ОТ – этаноламином, ОТ/ОБ – аспаратом, ОТ/ОБ – глутаматом, ОТ/ОБ – α -аминоадипиновой кислотой, ОТ/ОБ – α -аминомасляной кислотой, ОТ/ОБ – γ -аминомасляной кислотой, ОТ/ОБ – лизином.

Определены достоверные отрицательные корреляционные связи между следующими параметрами: ИМТ – серином, ИМТ – глутамином, ИМТ – глицином, ИМТ – фосфоэтанололамином, ИМТ – цитруллином, ИМТ – таурином, ИМТ – триптофаном, ОТ – серином, ОТ – глутамином, ОТ – глицином, ОТ – фосфоэтанололамином, ОТ – цитруллином, ОТ – таурином, ОТ – триптофаном, ОТ – гистидином, ОТ/ОБ – глутамином, ОТ/ОБ – фосфоэтанололамином, ОТ/ОБ – таурином, ОТ/ОБ – серином, ОТ/ОБ – глицином, ОТ/ОБ – цитруллином.

В наших исследованиях у женщин с МС, страдающих нарушением репродуктивной функции, не выявлено достоверных различий в уровне гомоцистеина по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе, не определена корреляционная связь между уровнем гомоцистеина и показателями, характеризующими абдоминальное ожирение.

У пациентов с МС, страдающих нарушением репродуктивной функции, по сравнению с женщинами в контрольной группе установлено повышение уровня аспартата на 25,32%, глутамата – на 16,44%, γ -аминомасляной кислоты – на 36,29% – аминокислот с нейропротекторным действием. Возможно, этот факт может быть одним из патогенетических механизмов развития нарушений в психической сфере у данных пациентов. Интересна и выявленная положительная корреляционная связь между данными параметрами и ожирением, что подтверждает участие центральной нервной системы в патогенезе МС.

Повышение концентрации лизина на 26,17% в условиях МС свидетельствует о существовании дополнительного фактора,

приводящего к гиперинсулинемии, так как данная аминокислота потенцирует стимулирующее влияние глюкозы на секрецию инсулина. Этим объясняется и увеличение концентрации α -аминоадипиновой кислоты на 21,99%, так как она является продуктом распада лизина. Имеется положительная корреляционная связь лизина с ИМТ, отношением ОТ/ОБ, что, вероятно, подтверждает роль данной аминокислоты в патогенезе МС.

У пациентов с МС уровень таурина снижен на 25,32% по сравнению с таковым показателем у женщин в контрольной группе. Таурин обладает мембраностабилизирующим, гепатопротекторным и антиатерогенным действием, способствует улучшению энергетического обмена в организме, снижению содержания сахара и холестерина в крови, стимулирует регенерационные процессы, обеспечивает антиоксидантную защиту клеток тканей организма, участвует в абсорбции жирорастворимых витаминов, в обмене натрия, калия, кальция и магния. Имеются данные, подтверждающие способность таурина стимулировать синтез NO, улучшать состояние эндотелия сосудов. Выявлено наличие достоверной отрицательной корреляционной связи данной аминокислоты с параметрами, характеризующими абдоминальное ожирение – ИМТ, ОТ, отношение ОТ/ОБ.

Установлено, что у пациентов с МС по сравнению с женщинами в контрольной группе на 9,72% снижено медианное значение триптофана. Учитывая важную роль триптофана в организме, возможно, с его недостаточностью можно связать развитие психоэмоциональных проявлений у пациентов с МС. Определен отрицательный корреляционный индекс между данной аминокислотой и параметрами, характеризующими ожирение. Этот факт кажется нам достаточно важным в плане патогенеза депрессивных расстройств у пациентов с МС.

Медианное значение глутамина у пациентов с МС снижено на 48,68% по сравнению с таковым в группе контроля. Данная аминокислота занимает центральное место в азотистом обмене, играет ведущую роль как специфический пластический материал, участвующий в синтезе белков, и важнейший энергетический субстрат для большинства быстроделющихся клеток, включая

клетки эпителия желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, легочных альвеол и лейкоциты.

Медиана уровня аспарагина у женщин с МС на 13,42% ниже по сравнению с аналогичным показателем у женщин в контрольной группе. Дефицит аспарагина при синдроме инсулинорезистентности может быть причиной высокой частоты воспалительных заболеваний при МС, так как эта аминокислота участвует в процессах иммунной защиты.

У пациентов с МС по сравнению с женщинами в контрольной группе отмечено снижение (на 21,98%) уровня серина, отвечающего за нейропластичность, являющегося субстратом транссульфурирования гомоцистеина. Отмечена достоверная отрицательная корреляционная связь серина с антропометрическими параметрами.

У женщин с МС уровень глицина снижен на 30,83% по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы. Глицин является центральным нейромедиатором тормозного типа действия, улучшает метаболические процессы в тканях мозга, оказывает седативное и антидепрессивное действие. Кроме того, являясь составной частью глутатиона, глицин обладает антиоксидантными свойствами. Характерным является снижение уровня цитруллина на 17,24% у пациентов с МС. А между тем цитруллин улучшает энергетические процессы в мышцах, обладает иммуностимулирующим действием, в процессах обмена веществ превращается в L-аргинин, обезвреживает аммиак, повреждающий клетки печени.

У женщин с МС установлено повышение уровня этаноламина (на 13,17%) и снижение уровня фосфоэтанолamina (на 43,03%). Этанолaмин фосфорилируется в фосфоэтанолaмин и участвует в синтезе фосфолипидов, играющих важную роль в структуре клеточных мембран, активации мембранных и лизосомальных ферментов, в проведении нервных импульсов, свертывании крови, иммунологических реакциях, процессах клеточной пролиферации и регенерации тканей. Выявленная достоверная отрицательная корреляционная связь фосфоэтанолamina с антропометрическими параметрами подтверждает нарушение биосинтеза фосфолипидов в условиях МС.

С целью более глубокого изучения процессов ПОЛ и АОЗ в условиях МС и выявления связей с показателями аминокислотного обмена нами был проведен корреляционный анализ между параметрами ПОЛ-АОЗ и аминокислотами, их производными и метаболитами (таблица 3.4).

Таблица 3.4. – Корреляционные связи между уровнями отдельных аминокислот, их метаболитов и производных и параметрами ПОЛ и АОЗ (представлены только достоверные данные)

Исследуемая пара	Коэффициент корреляции (R)	p
Цистеин (Cys) – ДК	0,29	<0,01
Цистеин (Cys) – МДА	0,20	<0,05
Цистеинглицин (CysGly) – каталаза	-0,22	<0,05
Глутатион (GSH) – церулоплазмин	0,23	<0,05
Аспартат (Asp) – ДК	0,30	<0,01
Аспартат (Asp) – МДА	0,20	<0,05
Аспартат (Asp) – каталаза	-0,37	<0,001
Глутамат (Glu) – ДК	0,35	<0,001
Глутамат (Glu) – МДА	0,23	<0,05
Глутамат (Glu) – каталаза	-0,26	<0,01
Глутамат (Glu) – церулоплазмин	-0,22	<0,05
α -аминоадипиновая кислота (α ААА) – каталаза	-0,28	<0,01
Гистидин (His) – ДК	0,20	<0,05
1-метилгистидин (1MHis) – ДК	0,28	<0,01
1-метилгистидин (1MHis) – каталаза	-0,20	<0,05
Фосфоэтаноламин (PEA) – каталаза	0,20	<0,05
Фосфоэтаноламин (PEA) – церулоплазмин	0,23	<0,05
β -аланин (β Ala) – ДК	0,27	<0,01
Таурин (Tau) – каталаза	0,24	<0,05
α -аминомасляная кислота (α АВА) – ДК	0,32	<0,01

γ-аминомасляная кислота (GABA) – каталаза	-0,30	<0,01
Тирозин (Tyr) – ДК	0,20	<0,05
Фенилаланин (Phe) – ДК	0,29	<0,01
Лейцин (Leu) – ДК	0,23	<0,05
Орнитин (Orn) – ДК	0,22	<0,05
Орнитин (Orn) – МДА	0,20	<0,05
Лизин (Lys) – ДК	0,23	<0,05

Выявлены достоверные положительные корреляционные связи между следующими показателями: ДК – цистеином, ДК – аспаратом, ДК – глутаматом, ДК – гистидином, ДК – 1-метилгистидином, ДК – β-аланином, ДК – α-аминомасляной кислотой, ДК – тирозином, ДК – фенилаланином, ДК – лейцином, ДК – орнитином, ДК – лизином, МДА – цистиеном, МДА – аспаратом, МДА – глутаматом, МДА – орнитином, каталазой – фосфоэтанололамином, каталазой – таурином, церулоплазмином – глутатионом, церулоплазмином – фосфоэтанололамином.

Достоверные отрицательные корреляционные связи выявлены между следующими параметрами: каталазой – цистеинглицином, каталазой – аспаратом, каталазой – глутаматом, каталазой – α-амино-адипиновой кислотой, каталазой – 1-метилгистидином, каталазой – γ-аминомасляной кислотой, церулоплазмином – глутаматом.

Полученные результаты легли в основу патогенетически обоснованного метода коррекции проявлений МС и его осложнений у женщин на этапе планирования беременности.

ГЛАВА 4

ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, СТРАДАЮЩИХ НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

В литературе отмечается, что классическими, основными предпосылками развития МС являются несбалансированное избыточное питание, гиподинамия, генетические факторы. Однако столь активное изучение собственно соматической составляющей и факторов, ассоциированных с образом жизни, в большинстве случаев протекает без учета составляющей психосоматики, что резко снижает эффективность превентивных мероприятий [27, 74, 137]. МС представляет собой яркий пример психосоматического заболевания, при котором трудно разделить биологические, поведенческие, психологические и средовые влияния на его возникновение и течение [150, 192]. Не вызывает сомнения тот факт, что в формировании МС существенную роль играет нарушение мотивационной системы, острый и хронический эмоциональный стресс [143, 184, 185, 313, 314].

Несмотря на значительное количество работ в этой области, существует необходимость в дальнейших исследованиях. Распространённость типов ПП у женщин с МС, страдающих нарушением репродуктивной функции, изучена недостаточно. В литературе ограничены сведения о частоте депрессии, субдепрессивных состояний у данного контингента женщин. Коррекция расстройств ПП и психоэмоционального статуса может существенно повысить эффективность терапии заболеваний репродуктивной системы на фоне МС.

4.1 Особенности пищевого поведения женщин с метаболическим синдромом, страдающих нарушением репродуктивной функции

Нами произведена оценка пищевого поведения с использованием опросника DEBQ у 87 женщин с нарушением

репродуктивной функции, страдающих МС, и у 29 женщин контрольной группы [41, 43, 46, 47].

Анализ данных анкетирования показал (рисунок 4.1), что у пациентов с МС высока частота нарушений ПП.

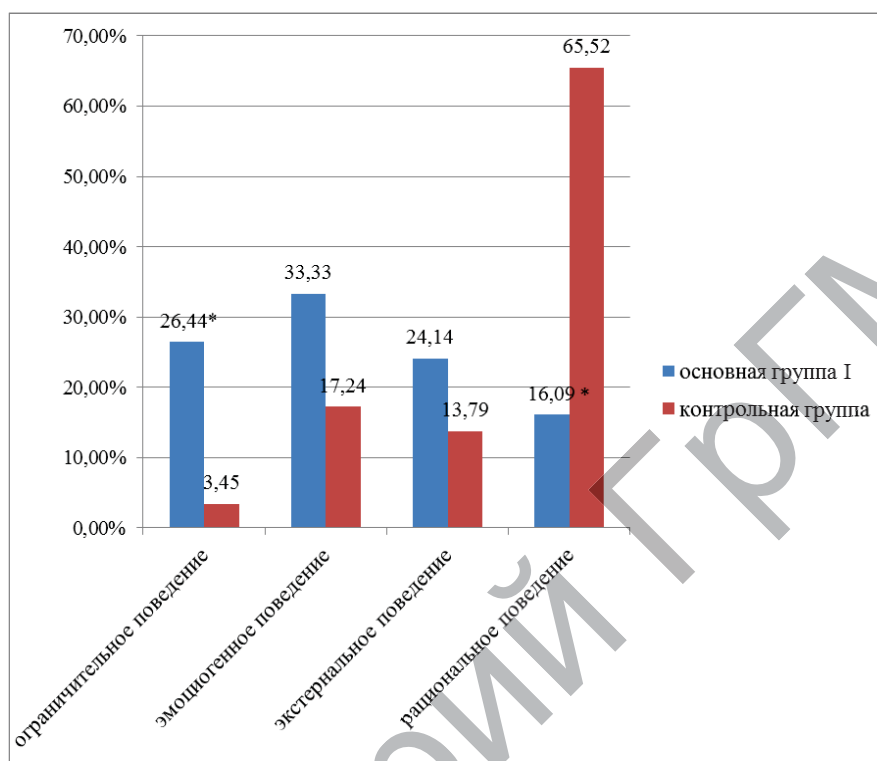


Рисунок 4.1. – Особенности пищевого поведения обследованных пациентов

Нарушения ПП выявлены у 73 (83,91%; ДИ 74,79-90,17) пациентов с МС и у 10 (34,48%; ДИ 19,94-52,65) женщин из контрольной группы ($p < 0,05$). Ограничительный тип пищевого поведения выявлен у 23 (26,44%; ДИ 18,31-36,56) пациентов с МС и у 1 (3,45%; ДИ 0,61-17,18) женщины из контрольной группы ($p < 0,05$). Для ограничительного ПП характерны прежде всего хаотичные, непоследовательные эпизоды ограничения приема пищи, которые постоянно нарушаются пациентом, что ведет к декомпенсации в психической и вегетативной сферах. Эмоциогенное ПП определено у 29 (33,33%; ДИ 24,32-43,75) женщин основной группы, и у 5 (17,24%; ДИ 7,6-34,55) – контрольной ($p > 0,05$). Эмоциогенное ПП характеризуется приемом пищи на фоне эмоционального дискомфорта. Экстернальный тип ПП встречался у 21 (24,14%; ДИ 16,37-34,1) пациента основной группы I и у 4 (13,79%; ДИ 5,5-30,56) –

контрольной ($p>0,05$). При экстернальном ПП прием пищи провоцируется внешними раздражителями – внешний вид, запах пищи, реклама продуктов, вид принимающих пищу людей.

Рациональное ПП выявлено у 14 (16,09%: ДИ 9,83-25,21) пациентов с МС и у 19 (65,52%; ДИ 47,35-80,06) женщин в контрольной группе ($p<0,05$).

Таким образом, у пациентов с МС, страдающих нарушением репродуктивной функции, в 2,4 раза чаще встречается патологическое пищевое поведение по сравнению с женщинами контрольной группы ($p<0,05$).

4.2 Особенности психоэмоционального статуса женщин с метаболическим синдромом, страдающих нарушением репродуктивной функции

Нами произведена оценка психоэмоционального статуса с использованием опросника Спилберга-Ханина и опросника Зунга у 87 женщин с МС, страдающих нарушением репродуктивной функции, и у 29 женщин из контрольной группы.

Обследование женщин по шкале депрессии Зунга показало высокую частоту депрессии в основной группе I (рисунок 4.2).

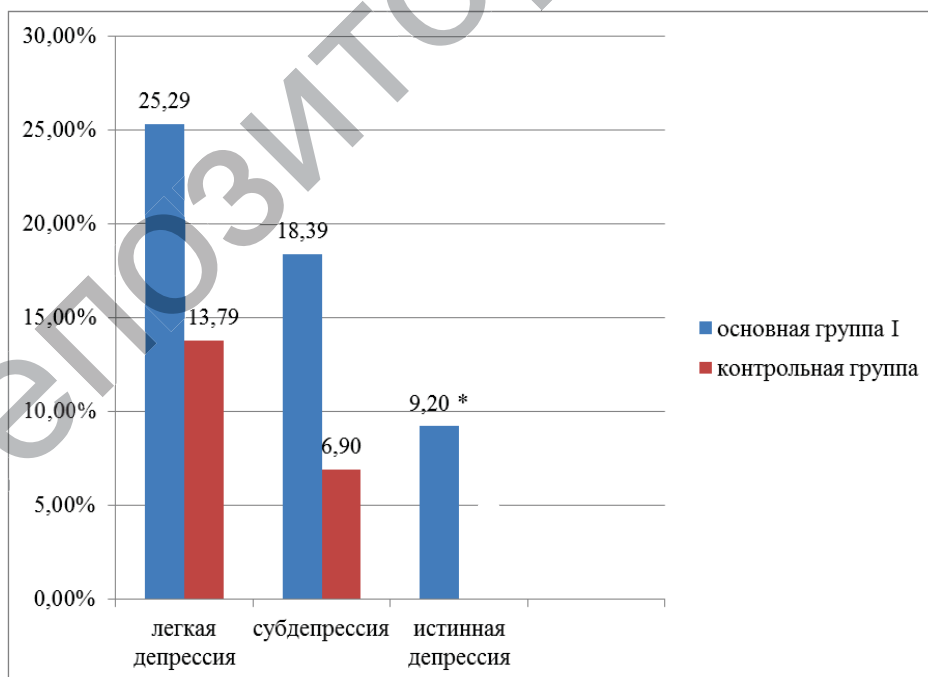


Рисунок 4.2. – Результаты анкетирования обследованных пациентов по шкале депрессии Зунга

У 46 (52,87%; ДИ 42,48-63,01) женщин с МС выявлена разная степень выраженности депрессивных расстройств, в контрольной группе лишь у 6 женщин (20,69%; ДИ 9,85-38,39), ($p < 0,05$). У 22 (25,29%; ДИ 17,34-35,33) женщин с МС основной группы I выявлена легкая депрессия ситуативного или невротического генеза, данное состояние диагностировано у 4 (13,79%; ДИ 5,5-30,56) женщин контрольной группы ($p > 0,05$). Субдепрессивное состояние диагностировано у 16 (18,39%; ДИ 11,65-27,8) женщин в основной группе I и у 2 (6,9%; ДИ 1,91-21,97) – в контрольной ($p > 0,05$). Истинное депрессивное состояние диагностировано у 8 (9,2%; ДИ 4,74-17,11) женщин, страдающих МС, в контрольной группе данного состояния не выявлено ($p > 0,05$).

При анализе результатов анкетирования по шкале Спилберга-Ханина установлена повышенная личностная и ситуативная тревожность женщин с МС по сравнению с женщинами в контрольной группе (рисунок 4.3, рисунок 4.4).

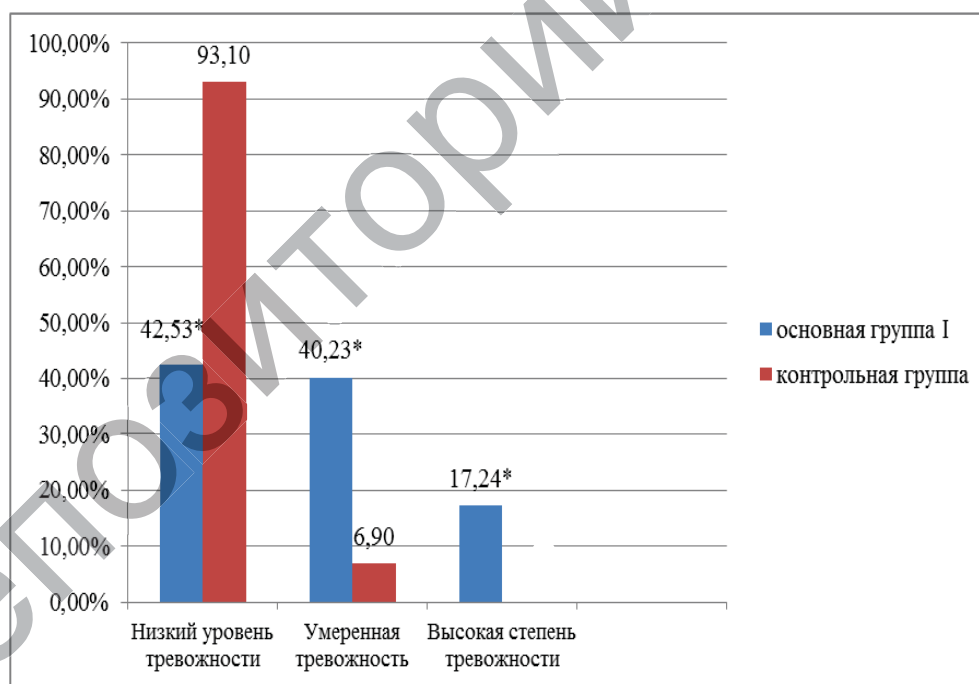


Рисунок 4.3. – Результаты анкетирования обследованных пациентов по шкале Спилберга-Ханина (личностная тревожность)

У 50 (57,47%; ДИ 46,98-67,33) женщин с МС выявлен повышенный уровень личностной тревожности, в контрольной группе – у 2 (6,9%; ДИ 1,91-21,97) ($p < 0,05$). Высокая степень личностной тревожности определена у 15 (17,24%; ДИ 10,74-26,52) пациентов основной группы I, в контрольной группе данное состояние не диагностировано ($p > 0,05$). Умеренная личностная тревожность выявлена у 35 (40,23%; ДИ 30,55-50,74) женщин, страдающих МС, и у 2 женщин в контрольной группе (6,9%; ДИ 1,91-21,97) ($p < 0,05$).

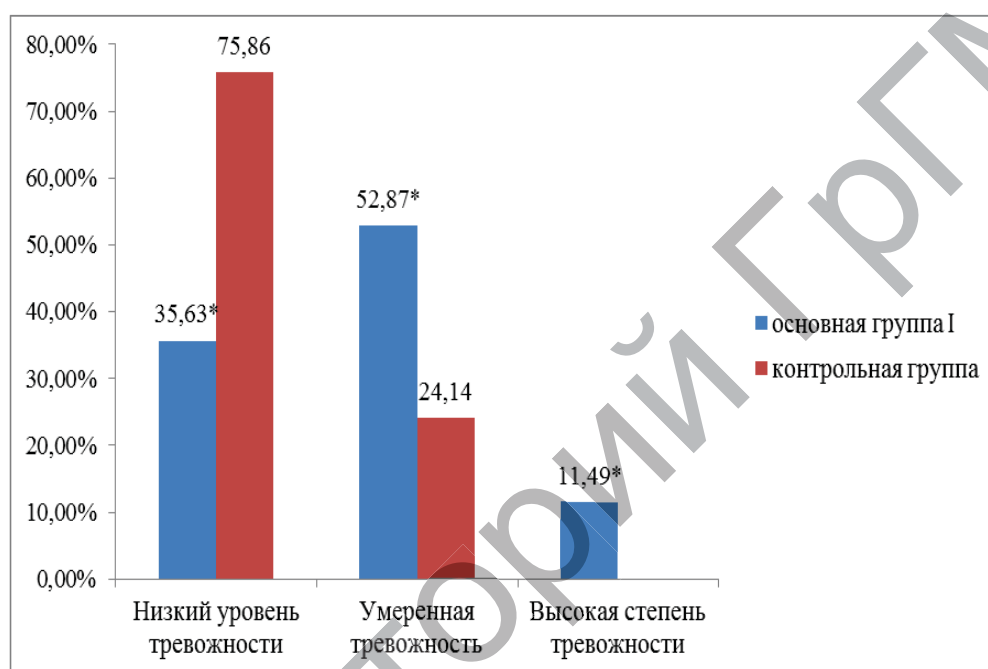


Рисунок 4.4. – Результаты анкетирования обследованных пациентов по шкале Спилберга-Ханина (ситуативная тревожность)

При анализе результатов анкетирования по шкале Спилберга-Ханина у 56 (64,37%; ДИ 53,9-73,63) женщин с МС определена повышенная ситуативная тревожность, в контрольной группе – лишь у 7 (24,14%; ДИ 12,22-42,11) ($p < 0,05$). Высокая степень ситуативной тревожности установлена у 10 (11,49%; ДИ 6,36-19,88) пациентов основной группы I, в контрольной группе данного состояния не диагностировано ($p > 0,05$). Умеренная ситуативная тревожность выявлена у 46 (52,87%; ДИ 42,48-63,01) женщин с МС и у 7 (24,14%; ДИ 12,22-42,11) женщин в контрольной группе ($p < 0,05$).

Таким образом, по результатам проведенного исследования нами доказано, что у пациентов с МС, страдающих нарушением

репродуктивной функции, в 2,4 раза чаще встречается патологическое ПП по сравнению с женщинами в контрольной группе ($p < 0,05$). Женщины с МС и нарушением репродуктивной функции в 2,6 раза чаще страдают депрессивными расстройствами по сравнению с пациентами в контрольной группе ($p < 0,05$). Пациенты с МС, страдающие нарушением репродуктивной функции, в 8,3 раза чаще имеют повышенный уровень личностной тревожности и в 2,7 раза чаще – ситуативной тревожности по сравнению с женщинами в контрольной группе ($p < 0,05$). Выявленные нарушения обуславливают необходимость проведения тестового анализа ПП и психоэмоционального статуса у женщин с МС на этапе планирования беременности с целью назначения своевременной психотерапевтической коррекции.

ГЛАВА 5

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Прогрессирующее ухудшение репродуктивного здоровья и демографической ситуации в стране побуждает признать проблему фертильности одной из приоритетных задач, стоящих перед здравоохранением и требующих решения [64, 72, 102, 132, 155, 160, 209, 364].

У женщин репродуктивного возраста МС является частой причиной ановуляторного бесплодия, ранних потерь беременности. Роль ожирения и ИР в генезе эндокринного бесплодия была доказана в ряде исследований [52, 133, 146, 170, 172, 198, 286, 290]. Однако известны многие примеры, когда пациенты с МС не имели проблем с зачатием. Сложным и спорным остается вопрос по определению ранних диагностических и прогностических критериев нарушения фертильности у женщин с МС.

Современный научный поиск характеризуется многовекторностью и междисциплинарным подходом. Технический прогресс начала XXI века выявил тенденцию в биологической науке: интеллектуальную компьютерную обработку накопившихся показателей с последующим математическим моделированием результатов с целью получения максимально доказательных выводов. В медико-биологических исследованиях таким новым направлением научного поиска стала метаболомика – наука, изучающая конечные и промежуточные продукты обмена веществ в биологической системе. Актуальным является изучение метаболического профиля, метаболитов, отражающих специфические процессы в организме [240, 300, 302, 307].

Представляется целесообразным провести сравнительный анализ антропометрических параметров, метаболического статуса женщин с МС, страдающих нарушением фертильности, и женщин с МС и нормальным менструальным циклом, реализованной репродуктивной функцией, с целью создания формул, прогнозирующих развитие эндокринного бесплодия.

5.1 Сравнительная характеристика антропометрических параметров, показателей углеводного, липидного, аминокислотного обмена, уровня сывороточного магния у женщин с метаболическим синдромом и разным репродуктивным статусом

Для достижения поставленной цели в основной группе I пациентов с МС выделены 2 подгруппы: I-A подгруппа – 45 пациентов с МС, имеющих нарушения фертильности (эндокринное бесплодие) и/или нарушения менструального цикла (вторичная аменорея, олигоменорея); I-B подгруппу составили 30 женщин репродуктивного возраста с МС с реализованной репродуктивной функцией, нормальным менструальным циклом [33, 36, 37, 44].

Эндокринным бесплодием страдали 29 (64,45%) женщин I-A подгруппы, у 6 (13,33%) пациентов выявлена вторичная аменорея, у 10 (22,22%) олигоменорея.

Не включены 12 пациентов из основной группы I с невынашиванием беременности в анамнезе.

Результаты сравнительного анализа антропометрических параметров отражены в таблице 5.1.

Таблица 5.1. – Антропометрические параметры сравниваемых групп (Me (25;75%))

Показатель	I-A подгруппа, n=45	I-B подгруппа, n=30	Контрольная группа, n=29
Рост, см	164,4 (162,3-170,1)	167,3 (164,2-172,3)	167,0 (162,0-170,0)
Вес, кг	82,4 (75,9-96,3)*#	95,15 (88,4-101,2) #	56,0 (52,0-60,0)
ИМТ, кг/м ²	31,13 (27,95-35,2)* #	33,37 (31,99-35,34) #	20,2 (19,47-22,31)
ОТ, см	92 (88-96)* #	96 (92-102) #	65 (63-68)
ОТ/ОБ	0,88 (0,83-0,90) #	0,87 (0,85-0,90) #	0,69 (0,66-0,72)

Примечание –

1) * $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями I-A и I-B подгрупп;

2) # $p < 0,05$ – достоверность различий с контрольной группой

В результате анализа полученных данных очевидно, что антропометрические параметры не являются ведущими в

прогнозировании эндокринного бесплодия у женщин с МС. Нами установлено, что у пациентов, не страдающих нарушением фертильности, достоверно выше вес, ИМТ, ОТ по сравнению с аналогичными показателями в I-A подгруппе ($p < 0,05$).

Исследуемые параметры углеводного обмена отражены в таблице 5.2. Между подгруппами I-A и I-B не выявлено статистически значимых различий по уровням глюкозы, инсулина, индекса НОМА-IR, индекса Саго ($p > 0,05$).

Таблица 5.2. – Параметры углеводного обмена сравниваемых групп (Me (25;75%))

Показатель	I-A подгруппа, n=45	I-B подгруппа, n=30	Контрольная группа, n=29
Глюкоза, ммоль/л	5,80 (5,70-5,90)#	5,90 (5,80-6,10) #	4,30 (4,10-4,70)
Инсулин, мкЕД/мл	9,30 (8,70-18,90)#	9,30 (8,70-18,90)#	7,02 (6,38-7,91)
Индекс НОМА-IR, ммоль/л×мкЕд/мл	2,47 (2,02-4,90)#	2,47 (2,02-4,86)#	1,38 (1,24-1,25)
Индекс Саго, ммоль/л/мкЕд/мл	0,58 (0,31-0,70)#	0,58 (0,31-0,69)#	0,616 (0,514-0,761)

Примечание – # $p < 0,05$ – достоверность различий с контрольной группой

При исследовании липидного спектра выявлено достоверное повышение уровней ТГ, ХС и ХС ЛПНП, КА в I-B подгруппе по сравнению с I-A ($p < 0,05$), что, очевидно, связано с более выраженными признаками абдоминального ожирения пациентов данной категории (таблица 5.3).

Анализ пула свободных АК и их производных показал, что в плазме крови у женщин с МС и нарушением фертильности статистически достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в подгруппе I-B, уровни цистеина, глутамата, аспарагина, серина, глутамина, гистидина, 3-метилгистидина, глицина, цитруллина, аргинина, аланина, β -аланина, таурина, α -аминомасляной кислоты, тирозина, валина, метионина, триптофана, фенилаланина, изолейцина, лейцина, орнитина (таблица 5.4).

Таблица 5.3. – Параметры липидного обмена сравниваемых групп (Ме (25;75%))

Показатель	I-A подгруппа n=45	I-B подгруппа n=30	Контрольная группа n=29
ТГ (ммоль/л)	1,88 (1,77-2,30)*#	2,27 (1,91-2,53)#	0,95 (0,81-1,24)
Общий холестерин (ммоль/л)	5,10 (4,40-5,70)*	5,90 (5,60-6,30)#	4,60 (4,50-5,10)
ЛПВП (ммоль/л)	1,27 (1,22-1,51)#	1,27 (1,15-1,47)#	1,64 (1,45-1,74)
ЛПНП (ммоль/л)	1,81 (1,56-2,02)*	2,27 (2,16-2,62)#	1,53 (1,46-2,11)
КА	2,86 (2,2-3,42)*#	3,35 (2,63-4,2)#	2,13 (1,63-2,31)

1 – * $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями I-A и I-B подгрупп;

2 – $p < 0,05$ – достоверность различий с контрольной группой

Таблица 5.4. – Аминокислоты и их производные в плазме крови у женщин в сравниваемых группах, нмоль/мл (Ме (25;75%))

Показатель	I-A подгруппа, n=45	I-B подгруппа, n=30	Контрольная группа, n=29
Цистеин (Cys)	417,12 (351,91-452,07)*#	295,46 (242,23-340,23)#	336,99 (293,11-414,14)
Гомоцистеин (Hcy)	8,66 (7,24-11,71)	8,26 (5,95-10,08)	9,35 (7,12-10,77)
Цистеинглицин (CysGly)	22,87 (20,22-25,98)	22,12 (19,8-24,25)	22,79 (18,8-25,91)
Глутатион (GSH)	5,38 (4,05-6,99)	5,35 (4,31-6,83)	5,99 (4,21-7,49)
Цистеиновая кислота (CA)	0,32 (0,195-0,66)	0,36 (0,24-0,75)	0,49 (0,2-0,67)
Фосфосерин (PSer)	0,32 (0,24-0,49)	0,29 (0,22-0,55)	0,30 (0,25-0,38)
Цистеинсульфиновая кислота (CSA)	0,38 (0,22-0,997)	0,59 (0,34-1,03)	0,36 (0,28-0,61)
Аспаргат (Asp)	27,61 (23,03-47,66)#	31,66 (28,42-43,95)#	22,53 (18,22-28,39)
Глутамат (Glu)	209,96 (166,03-264,02)*#	182,64 (160,86-211,28)#	163,43 (145,37-186,95)
Аспарагин (Asn)	35,97 (31,05-41,10)*	32,48 (26,98-35,58)#	39,26 (33,86-43,19)

Показатель	I-A подгруппа, n=45	I-B подгруппа, n=30	Контрольная группа, n=29
Серин (Ser)	96,62 (79,45-116,15)*	71,26 (66,75-90,34)#	105,73 (96,57-122,58)
α -аминоадипиновая кислота (α ААА)	1,93 (1,48-2,83)#	1,89 (1,73-2,16)#	1,49 (1,16-2,02)
Глутамин (Gln)	208,26 (160,04-335,45)*#	146,8 (112,63-190,15)#	366,6 (319,91-416,07)
Гистидин (His)	67,96 (60,75-74,46)*	51,72 (44,99-62,27)#	68,1 (60,41-75,1)
1-метилгистидин (1MHis)	4,13 (3,40-5,27)	3,79 (2,89-4,56)	3,88 (3,56-4,63)
3-метилгистидин (3MHis)	2,99 (2,32-6,09)*	1,80 (1,47-3,34)#	2,29 (1,9-3,7)
Глицин (Gly)	116,34 (83,71-146,87)*#	79,57 (65,02-97,55)#	141,02 (117,16-150,22)
Фосфоэтаноламин (PEA)	8,73 (6,37-12,597)#	6,96 (5,70-9,56)#	13,34 (10,81-15,32)
Треонин (Thr)	125,45 (107,42-143,68)	140,71 (111,28-169,32)	132,39 (104,78-158,34)
Цитруллин (Ctr)	19,81 (17,37-25,48)*	15,3 (10,78-17,0)#	21,52 (17,32-27,4)
Аргинин (Arg)	49,93 (42,48-62,31)*	43,95 (36,75-51,83)#	53,08 (41,36-64,57)
β -аланин (β Ala)	3,26 (2,58-4,22)*	1,99 (1,21-2,54)#	3,02 (2,27-4,04)
Аланин (Ala)	314,65 (247,32-412,99)*	260,39 (216,22-332,33)	299,53 (246,83-369,62)
Таурин (Tau)	133,49 (105,01-160,22)*	88,57 (73,28-101,5)#	148,23(123,59-173,53)
α -аминомасляная кислота (α АВА)	17,79 (13,27-27,08)*#	14,75 (10,94-18,16)	12,62 (10,57-16,18)
β -аминомасляная кислота (β АВА)	4,84 (3,21-10,68)#	4,80 (2,48-12,69)#	1,97 (1,61-5,05)
γ -аминомасляная кислота (ГАВА)	1,24 (0,47-2,09)	1,24 (0,77-2,28)#	0,79 (0,37-1,43)
Тирозин (Tyr)	58,41 (47,57-69,66)*	40,0 (33,12-46,1)#	49,65 (41,15-63,11)
Этаноламин (EA)	8,28 (6,63-9,65)#	7,48 (6,29-9,16)	6,66 (5,86-7,75)
Валин (Val)	268,70 (212,60-297,36)*#	177,93 (156,59-209,66)#	211,66 (191,69-249,18)
Метионин (Met)	20,58 (16,98-24,14)*	16,25 (13,78-17,96)#	19,96 (17,23-23,29)

Показатель	I-A подгруппа, n=45	I-B подгруппа, n=30	Контрольная группа, n=29
Триптофан (Trp)	49,71 (40,67-55,58)*	31,52 (28,23-41,0)#	47,75 (42,99-54,39)
Фенилаланин (Phe)	58,11 (47,08-64,33)*	45,42 (40,18-53,37)#	51,71 (45,3-56,98)
Изолейцин (Ile)	69,69 (61,55-83,16)*	51,36 (44,45-63,94)#	61,73 (54,73-72,2)
Лейцин (Leu)	122,31 (101,75-141,67)*#	90,21 (77,64-102,62)#	98,67 (88,91-122,26)
Орнитин (Orn)	66,47 (50,81-97,81)*#	30,72 (20,56-45,72)#	53,83 (48,26-67,85)
Лизин (Lys)	183,01 (142,37-229,99)#	164,47 (133,95-207,91)	145,59 (121,21-171,29)

Примечания – 1 – * $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями в I-A и I-B подгруппах;

2 – # $p < 0,05$ – достоверность различий с контрольной группой

Проведен сравнительный анализ показателей аминокислотного обмена в подгруппах I-A и I-B и в контрольной группе. Выявлено достоверное повышение концентрации цистеина, аспартата, глутамата, α -аминоадипиновой кислоты, α -аминомасляной кислоты, β -аминомасляной кислоты, этаноламина, валина, лейцина, орнитина, лизина у пациентов I-A подгруппы по сравнению с аналогичными показателями у женщин в контрольной группе. Определено статистически значимое снижение уровня глицина и фосфоэтанолламина в I-A подгруппе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). При анализе пула аминокислот и их производных у женщин в I-B подгруппе и контрольной группе выявлено достоверное увеличение концентрации аспартата, глутамата, α -аминоадипиновой кислоты, β -аминомасляной кислоты, γ -аминомасляной кислоты, снижение концентрации цистеина, аспарагина, серина, глутамина, гистидина, 3-метилгистидина, глицина, фосфоэтанолламина, цитруллина, аргинина, β -аланина, таурина, тирозина, валина, метионина, триптофана, фенилаланина, изолейцина, лейтина, орнитина ($p < 0,05$).

При исследовании содержания магния в сыворотке крови не выявлено достоверных различий между сравниваемыми подгруппами: у пациентов I-A подгруппы концентрация магния

составила 0,86 (0,79-0,93) ммоль/л, у женщин I-B подгруппы – 0,86 (0,815-0,91) ммоль/л ($p>0,05$), в контрольной группе – 0,88 ммоль/л (0,82-0,91) ($p>0,05$).

Таким образом, в результате проведенного анализа нами доказано отсутствие специфичности показателей углеводного обмена, уровня сывороточного магния в диагностике нарушений репродуктивной функции у женщин с МС. Наиболее значимые различия между подгруппами выявлены в аминокислотном и липидном обмене.

5.2 Прогнозирование эндокринного бесплодия у женщин с МС

Для создания формулы, прогнозирующей эндокринное бесплодие у женщин с МС, с помощью прикладных программ Statistica 10.0 проведен линейный дискриминантный, канонический анализ с прямой пошаговой процедурой включения показателей липидного и аминокислотного обмена. При проведении дискриминантного анализа были исключены: ЛПВП, КА, цистеиновая кислота, фосфосерин, цистенсульфиновая кислота, глутатион, фосфоэтанолламин, α -аминоадипиновая кислота, 1-метилгистидин, 3-метилгистидин, β -аминомасляная кислота, гомоцистеин, серин, цитруллин, аланин, таурин, этаноламин, метионин, лейцин, изолейцин.

Значение Лямбда Уилкса составило 0,13077, $p<0,0001$, что свидетельствует о хорошей дискриминации изучаемых признаков. Следует указать, что значение этого показателя принадлежит интервалу от 0 до 1. Результат Лямбда Уилкса для нашей выборки расположен ближе к нулю, что свидетельствует о хорошей дискриминации.

Характеристика показателей, включенных в модель (F_1), отражена в таблице 5.5.

Таблица 5.5. – Характеристика показателей, включенных в модель (F₁), при проведении дискриминантного анализа

Показатель	Лямбда Уилкса	Частная Лямбда Уилкса	F для исключения - (1,61)	P	Толеран-тность	Коэффициент детерминации
Триптофан (Trp)	0,131966	0,990926	0,44870	0,506097	0,354018	0,645982
Цистеин (Cys)	0,131858	0,991740	0,40812	0,525899	0,468904	0,531096
ЛПНП	0,130769	1,000000	0,00001	0,997287	0,470617	0,529383
Треонин (Thr)	0,153353	0,852730	8,46254	0,005437	0,225916	0,774084
Глутамин (Gln)	0,135195	0,967258	1,65866	0,203834	0,316959	0,683041
Глицин (Gly)	0,152359	0,858294	8,08996	0,006477	0,304607	0,695392
ТГ	0,143764	0,909602	4,86973	0,032048	0,692601	0,307399
Аспаргат (Asp)	0,160229	0,816133	11,03926	0,001692	0,167366	0,832634
Орнитин (Orn)	0,170755	0,765823	14,98346	0,000321	0,165642	0,834358
Лизин (Lys)	0,191135	0,684166	22,62000	0,000018	0,071076	0,928924
Валин (Val)	0,168283	0,777075	14,05702	0,000469	0,114103	0,885897
γ-амино-масляная кислота (GABA)	0,143195	0,913218	4,65642	0,035866	0,408114	0,591886
Аргинин (Arg)	0,137583	0,950469	2,55348	0,116481	0,215006	0,784994
Цистеинглицин (CysGly)	0,145437	0,899142	5,49638	0,023153	0,340520	0,659480
Аспарагин (Asn)	0,141908	0,921500	4,17419	0,046442	0,118881	0,881119
Фенилаланин (Phe)	0,139342	0,938471	3,21260	0,079248	0,119119	0,880881
Тирозин (Tyr)	0,135890	0,962314	1,91895	0,172246	0,161233	0,838767
β- аланин (βAla)	0,138839	0,941870	3,02415	0,088313	0,264853	0,735147

Показатель	Лямбда Уилкса	Частная Лямбда Уилкса	F для исключения - (1,61)	P	Толеран-тность	Коэффициент детерминации
Глутамат (Glu)	0,136065	0,961076	1,98450	0,165231	0,159866	0,840134
α -аминомасляная кислота (α АВА)	0,134657	0,971124	1,45699	0,233204	0,289067	0,710933
Гистидин (His)	0,134256	0,974023	1,30681	0,258527	0,183801	0,816199

Данные таблицы 5.5 свидетельствуют, что наибольший вклад в дискриминантную функцию F_1 вносят переменные треонин ($p < 0,01$), глицин ($p < 0,01$), триглицериды ($p < 0,05$), аспарат ($p < 0,01$), орнитин ($p < 0,001$), лизин ($p < 0,0001$), валин ($p < 0,001$), γ -аминомасляная кислота ($p < 0,05$), цистеинглицин ($p < 0,05$), аспарагин ($p < 0,05$).

Переменные, используемые в данной функции (F_1), позволяют классифицировать случаи с точностью 100% (таблица 5.6).

Таблица 5.6. – Матрица классификации – процент правильной классификации в каждой из подгрупп

Подгруппа	Матрица классификации		
	процент	I-A подгруппа $p = .60000$	I-B подгруппа $p = .40000$
I-A подгруппа	100,0000	45	0
I-B подгруппа	100,0000	0	30
Общий	100,0000	45	30

Вычислены коэффициенты линейной дискриминантной функции для каждого из значений признака (таблица 5.7).

T

аблица 5.7. – Коэффициенты линейной дискриминантной функции (F_1)

Показатель	Нестандартизированные коэффициенты	Стандартизированные коэффициенты
Триптофан (Trp)	-0,01638	-0,17172
Цистеин (Cys)	0,00194	0,14236
ЛПНП	0,00174	0,00070
Треонин (Thr)	0,02411	0,86600
Глутамин (Gln)	0,00329	0,34473
Глицин (Gly)	-0,02139	-0,73157
ТГ	0,84379	0,38750
Аспаргат (Asp)	0,06502	1,12422
Орнитин (Orn)	-0,04444	-1,27532
Лизин (Lys)	0,04156	2,26100
Валин (Val)	-0,02370	-1,49921
γ -аминомасляная кислота (GABA)	-0,29658	-0,49460
Аргинин (Arg)	-0,03688	-0,51481
Цистеинглицин (CysGly)	-0,15397	-0,58373
Аспарагин (Asn)	-0,11047	-0,87159
Фенилаланин (Phe)	0,06956	0,77087
Тирозин (Tyr)	-0,02803	-0,51856
β -аланин (β Ala)	-0,29021	-0,50249
Глутамат (Glu)	0,01062	0,52925
α -аминомасляная кислота (α ABA)	0,04252	0,33900
Гистидин (His)	-0,02887	-0,40323
Константа	11,82068	-
Кумулятивная доля	1,00000	-

Стандартизированные коэффициенты линейной дискриминантной функции (F_1) для каждого из значений признака (таблица 5.7) в совокупности с данными из таблицы 5.5

позволяют значительно упростить дискриминантную функцию и привести ее к формуле:

$$F_1 = 0,024 \times \text{Thr} - 0,0214 \times \text{Gly} + 0,065 \times \text{Asp} - 0,0444 \times \text{Orn} + 0,0416 \times \text{Lys} - 0,0237 \times \text{Val} - 0,11 \times \text{Asn} + 0,844 \times \text{TГ}, \quad (5.1)$$

где

Thr – треонин (нмоль/мл),

Gly – глицин (нмоль/мл),

Asp – аспартат (нмоль/мл),

Orn – орнитин (нмоль/мл),

Lys – лизин (нмоль/мл),

Val – валин (нмоль/мл),

Asn – аспарагин (нмоль/мл),

TГ – триглицериды (ммоль/л).

Выведено значение линейной дискриминантной функции

$F_1=1$.

При $F_1 < 1$ прогнозируют высокий риск эндокринного бесплодия, при $F_1 \geq 1$ – низкий.

Нами выполнен расчет точности, чувствительности и специфичности предложенной прогностической формулы эндокринного бесплодия (F_1) у женщин с МС. Точность предложенной нами формулы составила 94,67%, чувствительность – 97,78%, специфичность – 90,00% (таблица 5.8).

Таблица 5.8 Оценка прогностической формулы эндокринного бесплодия (F_1) у женщин с МС

Показатель	Полученные результаты
Всего женщин	75
Истинно положительный результат	44
Ложноположительный результат	3
Истинно отрицательный результат	27
Ложноотрицательный результат	1
Чувствительность предложенного метода	97,78%
Специфичность предложенного метода	90,00%
Точность предложенного метода	94,67%

Следовательно, применение предложенной нами прогностической формулы (F_1) позволяет с высокой степенью

точности (94,67%) прогнозировать эндокринное бесплодие у женщин с МС.

Для оценки устойчивости и значимости факторов, включенных в прогностическую формулу, проведен линейный дискриминантный, канонический анализ с прямой пошаговой процедурой с включением уровня сывороточного магния, показателей липидного и аминокислотного обмена. В результате дискриминантного анализа были исключены следующие показатели: ЛПВП, цистеиновая кислота, фосфосерин, цистеинсульфиновая кислота, аспарагин, глутамат, гистидин, аргинин, фосфоэтанолламин, α -аминоадипиновая кислота, 1-метилгистидин, 3-метилгистидин, β -аминомасляная кислота, γ -аминомасляная кислота, серин, цитруллин, аланин, β -аланин, таурин, этаноламин, метионин, изолейцин, орнитин, лизин, фенилаланин, тирозин.

Значение Лямбда Уилкса составило 0,20210, $p < 0,0001$, что свидетельствует о хорошей дискриминации изучаемых признаков. Результат Лямбда Уилкса для нашей выборки расположен ближе к нулю, что свидетельствует о хорошей дискриминации.

Характеристика показателей, включенных в функцию (F_2), отражена в таблице 5.9.

Таблица 5.9. – Характеристика показателей, включенных в функцию (F_2)

	Лямбда Уилкса	Частная Лямбда Уилкса	F для исключения - (1,61)	p	Толерантность	Коэффициент детерминации
Триптофан (Trp)	0,226421	0,892601	6,73799	0,012030	0,518981	0,481019
Цистеин (Cys)	0,217754	0,928127	4,33654	0,041883	0,581104	0,418896
ЛПНП	0,242192	0,834476	11,10794	0,001528	0,586496	0,413504
Треонин (Thr)	0,288200	0,701261	23,85619	0,000009	0,481602	0,518398
Глутамин (Gln)	0,202602	0,997536	0,13833	0,711346	0,420616	0,579384
Глицин (Gly)	0,237255	0,851840	9,74006	0,002850	0,389193	0,610807
ТГ	0,212879	0,949382	2,98576	0,089511	0,776530	0,223470
Магний (Mg)	0,220866	0,915050	5,19886	0,026430	0,731260	0,268740
Аспартат (Asp)	0,213329	0,947377	3,11059	0,083239	0,490030	0,509970

Лейцин (Leu)	0,202669	0,997210	0,15665	0,693761	0,091401	0,908599
КА	0,212256	0,952166	2,81330	0,099060	0,584225	0,415775
α -аминомасляная к-та (α -АВА)	0,211144	0,957182	2,50506	0,119113	0,337756	0,662244
Глутатион (GSH)	0,208827	0,967801	1,86316	0,177720	0,390935	0,609065
Валин (Val)	0,213229	0,947822	3,08282	0,084591	0,062020	0,937980
Гомоцистеин (Hcy)	0,208121	0,971083	1,66756	0,201891	0,602863	0,397137
Цистеинглицин (CysGly)	0,206986	0,976408	1,35307	0,249675	0,484277	0,515723

Данные таблицы 5.9 свидетельствуют, что наибольший вклад в дискриминантную функцию (F_2) вносят переменные: триптофан ($p < 0,05$), цистеин ($p < 0,05$), ЛПНП ($p < 0,01$), треонин ($p < 0,001$), глицин ($p < 0,01$), магний ($p < 0,05$).

Переменные, используемые в данной функции (F_2), позволяют классифицировать случаи с точностью 97,33% (таблица 5.10).

Таблица 5.10. – Матрица классификации – процент правильной классификации в каждой из подгрупп

Подгруппа	Матрица классификации		
	процент	I-A подгруппа – $p = .60000$	I-B подгруппа – $p = .40000$
I-A подгруппа	97,77778	44	1
I-B подгруппа	96,66666	1	29
Всего	97,33334	45	30

Вычислены коэффициенты линейной дискриминантной функции для каждого из значений признака (таблица 5.11).

Таблица 5.11. – Коэффициенты линейной дискриминантной функции (F_2)

Показатель	Нестандартизированные коэффициенты	Стандартизированные коэффициенты
Триптофан (Trp)	-0,04857	-0,50927
Цистеин (Cys)	-0,00536	-0,39371
ЛПНП	1,48614	0,59474
Треонин (Thr)	0,02455	0,88172

Глутамин (Gln)	-0,00082	-0,08569
Глицин (Gly)	-0,02020	-0,69073
ТГ	0,62239	0,28583
Магний (Mg)	-5,14081	-0,38157
Аспаргат (Asp)	0,02122	0,36686
Лейцин (Leu)	0,00643	0,19558
КА	-0,43482	-0,32034
α -аминомасляная кислота (α -АВА)	0,04999	0,39860
Глутатион (GSH)	0,22663	0,32129
Валин (Val)	-0,01623	-1,02684
Гомоцистеин (Hcy)	-0,06899	-0,24518
Цистеинглицин (CysGly)	-0,06518	-0,24709
Константа	7,99907	-
Кумулятивная доля	1,00000	-

Стандартизированные коэффициенты линейной дискриминантной функции для каждого из значений признака (таблица 5.9) в совокупности с данными, приведенными в таблице 5.11, позволяют значительно упростить дискриминантную функцию и привести ее к формуле:

$$F_2 = - 0,0486 \times \text{Trp} - 0,00536 \times \text{Cys} + 1,49 \times \text{ЛПНП} + 0,0245 \times$$

$$(5.2) \\ \times \text{Thr} - 0,02 \times \text{Gly} + 0,62 \times \text{ТГ} - 5,14 \times \text{Mg} + 0,021 \times \text{Asp} + \\ + 0,05 \times \alpha\text{АВА} - 0,016 \times \text{Val},$$

где

Trp – триптофан (нмоль/мл),

Cys – цистеин (нмоль/мл),

ЛПНП – липопротеины низкой плотности (ммоль/л),

Thr – треонин (нмоль/мл),

Gly – глицин (нмоль/мл),

ТГ – триглицериды (ммоль/л),

Mg – магний (ммоль/л),

Asp – аспаргат (нмоль/мл),

α АВА – α -аминомасляная кислота (нмоль/мл),

Val – валин (нмоль/мл).

Выведено значение линейной дискриминантной функции $F_2 = -5$.

При $F_2 < -5$ прогнозируют высокий риск эндокринного бесплодия, при $F_2 \geq -5$ – низкий.

Нами выполнен расчет точности, чувствительности и специфичности прогностической формулы эндокринного бесплодия (F_2) у женщин с МС. Точность предложенной нами формулы составила 96,00%, чувствительность – 97,78%, специфичность – 93,33% (таблица 5.12).

Таблица 5.12. – Оценка прогностической функции (F_2) эндокринного бесплодия у женщин с МС

Показатель	Полученные результаты
Всего женщин	75
Истинно положительный результат	44
Ложноположительный результат	2
Истинно отрицательный результат	28
Ложноотрицательный результат	1
Чувствительность предложенного метода	97,78%
Специфичность предложенного метода	93,33%
Точность предложенного метода	96,00%

Следовательно, применение предложенной нами формулы (F_2) позволяет с высокой степенью точности (96,00%) прогнозировать эндокринное бесплодие у женщин с МС.

Дискриминантный анализ с включением разных сочетаний исходных данных позволил выделить наиболее значимые и стабильные показатели, ассоциированные с эндокринным бесплодием: треонин, валин, глицин, аспартат, триглицериды.

Приводим примеры, подтверждающие возможность использования прогностической формулы (F_1).

Пример 1. Пациентка М., 29 лет. Планирует беременность. Менархе в 14 лет, изначально – регулярные, через 28-30 дней. На данный момент менструации редкие (через 55-120 дней). Задержки менструации начали прогрессировать с 27 лет. Половая жизнь с 22 лет, беременности не было. Масса тела увеличивалась с 27 лет после перенесенного стресса на 30 кг за 2 года. Не обследовалась, не лечилась. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные. Объективный статус: рост 172 см, вес 104 кг, ИМТ – 35,1 кг/м². Белые стрии на молочных железах, ягодицах, бедрах. Избыточное оволосение на предплечьях, ногах,

передней брюшной стенке. Молочные железы мягкие, отделяемого из сосков нет. Соматический статус без особенностей. АД 120/80 мм рт. ст. Генитальный статус: гиперпигментация внутренней поверхности бедер, наружных половых органов. Наружные половые органы сформированы правильно; шейка матки чистая; матка не увеличена, подвижна, безболезненна, придатки не определяются. УЗИ малого таза: матка размерами 52×38×45 мм, нормальной эхоструктуры. М-эхо – 1,9 мм; объем правого яичника 11,5 см³, левого – 14,3 см³, в структуре яичников более 10 атретичных фолликулов диаметром 10 мм, расположенных по периферии под утолщенной капсулой.

Диагноз: Метаболический синдром. Ожирение II ст. Нарушение менструальной функции по типу опсоменореи. Синдром поликистозных яичников.

Трубы проходимы (гистеросальпингография). Спермограмма мужа в норме.

Концентрация треонина – 129,184 нмоль/мл, глицина – 92,2333 нмоль/мл, аспартата – 62,3709 нмоль/мл, орнитина – 153,353 нмоль/мл, лизина – 313,031 нмоль/мл, валина – 451,068 нмоль/мл, аспарагина – 39,7976 нмоль/мл, триглицеридов – 2 ммоль/л.

При решении дискриминантного уравнения (F_1) получили результат:

-1,9861, что соответствует высокому риску бесплодия.

В течение последующих 2 лет беременность не наступила.

Пример 2. Пациентка С., 26 лет. Планирует беременность. Месячные с 12 лет, регулярные. Половая жизнь с 20 лет. Масса тела увеличилась с 16 лет после перенесенного острого респираторного заболевания. За 10 лет прибавила 30 кг. Не обследовалась, не лечилась. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные. Особенности соматического статуса: артериальная гипертензия. Объективный статус: рост 167 см, вес 90 кг, ИМТ – 32,3 кг/м². АД – 140/90 мм рт. ст. Генитальный статус: наружные половые органы сформированы правильно; шейка матки чистая; матка не увеличена, подвижна, безболезненна, придатки не определяются. УЗИ малого таза: матка 57×35×50 мм с ровными, нечеткими контурами,

однородной эхоструктуры. М-эхо – 2 мм. Яичники не увеличены с мелкими эхонегативными включениями.

Диагноз: Метаболический синдром. Ожирение I ст. Артериальная гипертензия I ст.

Концентрация треонина – 97,965 нмоль/мл, глицина – 57,6835 нмоль/мл, аспартата – 21,2694 нмоль/мл, орнитина – 27,1078 нмоль/мл, лизина – 133,949 нмоль/мл, валина – 118,233 нмоль/мл, аспарагина – 21,607 нмоль/мл, триглицеридов – 1,79 ммоль/л.

При решении дискриминантного уравнения (F_1) получен результат: 3,1998, что соответствует низкому риску бесплодия.

Женщина забеременела в течение 2-х месяцев.

Таким образом, использование особенностей метаболического профиля женщин с МС позволило нам создать формулы для прогнозирования эндокринного бесплодия у женщин с МС, что даст возможность сформировать группу риска по реализации рассматриваемой патологии и своевременно провести корригирующую терапию у данных пациентов.

ГЛАВА 6

МЕТОД ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И АНАЛИЗ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ

6.1 Метод прегравидарной подготовки женщин с метаболическим синдромом

В последнее время предметом глубокого изучения стали вопросы акушерской патологии у женщин с МС. В литературе описаны патогенетические факторы акушерских осложнений на фоне МС: гипергликемия, тромбофилия, гипергомоцистеинемия, дислипидемия, дефицит прогестерона, дефицит магния [16, 19, 112, 113, 118, 152, 165, 183]. Известно, что даже физиологически протекающая беременность характеризуется целым рядом метаболических сдвигов. В обмене веществ преобладают процессы ассимиляции, возрастает основной обмен и потребление кислорода. Повышение в крови уровней кортизола, соматотропного гормона и плацентарного лактогена вызывает компенсаторное увеличение выработки инсулина. При скрытой неполноценности инсулярного аппарата поджелудочной железы или наследственной предрасположенности к сахарному диабету снижается толерантность к глюкозе. Увеличивается содержание в крови свободных жирных кислот, холестерина, триглицеридов, липопротеинов [3]. Очевидно, что нормализация гомеостаза у беременных на фоне МС не является в настоящее время реально выполнимой задачей.

Несмотря на доказанную высокую частоту акушерских осложнений у беременных с МС, в литературе нет достоверных данных об эффективной коррекции метаболических нарушений на прегравидарном этапе (т.е. на этапе, предшествующем беременности) с целью профилактики осложнений гестационного периода, родов и улучшения перинатальных исходов.

Нами разработан метод прегравидарной подготовки женщин с МС на основании собственных исследований ПОЛ-АОЗ, аминокислотного обмена, особенностей пищевого поведения,

психозомоционального статуса пациентов с МС, страдающих нарушением репродуктивной функции [38, 116].

Предлагаемый нами метод состоит из трех последовательных этапов.

- Диагностический этап.
- I этап прегравидарной подготовки.
- II этап прегравидарной подготовки.

Диагностический этап важен с целью комплексного и полного обследования пациентов с МС для четкой выработки дальнейших мероприятий по планированию и подготовке к беременности. Комплекс диагностических мероприятий отражен в таблице 6.1.

Таблица 6.1. – Комплекс диагностических мероприятий

Методы диагностики	Дополнительные клиничко-лабораторные исследования
Сбор анамнеза	<ul style="list-style-type: none"> - жалобы (головная боль, сердцебиение, нарушение сна, сонливость в дневное время); - отягощенная наследственность: наличие у родственников сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2-го типа, дислипидемии, ожирения; - психологические и средовые факторы (характер работы, социальный статус, жилищные условия); - особенности беременности и родов у матери (преждевременные роды, кесарево сечение, гестозы); масса тела при рождении; - оценка состояния питания женщины с уточнением пищевых привычек, условий приема пищи; - оценка физической активности; - употребление алкоголя, курение, прием некоторых лекарственных средств (амфетамин, стероиды, нестероидные противовоспалительные средства, антидепрессанты); - употребление наркотических средств; - уровень артериального давления, проводимая ранее гипотензивная терапия; - уровень дислипидемии, проводимая ранее коррекция; - уровень гликемии, проводимая ранее коррекция; - гинекологический, акушерский анамнез
Антропометрические измерения	<ul style="list-style-type: none"> - измерение окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), ОТ/ОБ; - вычисление индекса массы тела (ИМТ): отношение массы тела (в кг) к длине тела (в м²) с оценкой по критериям ВОЗ (1997)

Исследование липидного спектра крови	- общий холестерин; - триглицериды; - липопротеины высокой плотности; - липопротеины низкой плотности
Анализ показателей, характеризующий углеводный обмен	- содержание инсулина; - оценка инсулинорезистентности (индекс Homa-IR, индекс Caro); - глюкозо-толерантный тест
Гемостазиограмма	- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); - протромбиновый индекс (ПТИ); - фибриноген (А, В); - Д-димеры. По показаниям (привычное невынашивание): тромбоэластограмма
Определение дополнительных показателей	- гомоцистеин; - прогестерон на 21-23-й день менструального цикла
Определение типа пищевого поведения	- голландский опросник DEBQ
Психологическое тестирование	- тест Зунга для оценки депрессивных состояний; - тест Спилберга-Ханина для оценки уровня тревожности
Инструментальные методы обследования	-УЗИ почек; -УЗИ сердца. По показаниям: УЗИ печени, УЗИ поджелудочной железы, УЗИ щитовидной железы
Консультация у специалистов	- терапевт; - эндокринолог; - акушер-гинеколог. По показаниям: кардиолог

На основании полученных результатов комплексного клиничко-лабораторного обследования следует начинать I этап прегравидарной подготовки. На I этапе прегравидарной подготовки выделены базисная, стандартная, индивидуальная терапия (таблица 6.2).

Таблица 6.2. – Комплекс лечебных мероприятий на I этапе прегравидарной подготовки

Вид терапии	Методология
Базисная терапия	<p>Диетические рекомендации; четкая мотивация пациента, ведение пищевого дневника. Проводится постепенная коррекция питания и введение умеренно гипокалорийной диеты (расчет суточной потребности в калориях проводить с учетом скорости основного обмена и физической активности):</p> <p>1. Расчет скорости основного обмена (формула 6.1): Женщины 18-30 лет: $(0,0621 \times \text{реальная масса тела (в кг)} + 2,0357) \times 240$ (ккал) (6.1) женщины старше 31 года: $(0,0342 \times \text{реальная масса тела (в кг)} + 3,5377) \times 240$ (ккал).</p> <p>2. Расчет суммарного расхода энергии с поправкой на физическую активность: скорость основного обмена, полученную в предыдущей формуле (6.1), умножают на коэффициент, отражающий физическую активность. При низкой физической активности данный коэффициент составляет 1,1, при умеренной – 1,3, при высокой – 1,5. Для постепенного снижения веса необходимо уменьшать калорийность пищи на 500-600 ккал в сутки. Основу диеты должны составлять продукты со сложными углеводами (все виды свежих, отварных или тушеных овощей, фруктов, каши из всех сортов зерновых, рис, хлеб грубого помола). Увеличить употребление продуктов с содержанием полиненасыщенных жирных кислот (морепродукты – скумбрия, сельдь, тунец, лосось, креветки; оливковое, кукурузное, льняное, рапсовое масло). Включить в диету продукты, содержащие природные антиоксиданты: фасоль, смородина, черная смородина (садовая), клюква, артишок (отварной), малина, чернослив, клубника, красные яблоки, черешня, сливы. Избегать употребления «скрытых» жиров, содержащихся в колбасных изделиях, субпродуктах, маргарине, кондитерских изделиях. Режим питания должен предусматривать 4-5-разовое употребление пищи со следующим распределением суточной калорийности: завтрак – 30%, второй завтрак – 15%, обед – 30-40%, полдник – 5-10%, ужин – 10-25%.</p> <p>Физическая нагрузка: по 30-60 мин. в день умеренные динамические (аэробные) нагрузки ежедневно; по 30 мин. 3-4 раза в неделю – интенсивные физические нагрузки (езда на велосипеде 30 мин.), ходьба быстрым шагом (3 км за 30 мин.); плавание 2 раза в неделю (40 мин.)</p>

Вид терапии	Методология
Стандартная терапия	<p>Лекарственное средство омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, содержащее 1000 мг этиловых эфиров омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Суточная доза – 2000 мг, в 2 приема, в течение 3-х месяцев.</p> <p>Лекарственное средство – таурин. Суточная доза – 1000 мг, в 2 приема, в течение 3-х месяцев</p>
Индивидуальная терапия	<p>При наличии гипергликемии натощак и/или нарушения толерантности к глюкозе назначается метформина гидрохлорид, стартовая доза – 500 мг, постепенно увеличивая дозу – (по 500 мг ежедневно) до 1-2 г в сутки в 2 приема.</p> <p>При ИМТ ≥ 30 кг/м² или ИМТ ≥ 27 кг/м² в сочетании с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к СД 2-го типа и наличием факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, артериальная гипертензия, СД 2 типа) – орлистат 120-360 мг/сут либо аноректики центрального действия, в течение 3-х месяцев.</p> <p>Коррекция артериальной гипертензии должна проводиться антигипертензивными средствами, нейтральными по отношению к углеводному и липидному обмену. Предпочтение отдается группе ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (лизиноприл – дозировка индивидуальна, начальная доза 2,5 мг/сут, поддерживающая – 5-20 мг/сут) и блокаторам рецепторов ангиотензин II (лозартан калия 50 мг/сут, максимальная суточная доза – 100 мг). При выраженной симпатикотонии используют β-адреноблокаторы (небиволола гидрохлорид 2,5-5 мг/сут, максимальная суточная доза 10 мг).</p> <p>Психологическая коррекция. При работе с пациентами наряду с общим должен иметь место индивидуальный подход, учитывающий их психическое состояние, личностные особенности. Индивидуально уточняются особенности пищевого поведения, пищевых привычек. При необходимости назначаются: анксиолитики – адаптол (900-1500 мг/сут), гомеопатические средства – тенотен (по 1 табл. 3 раза в день), в течение 1-2 месяцев</p>

Продолжительность I этапа прегравидарной подготовки – 3-6 месяцев.

I этап прегравидарной подготовки считать эффективным:

- снижение массы тела на 10-15%;
- тенденция к нормализации уровня холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности;

- нормализация уровня глюкозы в крови натощак;
- нормализация артериального давления.

II этап прегравидарной подготовки непосредственно предшествует беременности и включает базисную, стандартную, индивидуальную терапию в течение 3-х месяцев (таблица 6.3).

Таблица 6.3. – Комплекс лечебных мероприятий на II этапе прегравидарной подготовки

Виды терапии	Методология
Базисная терапия	Продолжать соблюдение гипокалорийной диеты. Физическая нагрузка
Стандартная терапия	Лекарственное средство омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, содержащее 1000 мг этиловых эфиров омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Суточная доза 1000 мг. Фолиевая кислота – 400 мкг/сут. Антиоксиданты (антиоксикапс, суточная доза – 1 капсула)
Индивидуальная терапия	Недостаточность лютеиновой фазы – препараты прогестерона, с 16-го по 25-й день цикла, 200 мг/сут. Тромбофилия: фолиевая кислота – 4–8 мг/сут (при гипергомоцистеинемии); дипиридамол – 75 мг/сут при наличии гиперагрегационного синдрома; низкомолекулярные гепарины (дальтепарин натрия) при наличии тромбинемии, длительность и доза низкомолекулярных гепаринов корректируется с учетом показателей гемостазиограммы. Продолжение гипотензивной терапии. Продолжение психологической коррекции

Коррекция ведения пациента после наступления беременности акушером-гинекологом, терапевтом, эндокринологом, кардиологом.

Алгоритм метода прегравидарной подготовки женщин с метаболическим синдромом отражен на рисунке 6.1.

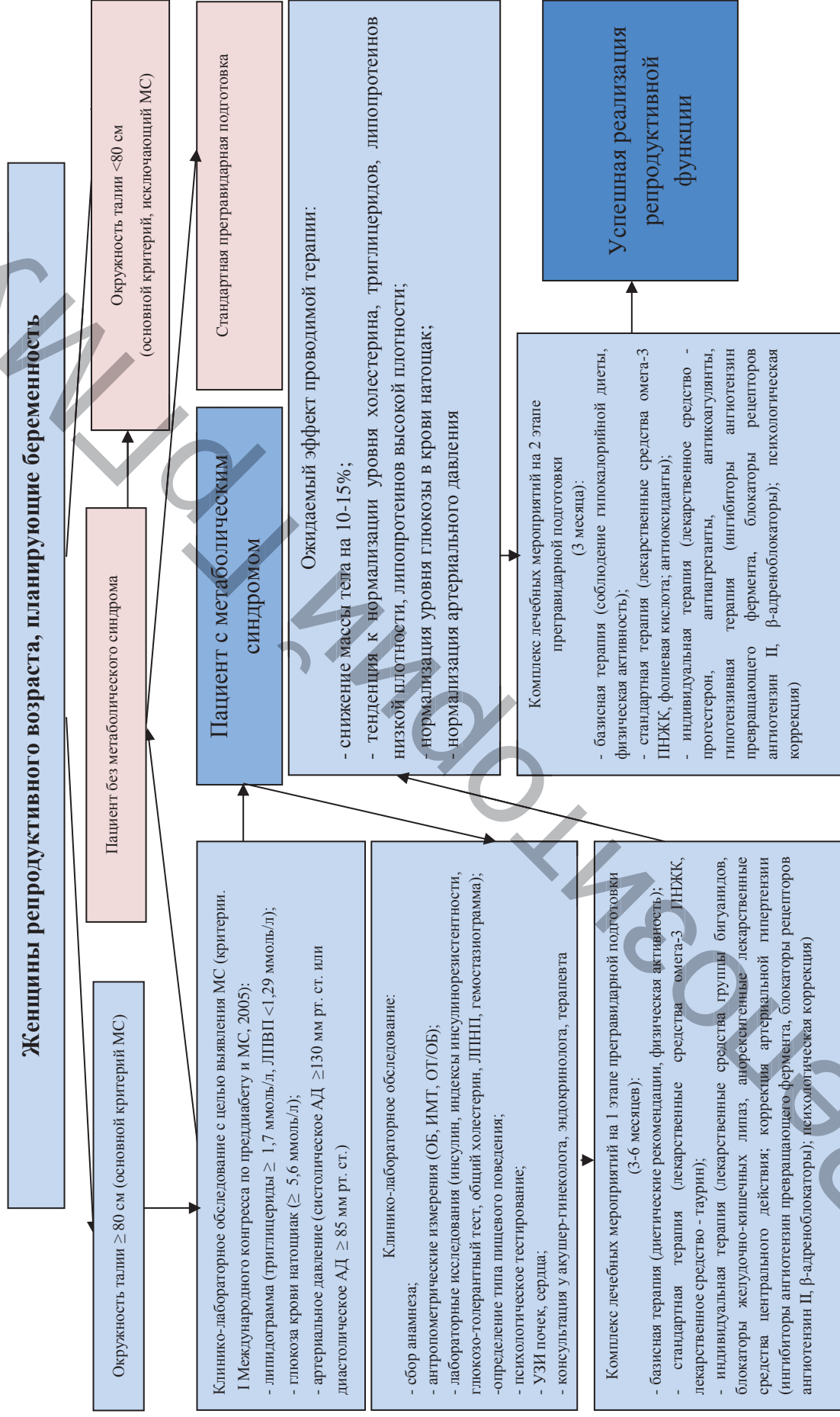


Рисунок 6.1. – Алгоритм метода прегравидарной подготовки женщин с метаболическим синдромом

Разработанный «Метод прегравидарной подготовки женщин с метаболическим синдромом» утвержден к применению Министерством здравоохранения Республики Беларусь (приложение Е).

6.2 Изменения метаболического гомеостаза, пищевого поведения и психоэмоционального статуса на фоне проводимой комплексной подготовки к беременности

С целью оценки метаболического гомеостаза, изменений пищевого поведения, психоэмоционального статуса на фоне проводимой терапии по схеме предложенного нами метода прегравидарной подготовки была сформирована основная группа II, состоящая из 33 женщин с МС.

Изменения антропометрических и клинических параметров у женщин с МС на фоне лечения отражены в таблице 6.4.

Таблица 6.4. – Антропометрическая и клиническая характеристика пациентов с МС до и после лечения (Me (25;75%))

Параметры	До лечения, n=33	После лечения, n=33
Вес, кг	99,0 (92,9-105,4)*	88,6 (81,7-94,0)
ИМТ, кг/м ²	36,36 (33,97-38,16)*	32,05 (29,96-33,83)
ОТ, см	96,6 (91,2-98,7)*	88,0 (82,0-90,0)
ОБ, см	100,0 (97,5-104,5)*	99,0 (95-102)
ОТ/ОБ	0,95 (0,92-0,97)*	0,89 (0,85-0,91)
Систолическое АД, мм рт.ст.	126 (121-130)*	122 (120-125)
Диастолическое АД, мм рт.ст.	88 (82-93)*	83 (80-85)

Примечание –* – достоверность различий в результатах до и после лечения ($p < 0,001$, парный критерий Вилкоксона)

Результаты исследования показали, что в ходе проведенных лечебных мероприятий I этапа прегравидарной подготовки у женщин с МС в течение 3-6 мес. произошло снижение массы тела на 11,9 (10,6-13,5) кг, что составило $11,46 \pm 2,4\%$ от исходного, уменьшение ОТ (основного критерия МС) на 8 (7,2-10,7) см, что составило $8,55 \pm 2,68\%$.

Основные показатели метаболического статуса на фоне лечения у женщин с МС отражены в таблице 6.5.

Таблица 6.5. – Метаболический статус на фоне лечения у женщин с МС (Me (25;75%))

Показатель	До лечения, n=33	После лечения, n=33
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,6-5,9)*	5,4 (5,4-5,5)
Инсулин, мкЕд/мл	25,16 (19,99-35,67)*	21,88 (16,11-1,55)
Индекс Нома-IR, ммоль/л×мкЕд/мл	6,37 (4,85-9,15)*	5,35 (3,94-7,57)
Индекс Саго, ммоль/л/мкЕд/мл	0,23 (0,16-0,3)*	0,25 (0,17-0,34)
ХС, ммоль/л	5,8 (5,7-6,0)*	5,5 (5,4-5,7)
ТГ, ммоль/л	1,89 (1,78-2,1)*	1,87 (1,77-2,01)
ЛПВП, ммоль/л	1,21 (1,14-1,25)*	1,28 (1,23-1,32)
ЛПНП, ммоль/л	1,81 (1,46-2,06)*	1,7 (1,28-1,98)
КА	3,88 (3,61-4,09)*	3,35 (3,23-3,47)

Примечание – * – достоверность различий в результатах до и после лечения ($p < 0,001$, парный критерий Вилкоксона)

Анализ представленных данных показал, что предложенная нами комплексная терапия МС оказывает существенное влияние на метаболические процессы в организме. Нормализуются показатели углеводного обмена, снижаются атерогенные фракции липидов.

Изменения ЛП пациентов с МС на фоне проводимых лечебных мероприятий отражены в таблице 6.6.

Таблица 6.6. – Пищевое поведение женщин с МС на фоне проводимой терапии

Тип пищевого поведения	До лечения, n=33	После лечения, n=33
ограничительный	11 (33,33%; ДИ 19,75-50,39)	5 (15,15%; ДИ 6,65-30,92)
эмоциогенный	15 (45,45%; ДИ 29,84-62,01)*	4 (12,12%; ДИ 4,82-27,32)
экстернальный	4 (12,12%; ДИ 4,82-27,32)	1 (3,03%; ДИ 0,54-15,32)
рациональный	3 (9,09%; ДИ 3,14-23,57)*	23 (69,7%; ДИ 52,66-82,63)

Примечание – * – различия в группах до и после лечения достоверны ($p < 0,05$)

На фоне проводимой терапии наблюдалась нормализация ПП пациентов с МС: частота рационального типа ПП увеличилась на 60,6%, эмоциогенный тип ПП существенно снизился – на 33,33% ($p < 0,05$).

После проведенной психотерапевтической помощи в рамках метода отмечены значительные изменения психоэмоционального статуса пациентов (таблица 6.7).

Таблица 6.7. – Психоэмоциональный статус женщин с МС на фоне лечения

Шкала оценки психоэмоционального состояния		До лечения, n=33	После лечения, n=33
Шкала депрессии Зунга	отсутствие депрессии	8 (24,24%; ДИ 12,83-41,02)*	26 (78,79%; ДИ 62,25-89,33)
	легкая депрессия	11 (33,33%; ДИ 19,75-50,39)	4 (12,12%; ДИ 4,82-27,32)
	субдепрессивное состояние	8 (24,24%; ДИ 12,83-41,02)	3 (9,09%; ДИ 3,1482-27,32)
	Истинная депрессия	6 (18,18%; ДИ 8,61-34,39)	0 (ДИ 0-10,43)
Шкала тревожности Спилберга-Ханина (личностная тревожность)	низкий уровень тревожности	11 (33,33%; ДИ 19,75-50,39)*	26 (78,79%; ДИ 62,25-89,33)
	умеренная тревожность	15 (45,45%; ДИ 29,84-62,01)	7 (21,21%; ДИ 10,67-37,75)
	выраженная тревожность	7 (21,21%; ДИ 10,67-37,75)*	0 (ДИ 0-10,43)
Шкала тревожности Спилберга-Ханина (ситуативная тревожность)	низкий уровень тревожности	10 (30,3%; ДИ 17,37-47,34)*	22 (66,67%; ДИ 49,61-80,25)
	умеренная тревожность	15 (45,45%; ДИ 29,84-62,01)	11 (33,33%; ДИ 19,75-50,39)
	выраженная тревожность	8 (24,24%; ДИ 12,83-41,02)*	0 (ДИ 0-10,43)

Примечание –* – различия в группах до и после лечения достоверны ($p < 0,05$)

Применение комплексной терапии приводит к улучшению психоэмоционального статуса пациентов с МС. Истинная депрессия не выявлена ни у кого из пациентов, у 78,79% женщин не диагностирована депрессия ($p < 0,05$). Высокий уровень личностной тревожности не выявлен ни у одной из женщин, прошедших прегравидарную подготовку по предложенному нами методу, отмечено снижение данного показателя на 21,21%

($p < 0,05$). Ни у кого из пациентов после проведенного лечения не обнаружен высокий уровень ситуативной тревожности, снижение данного показателя – на 24,24% ($p < 0,05$).

В результате успешного выполнения комплекса мероприятий предложенного нами метода беременность наступила у 31 женщины с МС (93,94%).

Таким образом, комплексный подход к проведению прегравидарной подготовки пациентов с МС приводит к нормализации ряда метаболических параметров, улучшению психоэмоционального статуса, нормализации пищевого поведения.

6.3 Сравнительная характеристика беременности, исходов родов, состояния новорожденных у женщин с метаболическим синдромом

Для оценки эффективности предложенного нами метода планирования и подготовки к беременности женщин с МС проведен сравнительный анализ течения беременности, родов, состояния новорожденных у пациентов двух групп. Из 33 пациентов основной группы II выделены женщины, успешно прошедшие прегравидарную подготовку по предложенному нами методу и реализовавшие репродуктивную функцию ($n=31$). В группу сравнения включены 35 пациентов с МС, которые не получили превентивного лечения на этапе планирования беременности.

Оценка частоты осложнений беременности отражена в таблице 6.8. Между основной группой II и группой сравнения выявлены достоверные различия по частоте таких осложнений беременности, как угроза прерывания, гестоз, фетоплацентарная недостаточность, маловодие, многоводие ($p < 0,05$). Отмечены также статистически значимые различия по частоте перенесенных инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания во время беременности в сравниваемых группах ($p < 0,05$).

Таблица 6.8. – Частота осложнений беременности у обследованных женщин

Осложнения беременности		Пациенты основной группы II с реализованной репродуктивной функцией, n=31	Группа III (группа сравнения), n=35
Ранний токсикоз		7 (22,58%; ДИ 11,39-39,81)	8 (22,86%; ДИ 12,07-39,02)
Угроза прерывания беременности		5 (16,13%; ДИ 7,09-32,64)*	18 (51,43%; ДИ 35,57-67,02)
Фетоплацентарная недостаточность	компенсированная форма	3 (9,68%; ДИ 3,35-24,9)*	14 (40,00%; ДИ 25,55-56,43)
	субкомпенсированная форма	0 (ДИ 0-11,03)	2 (5,71%; ДИ 1,58-18,6)
	декомпенсированная форма	0 (ДИ 0-11,03)	2 (5,71%; ДИ 1,58-18,6)
Гестоз	легкой ст.	8 (25,81%; ДИ 13,7-43,25)*	22 (62,86%; ДИ 46,34-76,84)
	средней ст.	0 (ДИ 0-11,03)*	11 (31,43%; ДИ 18,55-47,98)
	тяжелой ст.	0 (ДИ 0-11,03)	0 ДИ 0-9,89)
Маловодие		0 (ДИ 0-11,03)*	9 (25,71%; ДИ 14,16-42,06)
Многоводие		0 (ДИ 0-11,03)*	8 (22,86%; ДИ 12,07-39,02)
Инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания (ОРЗ, ОРВИ)		4 (12,9%; ДИ 5,13-28,85)*	16 (45,71%; ДИ 30,46-61,81)

Примечание – * – различия с группой сравнения статистически значимы ($p < 0,05$)

У всех женщин, прошедших прегравидарную подготовку, роды произошли в сроке доношенной беременности. Частота преждевременных родов у женщин группы сравнения составила 8,57% – 3 случая ($p > 0,05$).

Особенности течения родов представлены в таблице 6.9.

Выявлены статистически значимые различия между группами по частоте развития слабости родовой деятельности ($p < 0,05$). Пациенты, не прошедшие прегравидарную подготовку, достоверно чаще были родоразрешены путем операции кесарева сечения в экстренном порядке ($p < 0,05$).

Таблица 6.9. – Особенности течения родов и послеродового периода у обследованных женщин

Осложнения родов		Пациенты основной группы II с реализованной репродуктивной функцией, n=31	Группа III (группа сравнения), n=35
Несвоевременное излитие околоплодных вод		8 (25,81%; ДИ 13,7-43,25)	12 (34,29%; ДИ 20,84-50,85)
Слабость родовой деятельности		1 (3,23%; ДИ 0,57-16,2)*	11 (31,43%; ДИ 18,55-47,98)
Гипотонические кровотечения		0 (ДИ 0-11,03)	2 (5,71%; ДИ 1,58-18,6)
Кесарево сечение	плановое	8 (25,81%; ДИ 13,7-43,25)	6 (17,14%; ДИ 8,1-32,68)
	экстренное	2 (6,45%; ДИ 1,79-20,72)*	13 (37,14%; ДИ 23,16-53,66)
Эпизиотомия		9 (29,03%; ДИ 16,09-46,59)	10 (28,57%; ДИ 16,33-45,05)
Субинволюция матки		0 (ДИ 0-11,03)	2 (5,71%; ДИ 1,58-18,6)

Примечание – * – достоверные различия с группой сравнения (p<0,05)

Среди показаний к экстренному оперативному родоразрешению пациентов основной группы II были: в 1 случае – слабость родовых сил, не поддающаяся медикаментозной коррекции, и в 1 случае – острая интранатальная гипоксия плода. В группе рожениц, не прошедших прегравидарную подготовку, показаниями к оперативному родоразрешению в экстренном порядке явились: в 5 случаях – слабость родовых сил, не поддающаяся медикаментозной коррекции, в 3 случаях – длительно текущий гестоз средней степени тяжести, не поддающийся медикаментозной коррекции, в 2 наблюдениях – клинически узкий таз, в 1 – декомпенсация фетоплацентарной недостаточности, в 1 – выпадение петель пуповины, в 1 – острая интранатальная гипоксия плода на фоне хронической гипоксии.

Среди показаний к плановому родоразрешению женщин, получавших терапию на прегравидарном этапе, были: в 4 случаях – рубец на матке (у 3 пациентов в анамнезе кесарево сечение, у 1 – консервативная миомэктомия), в 2 случаях – симфизит, в 2 случаях – тазовое предлежание плода. В группе сравнения

показаниями к родоразрешению в плановом порядке явились: в 5 случаях – рубец на матке, в 1 случае – отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, первые роды в возрасте 38 лет.

В 1 (2,86%) случае у пациента группы сравнения произошла антенатальная гибель плода, причиной которой стала внутриутробная асфиксия, обусловленная нарушением маточно-плацентарного кровообращения на почве воспалительных изменений и множества инфарктов в плаценте.

Частота патологии неонатального периода новорожденных сравниваемых групп отражена в таблице 6.11. У новорожденных от пациентов, получивших превентивную терапию, выявлено достоверное снижение частоты перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) гипоксического генеза ($p < 0,05$).

Таблица 6.11. – Патология раннего неонатального периода

Патология	Пациенты основной группы II с реализованной репродуктивной функцией, n=31	Группа III (группа сравнения), n=35
Перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза	1 (3,23%; ДИ 0,57-16,2)*	10 (28,57%; ДИ 16,33-45,05)
Внутриутробное инфицирование	1 (3,23%; ДИ 0,57-16,2)	6 (17,14%; ДИ 8,1-32,68)
Маловесный к сроку гестации	1 (3,23%; ДИ 0,57-16,21)	4 (11,43%; ДИ 4,54-25,95)
Неонатальная желтуха	3 (9,68%; ДИ 3,35-24,9)	1 (2,86%; ДИ 0,51-14,54)
Острая интранатальная гипоксия плода	0 (ДИ 0-11,03)	2 (5,71%; ДИ 1,58-18,6)
Геморрагический синдром	0 (ДИ 0-11,03)	2 (5,71%; ДИ 1,58-18,6)
Респираторный дистресс-синдром при доношенной беременности	0 (ДИ 0-11,03)	1 (2,86%; ДИ 0,51-14,54)

Примечание – * – достоверные различия с группой сравнения ($p < 0,05$)

Пациентами основной группы II в стационаре с гестационными осложнениями проведено 136 койко-дней, в группе контроля – 700,8 койко-дней, различия составили 564,8 койко-дня ($\chi^2=38,287$, $p<0,01$), что эквивалентно предотвращённому экономическому ущербу в сумме 114196912 бел. руб. (расчёт произведен, исходя из данных 2015 г.). В пересчете на 100 женщин различия составят 1563,6 койко-дня, предотвращённый экономический ущерб – 316144284 руб. (по данным 2015 г.).

Женщинами, прошедшими прегравидарную подготовку по предложенному методу, в послеродовом периоде проведено 201,2 койко-дней, пациентами группы контроля – 280,9 койко-дней, различия составили 79,7 койко-дней ($\chi^2=0,652$, $p>0,05$), что эквивалентно предотвращённому экономическому ущербу в сумме 16114543 бел. руб. В пересчете на 100 женщин различия составят 802,6 койко-дней, предотвращённый экономический ущерб – 162277694 бел. руб. (по данным 2015 г.).

Дети от пациентов, получивших превентивную терапию, в стационаре пролечены в течение 194,2 койко-дней, новорожденные группы контроля – 405,5 койко-дней, различия составили 211,3 койко-дней ($\chi^2=5,652$, $p<0,05$), что привело к положительному экономическому эффекту в сумме 63199830 бел. рублей. В пересчете на 100 новорожденных предотвращённый экономический ущерб, рассчитанный по данным продолжительности пребывания новорожденных в стационаре, составит 159151110 бел. руб. (по данным 2015 г.).

Таким образом, применение предлагаемого нами метода прегравидарной подготовки женщин с МС привело к положительному экономическому эффекту в сумме 193511285 бел. руб. (по данным 2015 г.). В пересчете на 100 женщин и новорожденных суммарный предотвращённый ущерб составит 637573088 бел. руб. (по данным 2015 г.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У женщин с МС, страдающих нарушением репродуктивной функции, наблюдается дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ с накоплением продуктов пероксидации при истощении АОЗ: повышены уровни ДК, МДА, снижена концентрация антиоксидантов – каталазы, церулоплазмина. Это обосновывает необходимость включения антиоксидантов на этапе планирования беременности.

2. У женщин с МС, страдающих нарушением репродуктивной функции, выявлены количественные изменения метаболического пула аминокислот в плазме крови по сравнению с женщинами в контрольной группе. Определены закономерности аминокислотного дисбаланса у женщин с МС, характеризующиеся: достоверным повышением концентрации аспартата, глутамата, α -аминомасляной кислоты, β -аминомасляной кислоты, γ -аминомасляной кислоты, этаноламина, α -аминоадипиновой кислоты, лизина; снижением концентрации таурина, триптофана, глицина, аспарагина, серина, глутамина, фосфозаноламина, цитруллина по сравнению с контрольной группой. Выявленное достоверное снижение концентрации таурина у женщин с МС, установленные отрицательные корреляционные связи между таурином и основными антропометрическими показателями МС, известные биологические эффекты таурина обосновывают включение данной аминокислоты в метод прегравидарной подготовки женщин с МС.

3. У пациентов с МС и нарушением репродуктивной функции в 2,4 раза чаще выявляется патологическое пищевое поведение по сравнению с обследуемыми в контрольной группе. Женщины с МС в 2,6 раза чаще страдают депрессивными расстройствами, чем пациенты контрольной группы. Пациенты с МС в 8,3 раза чаще страдают повышенным уровнем личностной тревожности, и в 2,7 раза чаще – ситуативной тревожностью по сравнению с женщинами в контрольной группе. Выявленные нарушения обосновывают необходимость проведения тестового анализа пищевого поведения и психоэмоционального статуса у женщин с МС на этапе планирования беременности с целью назначения им своевременной психотерапевтической коррекции.

4. На основании показателей липидного, аминокислотного обмена, уровня сывороточного магния созданы две формулы, позволяющие с высокой степенью чувствительности (формула (1) – 97,78%; формула (2) – 97,78%), специфичности (формула (1) – 90,00%; формула (2) – 93,33%), точности (формула (1) – 94,64%; формула (2) – 96%) прогнозировать развитие эндокринного бесплодия у женщин с МС. Дискриминантный анализ с включением различных сочетаний исходных данных позволил выделить наиболее значимые и стабильные аминокислоты, ассоциированные с эндокринным бесплодием: треонин, валин, глицин, аспартат.

5. Комплекс предложенных мероприятий на этапе планирования и подготовки к беременности у женщин с МС приводит к снижению массы тела на $11,46 \pm 2,4\%$, нормализации артериального давления, нормализации уровня глюкозы, снижению уровня холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, повышению липопротеинов высокой плотности. У пациентов с МС, получивших терапию на этапе планирования и подготовки к беременности, выявлено достоверное снижение таких осложнений беременности, как угроза прерывания, гестоз, фетоплацентарная недостаточность, маловодие, многоводие, инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания. У пациентов, получивших превентивную терапию, отмечается достоверное снижение частоты слабости родовой деятельности, экстренного родоразрешения путем операции кесарева сечения. У детей, рожденных от матерей с МС, прошедших подготовку к беременности согласно предложенному методу, выявлена достоверно более низкая частота перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Абрамченко, В. В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. (Оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами) / В. В. Абрамченко. – Санкт-Петербург : ДЕАН, 2001. – Гл. 1 : Роль свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма в процессе жизнедеятельности. – С. 14–34 ; Гл. 2 : Антиоксиданты. – С. 35–87 ; Гл. 3 : Антиоксиданты в клинической практике. – С. 87–172.
2. Адашева, Т. В. Метаболический синдром – основы патогенетической терапии / Т. В. Адашева // Лечащий врач. – 2003. – № 10. – С. 5–7.
3. Акушерство : учебник / Г. М. Савельева [и др.] ; под общ. ред. Г. М. Савельевой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – Гл. 4 : Физиология беременности. – С. 41–84.
4. Алишева, Е. К. Методы диагностики инсулинорезистентности / Е. К. Алишева, Е. И. Красильникова, Е. В. Шляхто // Артер. гипертензия. – 2002. – № 1. – С. 29–33.
5. Аметов, А. С. Инсулиносекреция и инсулинорезистентность: две стороны одной медали / А. С. Аметов // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48, № 3. – С. 1–8.
6. Аметов, А. С. Ожирение – эпидемия XXI века / А. С. Аметов // Терапевт. арх. – 2002. – № 74 (10). – С. 5–7.
7. Аминокислоты и их производные в регуляции метаболизма / А. А. Кричевская [и др.] ; под общ. ред. З. Г. Броневицкой. – Ростов, 1983. – 110 с.
8. Ашурова, Г. Ш. Особенности пищевого поведения и диетотерапии у больных нервной анорексией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18 / Г. Ш. Ашурова ; Рос. ун-т Дружбы народов. – Москва, 2004. – 24 с.
9. Балаболкин, М. И. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами α -липоевой кислоты / М. И. Балаболкин, В. М. Креминская, Е. М. Клебанова // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51, № 3. – С. 22–32.

10. Барабой, В. А. Механизмы стресса и перекисное окисление липидов / В. А. Барабой // Успехи соврем. биологии. – 1991. – Т. III, № 6. – С. 923–932.
11. Баранова, Е. И. Клиническое значение гомоцистеинемии : (обзор лит.) / Е. И. Баранова, О. О. Большакова // Биомед. химия. – 2004. – № 1. – С. 92–96.
12. Белова, А. Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии : рук. для врачей и науч. работников / А. Н. Белова. – Москва : Медкнига, 2004. – 456 с.
13. Белокрылов, Г. Аминокислоты, как стимуляторы иммуногенеза / Г. Белокрылов, И. Молчанова, Е. Сорочинская // Докл. АН СССР. – 1986. – Т. 26, № 2. – С. 471–473.
14. Березов, Т. Т. Биологическая химия / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. – Изд. 3-е. – Москва : Медицина, 2004. – Гл. 1 : Химия белков. – С. 19–77.
15. Березов, Т. Т. Метаболизм аминокислот и злокачественный рост / Т. Т. Березов // Вестн. АМН СССР. – 1982. – № 9. – С. 19–24.
16. Бериханова, Р. Р. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода у пациенток с метаболическим синдромом : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Р. Р. Бериханова. – Волгоград, 2009. – 166 л.
17. Биологическая химия / А. Д. Таганович [и др.] ; под ред. А. Д. Тагановича. – Минск : Выш. шк., 2013. – Гл. 8 : Химия и обмен нуклеиновых кислот, биосинтез белка. – С. 241–278.
18. Благодосклонная, Я. В. Ожирение и его потенциальная роль в развитии метаболического синдрома / Я. В. Благодосклонная, Е. И. Красильникова, А. Ю. Бабенко // Новые Санкт-Петербург. лечеб. ведомости. – 1998. – Т. 4, № 6. – С. 43–48.
19. Боровкова, Е. И. Тактика ведения беременных с ожирением и метаболическим синдромом : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Е. И. Боровкова. – Москва, 2013. – 248 л.
20. Бурмистров, С. О. Перекисное окисление липидов, белков и активность антиоксидантной системы сыворотки крови новорожденных и взрослых / С. О. Бурмистров, Е. Е. Дубинина, Е. В. Арутюнян // Акушерство и гинекология. – 1990. – № 3. – С. 3–5.

21. Бутрова, С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С. А. Бутрова // Рус. мед. журн. – 2001. – № 2. – С. 56–60.

22. Ведение беременности и родов у больных с метаболическим синдромом и тромбофилией / Е. Б. Передеряев [и др.] // Врач. – 2006. – № 14. – С. 45–47.

23. Введение в предиктивно-превентивную медицину: опыт прошлого и реалии дня завтрашнего / С. В. Сучков [и др.] // Терапевт. арх. – 2012. – № 8. – С. 81–85.

24. Введение в предиктивно-превентивную медицину: опыт прошлого и реалии дня завтрашнего / Т. А. Бодрова [и др.] // Вестн. РАМН. – 2013. – № 1. – С. 58–64.

25. Взаимосвязь физиологических изменений уровня гомоцистеина и его метаболитов со сдвигами в гормональном статусе у женщин второй половины неосложненной беременности / Т. В. Янушко [и др.] // Журн. ГрГМУ. – 2008. – № 4. – С. 58–61.

26. Вознесенская, Т. Г. Причины неэффективности лечения ожирения и способы ее преодоления / Т. Г. Вознесенская // Проблемы эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 6. – С. 51–54.

27. Вознесенская, Т. Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция / Т. Г. Вознесенская // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 2. – С. 2–6.

28. Ворохобина, Н. В. Применение дибикора у больных с сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом / Н. В. Ворохобина, А. В. Кузнецова // Рус. мед. журн. – 2010. – Т. 18, № 28. – С. 1–4.

29. Гаврилов, В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–36.

30. Гаврисюк, В. К. Применение омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в медицине / В. К. Гаврисюк // Укр. пульмонол. журн. – 2001. – № 3. – С. 5–10.

31. Ганчар, Е. П. Аминокислотный спектр плазмы крови у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина, А. В. Наумов // Мед. панорама. – 2014. – № 6 (150). – С. 24–27.

32. Ганчар, Е. П. Исследование продуктов перекисного окисления липидов у женщин с метаболическим синдромом / Е. П. Ганчар // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора А. А. Туревского, 17-18 апр. 2014 г. / ГрГМУ ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2014. – С.100–101.

33. Ганчар, Е. П. К вопросу о дефиците магния у женщин репродуктивного возраста, страдающих метаболическим синдромом / Е. П. Ганчар // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора М. В. Кораблева, Гродно, 18-19 апр. 2013 г. / ГрГМУ ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 96–97.

34. Ганчар, Е. П. Концентрация ароматических аминокислот у женщин репродуктивного возраста, страдающих метаболическим синдромом / Е. П. Ганчар // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора А. А. Туревского, 17-18 апр. 2014г. / ГрГМУ ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2014. – С. 99–100.

35. Ганчар, Е. П. Концентрация незаменимых аминокислот у женщин репродуктивного возраста, страдающих метаболическим синдромом / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина, А. В. Наумов // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 23 янв. 2014 г. / ГрГМУ ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2014. – С. 51–52.

36. Ганчар, Е. П. Метаболический синдром у женщин репродуктивного возраста, состояние углеводного и липидного обменов / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина, В. Б. Белуга // Охрана материнства и детства. – 2013. – № 1 (21). – С. 14–17.

37. Ганчар, Е. П. Метабомика в предикции эндокринного бесплодия у женщин с метаболическим синдромом / Е. П. Ганчар // Вестн. ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 40–49.

38. Ганчар, Е. П. Метод прегравидарной подготовки женщин с метаболическим синдромом и оценка его эффективности / Е. П. Ганчар // Репродуктив. здоровье. Восточ. Европа. – 2015. – № 4 (40) – С. 32–44.

39. Ганчар, Е. П. Нейротрансмиттерные аминокислоты у женщин репродуктивного возраста, страдающих метаболическим синдромом / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина, А. В. Наумов

// Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 23 янв. 2014 г. / ГрГМУ ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2014. – С. 52–54.

40. Ганчар, Е. П. Окислительный стресс у женщин репродуктивного возраста, страдающих метаболическим синдромом / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина // Кислород и свободные радикалы : материалы Респ. науч.-практ. конф. / ГрГМУ ; редкол.: В. В. Зинчук. – Гродно, 2014. – С. 33–35.

41. Ганчар, Е. П. Особенности психоэмоционального статуса и пищевого поведения у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина, И. Н. Яговдик // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 22 янв. 2013 г. / ГрГМУ ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 129–132.

42. Ганчар, Е. П. Особенности углеводного, липидного и аминокислотного обмена у женщин репродуктивного возраста, страдающих метаболическим синдромом / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина, А. В. Наумов // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук (пред.) [и др.]. – Минск, 2013. – Вып. 6. – С. 308–314.

43. Ганчар, Е. П. Оценка психоэмоционального статуса женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом и использованием опросников Спилберга-Ханина и Зунга / Е. П. Ганчар // Актуальные вопросы перинатологии : сб. науч. тр. обл. юбилейн. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 70-летию УЗ «Гродн. обл. клин. перинат. центр», 23 окт. 2015 г. / ГрГМУ ; редкол.: Л. В. Гутикова, Н. С. Паромонова, В. Л. Зверко, А. И. Пальцева – Гродно, 2015. – С.74–77.

44. Ганчар, Е. П. Оценка риска развития эндокринного бесплодия у женщин с метаболическим синдромом / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина, А. В. Наумов // Репродуктив. здоровье. Восточ. Европа. – 2014. – № 2 (32). – С. 119–128.

45. Ганчар Е. П. Перекисное окисление липидов у женщин репродуктивного возраста, страдающих метаболическим синдромом / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина // Актуальные проблемы медицины : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию

УО «Гродн. гос. мед. ун-т», Гродно, 3-4 окт. 2013 г. / ГрГМУ ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 144–147.

46. Ганчар, Е. П. Психологический и клинико-лабораторный профиль женщин репродуктивного возраста, страдающих метаболическим синдромом / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина, О. Е. Кузнецов // Репродуктив. здоровье. Восточ. Европа. – 2013. – № 4 (28). – С 64–73.

47. Ганчар, Е. П. Расстройства пищевого поведения, психоэмоционального статуса у женщин репродуктивного возраста, страдающих метаболическим синдромом / Е. П. Ганчар // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора М. В. Кораблева, Гродно, 18-19 апр. 2013 г. / ГрГМУ ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 98–99.

48. Ганчар, Е. П. Содержание таурина у женщин репродуктивного возраста, страдающих метаболическим синдромом / Е. П. Ганчар // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора М. В. Кораблева, Гродно, 18-19 апр. 2013 г. / ГрГМУ ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 97–98.

49. Ганчар, Е. П. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин репродуктивного возраста, страдающих метаболическим синдромом / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина // Мед. панорама. – 2013. – № 6 (141). – С. 36–41.

50. Ганчар, Е. П. Уровень свободных аминокислот и их производных в плазме крови у женщин репродуктивного возраста, страдающих метаболическим синдромом / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина // Журн. ГрГМУ. – 2014. – № 3 (47). – С. 66–70.

51. Гараева, О. И. Серосодержащие аминокислоты как маркеры состояния стресса / О. И. Гараева // Buletinul ASM. Stiintele vietii. Fiziologia si Sanocreatologia. – 2011. – № 3. – С. 50–62.

52. Геворкян, М. А. Метаболический синдром с позиций гинеколога / М. А. Геворкян // Лечащий врач. – 2007. – № 3. – С. 79–83.

53. Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. – Москва : Практика, 1999. – 459 с.

54. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека / И. И. Мирошниченко [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 1. – С. 53–61.

55. Горохова, Л. Г. Динамика обмена углеводов и липидов в системе мать-плод-новорожденный при ожирении у женщин : автореф. ... дис. канд. биол. наук : 03.00.13 / Л. Г. Горохова ; Иркут. гос. мед. ун-т. – Иркутск, 1995. – 19 с.

56. Григорян, О. Р. Актуальные вопросы прегравидарной подготовки у женщин с сахарным диабетом 1-го типа / О. Р. Григорян, Н. Н. Волеводз, Е. Н. Андреева // Проблемы репродукции. – 2013. – № 5. – С. 85–93.

57. Грицук, С. Ф. Синдром аминокислотного дисбаланса (энцефалопатия) и метаболическая дисфункция при критических состояниях в хирургии / С. Ф. Грицук, В. М. Безруков // Вестн. интенсив. терапии. – 2004. – № 2. – С. 10–13.

58. Громова, О. А. Резолвины и нейропротектины: систематический анализ нейропротективных производных омега-3 ПНЖК / О. А. Громова, И. Ю. Торшин // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – № 11. – С. 22–25.

59. Гусина, А. А. Гипергомоцистеинемия: причины и механизмы повреждающего действия / А. А. Гусина // Весці НАН Беларусі. – 2007. – № 2. – С. 117–123.

60. Гутикова, Л. В. Содержание аминокислот в плазме крови у женщин с гестозом до родов и после них / Л. В. Гутикова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2012. – № 6. – С. 10–13.

61. Гутикова, Л. В. Характеристика функциональной системы мать-плацента-плод при позднем гестозе с учетом гормонов и липорастворимых антиоксидантов : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Л. В. Гутикова. – Гродно, 2004. – 108 л.

62. Данилова, Л. И. Метаболический синдром : учеб. пособие / Л. И. Данилова, Н. В. Мурашко. – Минск : БелМАПО, 2005. – 24 с.

63. Демидова, Т. Ю. Ожирение – основа метаболического синдрома / Т. Ю. Демидова // Лечащий врач. – 2002. – № 5. – С. 15–19.

64. Демографический сборник Республики Беларусь : стат. сб. / Нац. стат. ком. Респ. Беларусь, Гос. ком. по имуществу ; редкол.: В. И. Зиновский (пред.) [и др.]. – Минск : Нац. стат. ком. Респ. Беларусь, 2014. – 412 с.

65. Диденко, В. А. Метаболический синдром X: история вопроса и этиопатогенез / В. А. Диденко // Лаб. медицина. – 1999. – № 2. – С. 49–57.

66. Докшина, Г. А. Некоторые инсулиноподобные эффекты таурина / Г. А. Докшина, Т. Ю. Силаева, Е. И. Ярцев // Вопр. мед. химии. – 1976. – № 22. – С. 503–507.

67. Доскина, Е. В. Метаболический синдром – это очень серьезно! / Е. В. Доскина // Диабет. Образ жизни. – 2007. – № 3. – С. 57–59.

68. Доскина, Е. В. Современные возможности комплексной терапии у женщин менопаузального возраста с метаболическим синдромом / Е. В. Доскина, А. С. Аметов // Доктор. Ру. – 2009. – № 6. – С. 50.

69. Дубоссарская, З. М. Метаболический синдром и гинекологические заболевания / З. М. Дубоссарская, Ю. А. Дубоссарская // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 2. – С. 28–38.

70. Елизарова, Е. П. Дефицит таурина в России и его последствия. Эффекты дибикора в клинике / Е. П. Елизарова, Е. В. Доскина // Справ. поликлин. врача. – 2011. – № 8. – С. 16–19.

71. Ерченко, Е. Н. Патологические особенности углеводного и липидного обменов и состояние новорожденных у беременных с избыточной массой тела и ожирением : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 ; 14.00.01 / Е. Н. Ерченко ; Сургут. гос. мед. ун-т Ханты-Манс. авт. окр.-Югры. – Сургут, 2009. – 28 с.

72. Жарко, В. И. Здоровье женщины – здоровье нации! / В. И. Жарко, Р. А. Часнойть, С. Д. Шилова // Рецепт. Новая стратегия в диагностике и лечении репродуктивных нарушений. – 2008. – С. 19–35. – Спецвып.

73. Жижин, К. С. Медицинская статистика : учеб. пособие / К. С. Жижин. – Ростов н/Д : Феникс, 2007. – 160 с.

74. Задионченко, В. С. Психологические особенности и качество жизни больных артериальной гипертензией с метаболическими факторами риска / В. С. Задионченко // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 9. – С. 15–19.

75. Захарова, Н. И. Материнская смертность в регионе с высокой рождаемостью / Н. И. Захарова // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 2. – С. 21–24.

76. Зборовская, И. А. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты / И. А. Зборовская, М. В. Банникова // Вестн. РАМН. – 1995. – № 6. – С. 53–59.

77. Зимин, Ю. В. Метаболические расстройства в рамках метаболического синдрома X (синдрома инсулинорезистентности): необходимость строгого применения критериев диагностики синдрома / Ю. В. Зимин // Кардиология. – 1999. – № 8. – С. 59–67.

78. Зимин, Ю. В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X / Ю. В. Зимин // Кардиология. – 1998. – № 6. – С. 71–81.

79. Зинчук, В. В. Проблема формирования прооксидантно-антиоксидантного состояния организма / В. В. Зинчук // Мед. новости. – 2002. – № 4. – С. 9–14.

80. Иззати-Заде, К. Ф. Нарушения обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы / К. Ф. Иззати-Заде, А. В. Баша, Н. Д. Демчук // Журн. неврологии и психиатрии. – 2004. – № 9. – С. 62–72.

81. Казимирко, В. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека / В. Казимирко, В. Мальцев // Здоровье Украины. – 2004. – № 98. – С. 41–43.

82. Калугин, С. А. Влияние нового отечественного концентрата № 3 полиненасыщенных жирных кислот эпадена на функциональную активность *in vitro* / С. А. Калугин, Г. Н. Петрухина, В. А. Макаров // Эксперим. и клин. фармакология. – 2000. – № 63 (1). – С. 45–50.

83. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике : в 2 т. / В. С. Камышников. – 2-е изд. – Минск : Беларусь, 2002. – Т. 2. – 464 с.

84. Кац, Я. А. Периоды и фазы болезни в свете предиктивно-превентивной медицины. Значение и принципы интегративной диагностики / Я. А. Кац // Клин. медицина. – 2013. – № 6. – С. 75–77.

85. Киреев, С. А. Особенности клинического течения ХОБЛ при метаболическом синдроме: роль системного воспаления

/ С. А. Киреев, А. С. Рязанов, Н. Н. Еременко
// Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 2. – С. 46–48.

86. Кишкун, А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 822 с.

87. Клинические и метаболические эффекты таурина у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников / Т. А. Зыкова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1. – С. 89–93.

88. Колбасова, Е. А. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности у женщин с менопаузальным синдромом / Е. А. Колбасова // Репродуктив. здоровье. Восточ. Европа. – 2013. – № 1. – С. 37–47.

89. Кононенко, И. В. Метаболический синдром с позиции эндокринолога: что мы знаем, и что уже можем сделать / И. В. Кононенко, Е. В. Суркова, М. Б. Анциферов // Проблемы эндокринологии. – 1999. – № 4. – С. 36–41.

90. Конторщиков, К. Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии : учеб. пособие / К. Н. Конторщиков ; Нижегород. гос. мед. акад. – Н. Новгород, 2000. – 24 с.

91. Конюх, Е. А. Гомоцистеин: роль в развитии и прогрессировании хронической болезни почек / Е. А. Конюх, А. В. Наумов, Н. С. Парамонова // Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 3. – С. 18–24.

92. Костин, В. Н. Статистические методы и модели : учеб. пособие / В. Н. Костин, Н. А. Тишина. – Оренбург : ГОУ ОГУ, 2004. – 138 с.

93. Костюченко, Г. И. Гипергомоцистеинемия: клиническое значение, возрастные особенности, диагностика и коррекция / Г. И. Костюченко // Клин. геронтология. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 32–40.

94. Котов, Ю. Б. Практические методы статистического анализа медицинских данных / Ю. Б. Котов // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2007. – № 3. – С. 67–76.

95. Кошелева, Н. Г. Роль гипомagneмии в акушерской патологии и методы ее коррекции / Н. Г. Кошелева // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. – 1999. – № 1. – С. 42–46.

96. Кузнецова, И. В. Метаболические нарушения при синдроме поликистозных яичников / И. В. Кузнецова,

В. Н. Коновалова // *Акушерство и гинекология*. – 2004. – № 4. – С. 9–12.

97. Кузнецова, И. В. Роль полиненасыщенных жирных кислот в обеспечении здоровья матери и ребенка / И. В. Кузнецова // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 9. – С. 4–9.

98. Кузьмина-Крутецкая, С. Р. Метаболический синдром у женщин / С. Р. Кузьмина-Крутецкая, М. А. Репина. – Санкт-Петербург : Изд-во Н-Л, 2011. – 76 с.

99. Кулинский, В. И. Биохимические аспекты воспаления / В. И. Кулинский // *Биохимия*. – 2007. – Т. 72. – С. 733–746.

100. Ланкин, В. З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков // *Кардиология*. – 2000. – № 7. – С. 48–61.

101. Лосева, Н. В. Опыт применения препарата дибикор в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени / Н. В. Лосева, Е. Е. Моисеенко // *Фарматека*. – 2010. – № 13. – С. 63–67.

102. Лин, Т. Репродуктивное здоровье населения и репродуктивные права в странах Восточной Европы / Т. Лин // *Планирование семьи*. – 1998. – № 3. – С. 4–5.

103. Лискович, В. А. Стандартизация медицинских технологий в акушерко-гинекологической практике : [монография] / В. А. Лискович, И. А. Наумов, Р. А. Часнойть. – Гродно : ГрГМУ, 2004. – Гл. 2 : Организация амбулаторно-поликлинической помощи АГП в Гродненской области. – С. 21–94.

104. Магний при патологии беременности и родов / О. П. Алексеева [и др.] // *Рус. мед. журн.* – 2004. – № 1. – С. 30.

105. Мазо, Г. Э. Метаболический синдром у пациентов с депрессивным расстройством: актуальное состояние проблемы : (обзор лит.) / Г. Э. Мазо, Т. М. Шманева // *Обозрение психиатрии и мед. психологии*. – 2009. – № 4. – С. 9–13.

106. Мамедов, М. Н. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома / М. Н. Мамедов, Р. Г. Оганов // *Кардиология*. – 2004. – № 9. – С. 4–8.

107. Мановицкая, А. В. Метаболическая терапия у пациентов с метаболическим синдромом / А. В. Мановицкая // Эндокринология. – 2012. – № 2. – С. 25–28.

108. Мараховский, Ю. Х. Гомоцистеин, фолиевая кислота и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний / Ю. Х. Мараховский // Медицина. – 2000. – № 1. – С. 21–24.

109. Марковская, Т. В. Свободнорадикальные процессы и состояние антиоксидантной системы у женщин с синдромом поликистозных яичников после оперативного лечения и воздействия гипербарической оксигенации / Т. В. Марковская, С. И. Михалевич, Ж. В. Болтрушко // Мед. панорама. – 2002. – № 6. – С. 23–24.

110. Мельниченко, Г. А. Ожирение и инсулинорезистентность – факторы риска и составляющая часть МС / Г. А. Мельниченко, Е. Н. Пышкина // Терапевт. арх. – 2001. – Т. 73, № 12. – С. 5–12.

111. Место метаболического синдрома в сердечно-сосудистом континууме / А. Л. Верткин [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 3. – С. 71–75.

112. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А. Д. Макацария [и др.]. – Москва : МИА, 2006. – Гл. 1 : Ожирение и метаболический синдром. – С. 11–86 ; Гл. 2 : Ожирение, метаболический синдром и репродуктивная система. – С. 87–211.

113. Метаболический синдром у женщин: две грани одной проблемы / Н. М. Подзолкова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 6. – С. 28–33.

114. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

115. Методы оценки оксидативного статуса : учеб.-метод. пособие для вузов / сост. Т. И. Рохманова [и др.]. – Воронеж : Издат.-полигр. центр ВГУ, 2009. – 62 с.

116. Метод прегравидарной подготовки женщин с метаболическим синдромом : инструкция по применению № 068-0613 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 04.10.2013 / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина, И. Н. Яговдик, Т. Ю. Егорова, С. С. Купрашевич, С. А. Разина, Т. В. Кунцевич ; разработ.: УО «ГрГМУ», УЗ «Гродн. центр. гор. поликлиника, жен.

консультация № 2», УЗ «Гродн. обл. клин. перинат. центр». – Гродно, 2013. – 15 с.

117. Михалевич, С. И. Лечение пациенток с синдромом поликистозных яичников препаратом «Глюкомет» / С. И. Михалевич // Мед. новости. – 2007. – № 10. – С. 69–70.

118. Михалевич, С. И. Метаболический синдром в акушерстве / С. И. Михалевич, А. В. Ещенко, Н. Л. Андреева // Искусство медицины. – 2011. – № 1. – С. 157–166.

119. Молодан, Д. В. Особенности перекисного окисления липидов при гипертонической болезни с ожирением и гиперурикемией / Д. В. Молодан // Журн. клин. эксперим. мед. достижений. – 2013. – Т. 1, № 3. – С. 341–346.

120. Мочалов, А. А. Нарушения в системе гемостаза и его коррекция у беременных с метаболическим синдромом / А. А. Мочалов, Е. И. Соколов, И. Б. Манухин // Лечащий врач. – 2011. – № 3. – С. 43–47.

121. Мурашко, Л. Е. Применение эйкозола в акушерской практике / Л. Е. Мурашко, Т. Н. Сокур, О. Л. Иванова // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 4. – С. 36–38.

122. Мычка, В. Б. Метаболический синдром: диагностика и дифференцированный подход к лечению / В. Б. Мычка, И. Е. Чазова // Медицина. Качество жизни. – 2005. – № 3 (10). – С. 28–33.

123. Нарушение углеводного обмена у беременных с инсулинорезистентностью / Е. И. Соколов [и др.] // Эффектив. фармакотерапия. Эндокринология. – 2010. – № 6. – С. 34–38.

124. Наумов, А. В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы / А. В. Наумов. – Минск : Проф. изд., 2013. – 312 с.

125. Наумов, А. В. Роль нарушений процессов метилирования и обмена метионина в патогенезе заболеваний человека / А. В. Наумов // Журн. ГрГМУ. – 2007. – № 1. – С. 4–7.

126. Наумов, А. В. Современные представления об этиологии и патогенезе шизофрении / А. В. Наумов, Ю. Е. Разводовский // Мед. панорама. – 2008. – № 7. – С. 5–10.

127. Недостаточность магния – достоверный фактор риска комор-бидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевоего статуса в регионах России / О. А. Громова [и др.] // Фарматека. – 2013. – № 259 (6). – С. 116–129.

128. Недосугова, Л. В. Место дибикора в комплексной терапии сахарного диабета / Л. В. Недосугова // Фарматека. – 2008. – № 17. – С. 22–27.

129. Нефедов, Л. И. Механизмы регуляторных эффектов и стратегия использования аминокислот и их производных в качестве эффективных средств метаболической терапии и новых лекарственных препаратов / Л. И. Нефедов // Теория и практика медицины : рецензируемый науч.-практ. ежегодник. – Минск, 2000. – № 2. – С. 86–88.

130. Нечаева, Г. И. Эффективность и переносимость таурина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диастолической дисфункцией левого желудочка / Г. И. Нечаева, Е. А. Ряполова, И. В. Друк // Лечащий врач. – 2011. – № 11. – С. 87–91.

131. Николаева-Балл, Д. Р. Состояние адаптационных механизмов у женщин с метаболическим синдромом и гестозом в III триместре беременности / Д. Р. Николаева-Балл, Н. И. Кан // Биомед. журн. – 2012. – Т. 13. – С. 803–818.

132. О демографической ситуации в 2013 году [Электронный ресурс] / Нац. стат. ком. Респ. Беларусь. – Режим доступа: <http://belstat.gov.by/homep/ru/indicators/pressrel/demographics.php>. – Дата доступа: 21.02.2014.

133. Овсянникова, Т. В. Восстановление менструально-овариальной функции у пациенток с ожирением / Т. В. Овсянникова, И. Н. Соловьева // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 5. – С. 237–242.

134. Овсянникова, Т. В. Гонадотропная функция инсулина. Гиперандрогения и гиперинсулинемия / Т. В. Овсянникова // Проблемы репродукции. – 1998. – № 6. – С. 5–8.

135. Овсянникова, Т. В. Синдром поликистозных яичников, как причина нарушения репродуктивной функции / Т. В. Овсянникова // Рус. мед. журн. – 2000. – № 18. – С. 755–758.

136. Ожирение и артериальная гипертония / А. М. Шилов [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 8–12.

137. Оздоева, Л. Д. Взаимосвязь факторов риска атеросклероза и тревожно-депрессивных состояний у мужчин из неорганизованной популяции / Л. Д. Оздоева // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2003. – № 2 (1). – С. 59–64.

138. Особенности метаболического синдрома у детей / Л. М. Беляева [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2009. – № 5 (06). – С. 41–49.

139. Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение / Л. Д. Белоцерковцева [и др.]. – Москва, 2010. – 73 с.

140. Особенности течения беременности родов и раннего неонатального периода у женщин с метаболическим синдромом / Н. В. Стрижова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 6. – С. 22–24.

141. Передеряева, Е. В. Основные принципы ведения беременности и безопасного родоразрешения у женщин с метаболическим синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Е. В. Передеряева ; Первый Моск. гос. мед. ун-т им. И. М. Сеченова. – Москва, 2006. – 24 с.

142. Пересада, О. А. Современная концепция невынашивания беременности: этиопатогениз, диагностика, профилактика и лечение: информ.-метод. пособие / О. А. Пересада. – Минск : ДокторДизайн, 2006. – 39 с.

143. Петров, Д. П. Ожирение (психосоматические и диетологические аспекты лечения) / Д. П. Петров, Л. И. Назаренко. – Санкт-Петербург : СПбМАПО, 1999. – 196 с.

144. Плоцкий, А. Р. Гомоцистеин и пороки развития плода / А. Р. Плоцкий, Т. Ю. Егорова, А. В. Наумов // Журн. ГрГМУ. – 2007. – № 1. – С. 167–170.

145. Погосова, Г. В. Депрессия у больных ишемической болезнью сердца и новые возможности её лечения / Г. В. Погосова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 4, № 5. – С. 195–198.

146. Подзолкова, В. Н. Ожирение и репродуктивная функция женщины : учеб. пособие / В. Н. Подзолкова. – Москва : РГМУ, 2006. – 30 с.

147. Попова Т. П. Свободнорадикальные процессы в крови и структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов при метаболическом синдроме : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.04 / Т. П. Попова ; Юж. федер. ун-т. – Ростов н/Д, 2009. – 25 с.

148. Прегравидарная подготовка женщин репродуктивного возраста, страдающих бронхиальной астмой : инструкция по

применению № 010-0311 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 16.03.2011 / ГУО «БГМУ» ; авт.-сост.: О. С. Лобачевская [и др.]. – Минск, 2011. – 5 с.

149. Преображенская, И. С. Лечение психовегетативных расстройств / И. С. Преображенская, А. В. Москвин // Рус. мед. журн. – 2002. – № 25. – С. 3–6.

150. Приленская, А. В. Зависимое пищевое поведение: клиника, систематика и пути коррекции / А. В. Приленская, Б. Ю. Приленский // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. – 2008. – № 2. – С. 102–105.

151. Прилепская, В. Н. Проблема ожирения и здоровье женщины / В. Н. Прилепская // Гинекология. – 2005. – № 4. – С. 3–6.

152. Пшеничникова, Е. Б. Метаболический синдром и тромбофилия: состояния высокого риска у беременных / Е. Б. Пшеничникова, Т. Б. Пшеничникова, А. Д. Макацария // Рус. мед. журн. – 2006. – С. 53–60. – Спецвып.

153. Пшеничникова, Е. Б. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии у женщин с метаболическим синдромом / Е. Б. Пшеничникова, Т. Б. Пшеничникова, А. Д. Макацария // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 4. – С. 15–19.

154. Пшеничникова, М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М. Г. Пшеничникова // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2000. – № 3. – С. 21–29.

155. Раевский, М. Статистика. Текущая демографическая ситуация в Беларуси / М. Раевский // Бел. деловая газ. – 2014. – 1 июля. – С. 1.

156. Райгородская, Д. Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты : учеб. пособие / Д. Я. Райгородская ; Самар. гос. мед. ун-т. – Самара, 2002. – С. 17–21.

157. Рапопорт, С. И. Метаболический синдром – психосоматические соотношения / С. И. Рапопорт, Д. Б. Колесников // Клин. медицина. – 2008. – Т. 86, № 2. – С. 14–18.

158. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – Москва : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

159. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического

синдрома. Второй пересмотр // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2009. – № 6. – С. 1–29. – Прил. 2.

160. Репродуктивное здоровье женщины как критерий биоэкологической оценки окружающей среды / Э. К. Айламазян [и др.] // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. – 1997. – № 3. – С. 72–78.

161. Роль биохимических и радиологических методов исследования в оценке прогноза при острой ишемии конечностей / Н. А. Сергеева [и др.] // Клин. хирургия. – 1989. – № 7. – С. 20–22.

162. Роль гипергомоцистеинемии в реализации репродуктивных потерь и методы ее коррекции / Л. А. Герилевич [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 4. – С. 84–88.

163. Роль магния в формировании метаболического синдрома, коррекции избыточного веса и ожирения у детей и подростков / О. А. Громова [и др.] // Педиатрия. – 2014. – Т. 93, № 2. – С. 123–133.

164. Савельева, И. В. Беременность и метаболический синдром: состояние проблемы / И. В. Савельева // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2010. – № 2. – С. 28–31.

165. Савельева, И. В. Особенности течения беременности, исходы родов для матери и плода при метаболическом синдроме / И. В. Савельева, С. В. Баринов // Врач. – 2009. – № 8 – С. 18–20.

166. Савельева, Л. В. Современная концепция лечения ожирения: клинические рекомендации для практикующих врачей / Л. В. Савельева // Фарматека. – 2007. – № 12. – С. 41–46.

167. Саркисова, А. В. Течение беременности и родов у женщин с метаболическим синдромом : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / А. В. Саркисова. – Москва, 2004. – 85 л.

168. Свободно-радикальное окисление и антиоксидантная защита при сахарном диабете / И. И. Дедова [и др.] ; под общ. ред. И. И. Дедова. – Москва, 2003. – 40 с.

169. Северина, Т. И. Клиническая и метаболическая эффективность препарата дибикор у больных сахарным диабетом 2 типа / Т. И. Северина, Е. Н. Попкова, Н. Ю. Трельская // Фарматека. – 2011. – № 5. – С. 126–129.

170. Серов, В. Н. Гинекологическая эндокринология : [руководство] / В. Н. Серов, В. Н. Прилепская, Т. В. Овсянникова.

– 4-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2012. – Гл. 11 : Ожирение и репродуктивная система женщины. – С. 279–326.

171. Серов, В. Н. Клинико-патогенетические варианты гормональной недостаточности яичников у женщин с метаболическим синдромом / В. Н. Серов, Н. И. Кан // *Акушерство и гинекология*. – 2004. – № 5. – С. 29–34.

172. Серов, В. Н. Метаболический синдром: гинекологические проблемы / В. Н. Серов // *Акушерство и гинекология*. – 2006. – С. 9–10. – Прил.

173. Серосодержащие аминокислоты в диагностике, целенаправленном поддержании и формировании здоровья / В. К. Чокинэ [и др.] // *Buletinul ASM. Stiintele vietii*. – 2011. – № 3 (315). – С. 15–35.

174. Сидельникова, В. М. Применение омега-3 ПНЖК для профилактики и комплексного лечения тромбофилических нарушений при беременности / В. М. Сидельникова // *Рус. мед. журн.* – 2008. – Т. 16, № 6. – С. 1–6.

175. Сидоренко, Г. И. Роль гомоцистеина в тромбо- и атерогенезе. Возможности и перспективы витаминной коррекции / Г. И. Сидоренко [и др.] // *Кардиология*. – 2001. – № 3. – С. 56–61.

176. Симаненков, В. И. Психосоматические аспекты депрессии в общетерапевтической практике / В. И. Симаненков // *Клин. питание*. – 2005. – № 4. – С. 27–30.

177. Симаненков, В. И. От теории психосоматической медицины – к терапевтической практике / В. И. Симаненков // *Медлайн-экспресс*. – 2006. – № 4 (187). – С. 3–7.

178. Сметник, В. П. Синдром поликистозных яичников / В. П. Сметник // *Мед. новости*. – 2001. – № 9. – С. 42–43.

179. Соболева, Е. В. Гомоцистеинемия как мишень терапевтического воздействия у больных ишемической болезнью сердца / Е. В. Соболева // *Cons. Med.* – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 44–48.

180. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов / Е. В. Калинина [и др.] // *Вестн. РАМН*. – 2010. – № 3. – С. 56–64.

181. Содержание свободных аминокислот в сыворотке крови у женщин с хирургической и естественной менопаузой / Е. А. Колбасова [и др.] // *Вестн. ВГМУ*. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 84–90.

182. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у детей с ожирением / Н. В. Болотова [и др.] // Педиатрия. – 2006. – № 4. – С. 11–15.

183. Состояние углеводного и жирового обмена и риск перинатальной патологии у беременных с ожирением / Л. Д. Белоцерковцева [и др.] // Вестн. новых мед. технологий. – 2008. – Т. 15, № 2. – С. 5.

184. Старостина, Е. Г. Ожирение как психосоматическое заболевание / Е. Г. Старостина // Ожирение и метаболизм. – 2005. – № 3. – С. 18–21.

185. Старостина, Е. Г. Расстройства приема пищи: клинико-эпидемиологические аспекты и связь с ожирением / Е. Г. Старостина // Врач. – 2005. – № 2. – С. 28–31.

186. Терешко, Е. В. Прегравидарная подготовка и ведение беременности у женщин с системной красной волчанкой / Е. В. Терешко, В. М. Савицкая, С. А. Павлюкова // Мед. журн. – 2014. – № 2. – С. 140–143.

187. Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с метаболическим синдромом / И. О. Макаров [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2012. – № 3. – С. 36–41.

188. Течение беременности у женщин с метаболическим синдромом с учетом патогенетической роли тромбофилии / Е. Б. Передеряева [и др.] // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 60–67.

189. Торшин, И. Ю. Систематический анализ молекулярных механизмов воздействия омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на аритмию / И. Ю. Торшин, О. А. Громова, Е. Ю. Егорова // Кардиология. – 2011. – № 5. – С. 37–49.

190. Торшин, И. Ю. Систематический анализ мирового опыта изучения неврологических эффектов омега-3 ПНЖК / И. Ю. Торшин, Е. И. Гусев, О. А. Громова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – № 12. – С. 28–32.

191. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / В. О. Бицадзе [и др.] // Практ. медицина. – 2012. – № 5. – С. 22–29.

192. Успенский, Ю. П. Депрессивные расстройства у больных с метаболическим синдромом: клиническое значение и пути их коррекции / Ю. П. Успенский, Е. В. Балукова // Труд. пациент. – 2006. – № 12. – С. 23–25.

193. Хейфец, С. Н. Диагностика гиперандрогенных состояний у женщин / С. Н. Хейфец, Е. Г. Иванов / Акушерство и гинекология. – 1995. – № 1. – С. 12–14.

194. Холодова, Е. А. Ожирение: клинико-гормональные аспекты / Е. А. Холодова, Л. И. Данилова, В. И. Шутова // Здоровоохранение. – 2008. – № 2. – С. 20–25.

195. Хохлов, Р. А. Распространенность абдоминального ожирения по данным анализа репрезентативной выборки / Р. А. Хохлов, Э. В. Минаков, Г. И. Фурменко // Ожирение и метаболизм. – 2008. – № 1. – С. 12–16.

196. Чазова, Е. И. Цереброваскулярные осложнения при метаболическом синдроме: возможные подходы к снижению риска / Е. И. Чазова, В. Б. Мычка, К. М. Мамырбаева // Терапевт. арх. – 2004. – Т. 76, № 6. – С. 74–80.

197. Чернуха, Е. А. Ведение беременности и родов у женщин с ожирением / Е. А. Чернуха, Г. Г. Чернуха // Акушерство и гинекология. – 1992. – № 1. – С. 68–73.

198. Чернуха, Г. Е. Ожирение как фактор риска нарушений репродуктивной системы у женщин / Г. Е. Чернуха // Cons. Med. – 2007. – № 8. – С. 84–86.

199. Чернышева, Е. Н. Влияние сиофора на процесс перекисного окисления липидов и антиоксидантный статус у пациенток с метаболическим синдромом / Е. Н. Чернышева, Т.Н. Панова // Саратов. науч.-мед. журн. – 2013. – Т. 9, № 4. – С. 744-748.

200. Чиркин, А. А. Метаболический синдром: диагностика, лечение / А. А. Чиркин, С. А. Голубев // Мед. новости. – 2002. – № 10. – С. 23–29.

201. Чубриева, С. Ю. Диагностические критерии метаболического синдрома у женщин / С. Ю. Чубриева // Эфферент. терапия. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 63–69.

202. Чубриева, С. Ю. Метаболический синдром и его диагностические критерии / С. Ю. Чубриева, Н. В. Глухов, И. В. Чубкин // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2007. – № 2 (18). – С. 128–133.

203. Чухарева, Н. А. Особенности течения беременности у женщин с ожирением / Н. А. Чухарева, Н. К. Рунихина, Е. Н. Дудинская // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 2. – С. 9–13.

204. Шестакова, М. В. Опыт применения Дибикора при сахарном диабете 2 типа / М. В. Шестакова, Л. А. Чугунова, М. Ш. Шамхалова // Сахар. диабет. – 2007. – № 1. – С. 2–3.

205. Широков, Е. А. Неврологические синдромы, связанные с нарушениями обмена гомоцистеина / Е. А. Широкая, С. Ф. Леонова // Клин. медицина. – 2006. – № 12. – С. 39–42.

206. Шипачев, Р. Ю. Исследование клинико-психологических характеристик женщин, страдающих алиментарно-конституциональным ожирением, в связи с задачами краткосрочной психотерапии : дис. канд. мед. наук : 19.00.04 / Р. Ю. Шипачев. – Санкт-Петербург, 2007. – 141 л.

207. Шляхто, Е. В. Метаболический синдром: прошлое, настоящее и будущее / Е. В. Шляхто, Е. И. Баранова, О. Д. Беляева // Эфферент. терапия. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 74–75.

208. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy / C. M. Smuts [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – № 101. – P. 469–479.

209. A review of the metabolic syndrome / B. Balkau [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2007. – Vol. 33. – P. 405–413.

210. Abebe, W. Effects of taurine on the reactivity of aortas from diabetic rats / W. Abebe // *Life Sci.* – 2008. – № 82. – P. 279–289.

211. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress / Y. Y. Sautin [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2007. – Vol. 293. – P. 584–596.

212. Aerts, L. Taurine and taurine-deficiency in the perinatal period / L. Aerts, F. A. Van Assche // *J. Perinat. Med.* – 2002. – № 30. – P. 281–286.

213. Al-Bekairi, A.M. Effect of hypoxia and/or cold stress on plasma and brain amino acids in rat / A. M. Al-Bekairi // *Res. Commun. Pathol. Pharmacol.* – 1989. – Vol. 64, № 2. – P. 289–297.

214. Andersen, P. Hypercoagulability and reduced fibrinolysis in hyperlipidemia: relationship to the metabolic cardiovascular syndrome / P. Andersen // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 20, № 8. – P. 29–31.

215. Arany, E. Taurine supplement in early life altered islet morphology, decreased insulinitis and delayed the onset of diabetes in

non-obese diabetic mice / E. Arany, B. Strutt, P. Romanus // *Diabetologia*. – 2004. – № 47. – P. 1831–1837.

216. Barbieri, R. I. Hyperandrogenic disorders / R. I. Barbieri // *Clin. Obstet. Gynec.* – 1990. – Vol. 33, № 3. – P. 640–654.

217. Bent, S. Omega-3 fatty acids for autistic spectrum disorder: a systematic review / S. Bent, K. Bertoglio, R. L. Hendren // *J. Autism Dev. Disord.* – 2009. – Vol. 39, № 8. – P. 1145–1154.

218. Berliner, J. A. Atherosclerosis: basic mechanism oxidation, inflammation, and genetic / J. A. Berliner, M. Navab, A. M. Fogelman // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91. – P. 2488–2496.

219. Biofluid metabolomics using NMR spectroscopy: the road to biomarkers discovery in gastroenterology and hepatology / N. R. Patel [et al.] // *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 239–251.

220. Biomarkers in Parkinson's disease (recent update) / S. Sharma [et al.] // *Neurochem. Int.* – 2013. – № 63. – P. 201–229.

221. Bjorntorp, P. Coronary disease and obesity / P. Bjorntorp // *Medicographia*. – 1991. – Vol. 13, № 1. – P. 45–47.

222. Blokhina, O. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress review / O. Blokhina, E. Virolainen, K. V. Fagerstedt // *Ann. Bot. (Lond)*. – 2003. – № 91. – P. 179–194.

223. Boden-Albala, B. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan / B. Boden-Albala, R. L. Sacco, H. S. Lee // *Stroke*. – 2008. – T. 39, № 1. – P. 30–35.

224. Body mass index, abdominal adiposity and developed countries / S. Dol [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2002. – Vol. 26, № 1. – P. 48–57.

225. Bondia-Pons, I. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity / I. Bondia-Pons, L. Ryan, J. A. Martinez // *J. Physiol. Biochem.* – 2012. – Vol. 68, № 1. – P. 130–139.

226. Bonora, E. The metabolic syndrome and cardiovascular disease / E. Bonora // *Ann. Med.* – 2006. – Vol. 38, № 1. – P. 64–80.

227. Botella Llusia, J. Metabolic syndrome X in women / J. Botella Llusia // *An. R. Acad. Nac. Med.* – 2000. – Vol. 117, № 2. – P. 317–327.

228. Bougain, A. Obesity in obstetrics and gynecology / A. Bougain, U. Isnard, I. V. Gillet // *Eur. J. Obstet. Reprod. Biol.* – 1998. – Vol. 77, № 2. – P. 217–228.

229. Burr, J. Are eating disorders feminine addictions? / J. Burr, M. Reid // *J. Addict. Res. Ther.* – 2000. – Vol. 8, № 3. – P. 203-211.

230. Camus, J. P. Goutte, diabet, hiperlipemie: un trisyndrome metabolique / J. P. Camus // *Rev. Rhumat.* – 1966. – № 33. – P. 10–14.

231. Cardiovascular risk factors clustering features of insulin resistance syndrome (Syndrome X) in a biracial (Black-White) population of children, adolescents, and young adults: the Bogalusa Heart Study / W. Chen [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1999. – № 150. – P. 667-674.

232. Cheatham, C. L. Fish oil supplementation during lactation: effects on cognition and behavior at 7 years of age / C. L. Cheatham, A. S. Nerhammer, M. Asserhøj // *Lipids.* – 2011. – № 46 (7). – P. 637–645.

233. Chen, Y. X. Effects of taurine on proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells in vitro / Y. X. Chen, X. R. Zhang, W. F. Xie // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2004. – № 3 (1). – P. 106–109.

234. Chen, X. Taurine supplementation prevents ethanol-induced decrease in serum adiponectin and reduces hepatic steatosis in rats / X. Chen, B. M. Sebastian, H. Tang // *Hepatology.* – 2009. – № 49 (5). – P. 1554–1562.

235. Cherif, H. Effects of taurine on the insulin secretion of rat fetal islets from dams fed a low-protein diet / H. Cherif, B. Reusens, M. T. Ahn // *J. Endocrinol.* – 1998. – № 159. – P. 341–348.

236. Christie, A. Clinical risk factors may predict depression during pregnancy / A. Christie // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – № 202. – P. 5–14.

237. Coodnick, P. J. Treatment of depression in patient with diabetes mellitus / P. J. Coodnick, J. H. Henry, V. M. Buki // *J. Clin. Psychiatry.* – 1995. – № 56 (4). – P. 128–136.

238. Comorbid psychiatric disorders in depressed patients: demographic and clinical features / A. J. Rush [et al.] // *J. Affect. Disord.* – 2005. – Vol. 87, № 1. – P. 43–55.

239. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinemia in PCOD / G. A. Burghen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1980. – № 50. – P. 113–115.

240. Daviss, B. Growing pains for metabolomics / B. Daviss // *Scientist.* – 2005. – Vol. 19, № 8. – P. 25–28.

241. D-amino acids in normal ageing and pathogenesis of neurodegenerative diseases / A. V. Chervyakov // *Neurochem. J.* – 2011. – Vol. 5, № 2. – P. 100–114.

242. De Fronzo, R. A. Insulin resistance: A multi-faceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dislipidemia and atheroaclerotic heart disease / R. A. De Franzo, E. Ferranini // *Diabetes Care.* – 1991. – Vol. 14. – P. 173–194.

243. Depression as a risk factor for cardiac events in established coronary heart disease: a review of possible mechanisms / R. M. Carney [et al.] // *Ann. Behav. Med.* – 1995. – № 17. – P. 142–149.

244. Depressive symptoms predict hospitalization for adolescents with type 1 diabetes mellitus / M. Sunita [et al.] // *Pediatrics.* – 2005. – № 115. – P. 1315-1319.

245. Dietary magnesium intake is related to metabolic syndrome in older Americans / N. M. McKeown [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 2008. – № 47 (4). – P. 210–216.

246. Dietary patterns and risk of dementia: the three-city cohort study / P. Barberger-Gateau [et al.] // *Neurology.* – 2007. – Vol. 69. – P. 1921-1930.

247. Dietary soya intake alters plasma antioxidant status and lipid peroxidation in postmenopausal women with the metabolic syndrome / L. Azadbakht [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2007. – Vol. 98. – P. 807–813.

248. Dyerberg, J. Coronary heart disease in Greenland Inuit: A paradox. Implication for Western diet patterns / J. Dyerberg // *Arctic. Med. Res.* – 1989. – № 48. – P. 47–54.

249. Eapen, L. Serum homocysteine levels in patients with severe radiation toxicity following radical external beam radiotrtherapy / L. Eapen, R. Zohr, P. Genest // *Clin. Invest. Med.* – 1999. – № 4 (22). – P. 46.

250. Early experimental obesity is associated with coronary endothelial dysfunction and oxidative stress / O. Galili [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. 904–911.

251. Eckel, R. H. Obesity: mechanisms and clinical management / R. H. Eckel. – Philadelphia : Lippincott Willams and Wilkins, 2003. – P. 378–398.

252. Economides, D. L. Plasma amino acids in appropriate and small for gestational age fetuses / D. L. Economides, K. H. Nicolaides, W. A. Gahl // *J. Obstet. Gynecol.* – 1989. – № 161. – P. 1219–1227.

253. Effects of oral taurine supplementation on lipids and sympathetic nerve tone / S. Mizushima [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1996. – № 403. – P. 615–622.

254. Eijdsden, M. Maternal n-3, n-6, and trans fatty acid profile early in pregnancy and term birth weight: a prospective cohort study / M. Eijdsden, G. Hornstra, M. F. Wal // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 87, № 4. – P. 887–895.

255. Elevated plasma levels of reduced homocysteine in common variable immunodeficiency – a marker of enhanced oxidative stress / P. Aukrust [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1997. – № 9. – P. 723–730.

256. Elias, S. L. Infant plasma trans, n-6 and n-3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation and birth weight and length / S. L. Elias, S. M. Innis // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – № 73. – P. 807–814.

257. Enzi, G. Association of multiple risk factors for cardiovascular disease and visceral obesity. A deadly quartet or sextet? / G. Enzi, L. Busetto, R. Carraro // *Obesity in Europe* / eds.: H. Ditschuneit [et al.]. – London: Libbey, 1994. – P. 411–418.

258. Epidemiology of cardiorenal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference / S. M. Bagshaw [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 1406–1616.

259. Ford, A. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions / A. Ford // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26. – P. 575–581.

260. Ford, E. S. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey / E. S. Ford, W. H. Giles, W. H. Dietz // *JAMA.* – 2002. – № 287. – P. 356–359.

261. *Chromatographic Methods in Metabolomics* / eds.: T. Hyötyläinen, S. Wiedmer. – RSC Publishing, 2013. – Chap. 5: Gas Chromatographic Techniques in Metabolomics / C. J. Wachsmuth [et al.]. – P. 87–113. – DOI:10.1039/9781849737272-00087.

262. *Chromatographic Methods in Metabolomics* / eds.: T. Hyötyläinen, S. Wiedmer. – RSC Publishing, 2013. – Chap. 7:

Sikanen, T. M. Microchip Technology in Metabolomics / T. M. Sikanen. – P. 138–182. – DOI:10.1039/9781849737272-00138.

263. Gilfix, B. M. Novel reductant for determination of total plasma homocysteine / B. M. Gilfix, D. W. Blank, D. S. Rosenblatt // Clin. Chemistry. – 1997. – Vol. 43. – P. 687.

264. Grandjean, P. Birthweight in a fishing community: significance of essential fatty acids and marine food contaminants / P. Grandjean, K. S. Bjerve, P. Weihe // Int. J. Epidemiol. – 2001. – Vol. 30, № 6. – P. 1272–1278.

265. Guerrero-Romero, F. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome / F. Guerrero-Romero, M. Rodrigues-Moran // Acta Diabetol. – 2002 Dec. – Vol. 39, № 4. – P. 209–213.

266. Hanefeld, M. Das metabolische Syndrome / M. Hanefeld, W. Leonhardt // Deutsch. Ges. Wes. – 1980. – № 36. – P. 545–551.

267. Hanefeld, M. The metabolic syndrome: Roots, myths and facts / M. Hanefeld, W. Leonhardt // The metabolic syndrome / eds. M. Hanefeld, W. Leonhardt. – Jena : Gustav Fisher Verlag. – 1997. – P. 13–24.

268. Henderson, J. W. Health economics and Policy / J. W. Henderson. – Cincinnati ; Ohio : South-Western College pub., 1999. – Chap. 5. – P. 1–30.

269. Hibbeln, J. R. Seafood consumption, the DHA content of mother's milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis / J. R. Hibbeln // J. Affect. Disord. – 2002. – Vol. 69, № 3. – P. 15–29.

270. High-fat, energy-dense, fast-food-style breakfast results in an increase in oxidative stress in metabolic syndrome / S. Devaraj [et al.] // Metabolism. – 2008. – Vol. 57. – P. 867–870.

271. Hirai, A. Clinical and epidemiological studies of eicosapentaenoic acid in Japan / A. Hirai, T. Terano, H. Saito // Proceedings of the AOCS short course on polyunsaturated fatty acids and eicosanoids / ed.: W. E. M. Lands. – Champaign, IL : AOCS, 1987. – P. 9–24.

272. HMDB: the Human Metabolome Database / D. S. Wishart [et al.] // Nucl. Acids Res. – 2007. – Vol. 35. – P. 521–526.

273. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews [et al.] // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28, № 7. – P. 412–419.

274. Homocysteine: Reference values / R. Schreiner [et al.] // Clin. Lab. – 1997. – Vol. 43, № 12. – P. 1121–1124.

275. Hotamisligil, G. S. Inflammation and metabolic disorders / G. S. Hotamisligil // Nature. – 2006. – Vol. 444. – P. 860–867.

276. Hyperinsulinemia: the missing link among oxidative stress and age-related diseases / F. S. Facchini [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2000. – Vol. 29, № 12. – P. 1302–1306.

277. Ikemoto, A. Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced alterations of learning behavior in the rat: level of n-6 fatty acids as another critical factor / A. Ikemoto // J. Lipid. Res. – 2001. – Vol. 42, № 10. – P. 1655–1663.

278. Impact of the components of metabolic syndrome on oxidative stress and enzymatic antioxidant activity in essential hypertension / N. Abdilla [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2007. – Vol. 21. – P. 68–75.

279. James, M. F. Magnesium in obstetrics / M. F. James // Best Pract. Res Clin. Obst. Gyn. – 2010. – Vol. 24, № 3. – P. 327–337.

280. Jorgensen, M. H. Is there a relation between docosahexaenoic acid concentration in mother's milk and visual development in term infants? / M. H. Jorgensen, O. Hernell, E. Hughes // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2001. – Vol. 32, № 3. – P. 293–296.

281. Judge, M. P. A docosahexaenoic acid-functional food during pregnancy benefits infant visual acuity at four but not six months of age / M. P. Judge, O. Harel, C. J. Lammi-Keefe // Lipids. – 2007. – Vol. 42, № 2. – P. 117–122.

282. Kaplan, N. M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension / N. M. Kaplan // Arch. Intern. Med. – 1989. – Vol. 149. – P. 1514–1520.

283. Kromhout, D. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease arthritis / D. Kromhout, E. B. Bosschieter, C. Coulander // N. Engl. J. Med. – 1985. – № 312. – P. 1205–1209.

284. Kumpf, V. J. Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients / V. J. Kumpf // Nutr. Clin. Pract. – 2006. – № 21 (3). – P. 279–290.

285. Kurbat, M. N. Metabolism of Amino Acids in the Brain / M. N. Kurbat // *Neurochem. J.* – 2009. – Vol. 3, № 1. – P. 23–28.

286. Lake, J. K. Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life / J. K. Lake, C. Power, T. J. Cole // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1997. – Vol. 21. – P. 432–438.

287. Lampson, W. G. Potentiation of the actions of insulin by taurine / W. G. Lampson, J. H. Kramer, S. W. Schaffer // *J. Physiol. Pharmacol.* – 1983. – № 61. – P. 457–463.

288. Laugharne, J. D. Fatty acids and schizophrenia / J. D. Laugharne, J. E. Mellor, M. Peet // *Lipids.* – 1996. – Vol. 31. – P. 163–165.

289. Leibowitz, S. Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight / S. Leibowitz, J. Alexander // *Biol. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 44, № 9. – P. 851–864.

290. Lergo, R. Hyperandrogenism and hyperinsulinemia / R. Lergo // *Gynecology Obstetrics.* – 1997. – Vol. 5, № 29. – P. 1–12.

291. Marangell, L. B. Omega-3 fatty acids for the prevention of postpartum depression: negative data from a preliminary, open label pilot study / L. B. Marangell, J. M. Martinez // *Depress. Anxiety.* – 2004. – № 19. – P. 20–23.

292. Magnesium, zinc and iron levels in pre-eclampsia / B. Adam [et al.] // *J. Matern.-Fetal. Med.* – 2001. – № 10 (4). – P. 246–250.

293. Marik, P. E. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review / P. E. Marik, J. Varon // *Clin. Cardiol.* – 2009. – Vol. 32, № 7. – P. 365–372.

294. Martensson, J. Metabolic effects of amino acid solutions on severely burned patients: with emphasis on sulfur amino acid metabolism and protein breakdown / J. Martensson, J. Larsson, B. Schildt // *J. Trauma.* – 1985. – Vol. 25. – P. 427–432.

295. Mass spectrometry – based metabolomics / K. Dettmer [et al.] // *Mass. Spectrom. Rev.* – 2007. – Vol. 26, № 1. – P. 51–78.

296. Mauro, J. Insulin-like activity of taurine / J. Mauro, E. C. Kulakowsky // *The biology of taurine: methods and mechanisms* / eds: R. J. Huxtable, F. Franconi, A. Giotti. – New York : Plenum Press, 1987. – P. 217–226.

297. Measurements of glucose metabolism and insulin secretion during normal pregnancy and pregnancy complicated by gestational

diabetes / S. B. Bowes [et al.] // *Diabetologia*. – 1996. – Vol. 39, № 28. – P. 976–983.

298. Metabolic aspects of essential obesity / P. Avogaro [et al.] // *Epatologia*. – 1965. – Vol. 11 (3). – P. 226–238.

299. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events : the Northern Manhattan Study (NOMAS) / B. Boden-Albala [et al.] // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 156 (2). – P. 405–410.

300. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine and prostate cancer progression / A. Sreekumar [et al.] // *Nature*. – 2009. – Vol. 457. – P. 910–914.

301. Metabolomics a new frontier for research in pediatrics / S. Carraro [et al.] // *J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 154. – P. 638–644.

302. Metabolomics Application in Maternal-Fetal Medicine / V. Fanos [et al.] // *BioMed Res. Int.* – 2013. – Vol. 2013. – 9 p. – ID720514.

303. Metabolic profiling reveals key metabolic features of renal cell carcinoma / G. Catchpole [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2011. – Vol. 15. – P. 109–118.

304. Metabolite profiling of human colon carcinoma - deregulation of TCA cycle and amino acid turnover / C. Denkert [et al.] // *Mol. Cancer*. – 2008. – Vol. 7. – P. 72.

305. Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy / K. W. Jordan [et al.] // *Dis. Colon Rectum*. – 2009. – Vol. 52, № 3. – P. 520–525.

306. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression / A. Sreekumar [et al.] // *Nature*. – 2009. – Vol. 457. – P. 910–914.

307. Metabolomics: a revolution for novel cancer marker identification / Q. Bu [et al.] // *Comb. Chem. High Throughput Screen.* – 2012. – Vol. 15, № 3. – P. 266–275.

308. Mehnert, H. Hypertonie and Diabetes mellitus / H. Mehnert, H. Kuhlmann // *Deutsche Med. J.* – 1968. – Vol. 19. – P. 567-571.

309. Militante, J. D. Treatment of hypertension with oral taurine: experimental and clinical studies / J. D. Militante, J. B. Lombardini // *Amino Acids*. – 2002. – № 23. – P. 381–393.

310. Modern analytical techniques in metabolomics analysis / A. Zhang [et al.] // *Analyst*. – 2012. – Vol. 137. – P. 293–300.

311. Moller, D. E. Insulin resistance: mechanism, syndromes and implications / D. E. Moller, J. F. Flier // *New Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325, № 13. – P. 938–948.

312. Nancy, L. Role of omega-3 Fatty Acids for Prevention or Treatment of Perinatal Depression / L. Nancy, D. Pharm, J. Marino // *Pharmacotherapy*. – 2010. – Vol. 30, № 2. – P. 210–216.

313. Negative mood-induced overeating in obese binge eaters: an experimental study / J. L. Chua [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2004. – Vol. 28. – P. 606–610.

314. Negative mood induction and unbalanced nutrition style as possible triggers in binge eating disorder/ S. Munsch [et al.] // *Eat. Weight Disord.* – 2008. – Vol. 13, № 1. – P. 22–29.

315. Nestler, J. E. Sex hormone-binding globuline: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? / J. E. Nestler // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 1993. – № 76. – P. 273–274.

316. Neugebauer, S. Defective homocysteine metabolism as a risk factor for diabetic rethinopathy / S. Neugebauer, T. Baba, K. Kurokawa // *Lancet*. – 1997. – № 9050. – P. 473–474.

317. Neuworp, M. Hypercoagulability in the metabolic syndrome / M. Neuworp, E. S. Stroes // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 5. – P. 155–159.

318. NMR-based metabolic profiling and metabonomic approaches to problems in molecular toxicology / M. Coen [et al.] // *Chem. Res. Toxicol.* – 2008. – Vol. 21. – P. 9–27.

319. Nordstrom, A. Metabolomics: moving to the clinic. / A. Nordstrom, R. Lewensohn // *J. Neuroimmune Pharm.* – 2010. – Vol. 5, № 1. – P. 4–17.

320. Norman, R. J. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome / R. J. Norman, L. Masters, C. R. Milner // *Hum. Reprod.* – 2001. – Vol. 16, № 9. – P. 1995–1998.

321. Oak, J. Synthetically prepared Amadori-glycated phosphatidylethanolamine can trigger lipid peroxidation via free radical reactions / J. Oak, K. Nakagawa, T. Miyazawa // *FEBS Lett.* – 2000. – Vol. 481, № 1. – P. 26–30.

322. Obstetrical complications of morbid obesity / E. Grossetti [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* – 2004. – Vol. 33, № 8. – P. 739–744.

323. Olusi, S. Obesity is an independent risk factor for a plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans / S. Olusi // *Int. J. Obesity.* – 2002. – Vol. 29, № 9. – P. 1156–1164.

324. Omega 3 fatty acids and the brain : review of studies in depression / A. J. Sinclair [et al.] // *Asia Pac. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 16. – P. 391–397.

325. On paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states / L. Poretsky [et al.] // *Endocr. Rev.* – 1991. – Vol. 12, № 1. – P. 3–13.

326. Oxidative stress impairs insulin but not platelet-derived growth factor signaling in 3T3–L1 adipocytes / A. Tirosh [et al.] // *Biochem. J.* – 2001. – № 355 (3). – P. 757–763.

327. Park, S. H. Taurine-responsive genes related to signal transduction as identified by cDNA microarray analyses of HepG2 cells / S. H. Park, H. Lee, K. K. Park // *J. Med. Food.* – 2006. – № 9 (1). – P. 33–41.

328. Pacioretty, L. Kinetics of taurine depletion and repletion in plasma, serum, whole blood and skeletal muscle in cats / L. Pacioretty, M. A. Hickman, J. G. Morris // *Amino Acids.* – 2001. – № 21. – P. 417–427.

329. Pathophysiology of insulin resistance in human disease / G. M. Reaven [et al.] // *Physiol. rev.* – 1995. – Vol. 75, № 3. – P. 473–486.

330. Phenotype of the taurine transporter knockout mouse / U. Warskulat [et al.] // *Methods Enzymol.* – 2007. – № 428. – P. 439–458.

331. Philipps, A. F. Tissue concentrations of free amino acids in term human placentas / A. F. Philipps, I. R. Holzman, C. Teng // *J. Obstet. Gynecol.* – 1978. – № 131. – P. 881–887.

332. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects / M. M. Werler [et al.] // *JAMA.* – 1996. – Vol. 275, № 14. – P. 1089–1092.

333. Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000 / H. Arai [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2006. – Vol. 13, № 4. – P. 202–208.

334. Prins, J. B. Adipose tissue as an endocrine organ / J. B. Prins // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 16, № 4. – P. 639–651.

335. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (Syndrom X) / S. M. Haffner [et al.] // *Diabetes.* – 1992. – № 41. – P. 715–722.

336. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gasliquid partition chromatography / L. Pauling [et al.] // *PNAS.* – 1971. – Vol. 68. – P. 2374–2376.

337. Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high-risk pregnancies / S. F. Olsen [et al.] // *BJOG.* – 2000. – № 107 (3). – P. 382–395.

338. Randomized dose-ranging pilot trial of omega-3 fatty acids for postpartum depression / M. P. Freeman [et al.] // *Acta Psychiar. Scand.* – 2006. – Vol. 113. – P. 31–35.

339. Recent and potential developments of biofluid analyses in metabolomics / A. Zhang [et al.] // *Proteomics.* – 2012. – Vol. 7. – P. 1079–1088.

340. Relation between insulin resistance and plasma concentrations of lipid hydroperoxides, carotenoids, and tocopherols / F. S. Facchini [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 72, № 3. – P. 776–779.

341. Reaven, G. Role of insulin resistance in human disease / G. Reaven // *Diabetes.* – 1988. – № 37. – P. 1595–1607.

342. Reaven, G. M. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition / G. M. Reaven // *Annu. Rev. Med.* – 1993. – Vol. 44. – P. 121–131.

343. Resnick, L. M. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease, and related disorders. The mechanism of «syndrome X» / L. M. Resnick // *Am. J. Hypertens.* – 1993. – Vol. 6, № 4. – P. 123–134.

344. Risk prediction models: I. Development, internal validation and assessing the incremental value of a new (bio) marker / K. G. Moons [et al.] // *Heart.* – 2012. – Vol. 98, № 9. – P. 683–690.

345. Robust early pregnancy prediction of later preeclampsia using metabolomic / L. C. Kenny [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 56, № 4. – P. 741–749.

346. Role of obesity and insulin in development of anovulation / J. Nestler [et al.] // *Ovulation induction* / eds.: M. Filicori, C. Flamigni. – Amsterdam : Elsevier, 1994. – P. 103–113.

347. Selective deficit in the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the postmortem orbitofrontal cortex of patients with major depressive disorder / R. K. McNamara [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 62. – P. 17–24.

348. Serhan, C. N. Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes and neuroprotectins / C. N. Serhan // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2005. – Vol. 8, № 2. – P. 115–121.

349. Seely, E.W. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension / E. W. Seely, C. G. Solomon // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88, № 6. – P. 2393–2398.

350. Shaw, G. M. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women / G. M. Shaw, E. M. Velie, D. Schaffer // *JAMA*. – 1996. – Vol. 275, № 14. – P. 1127–1128.

351. Silva, C. L. Investigation of urinary volatile organic metabolites as potential cancer biomarkers by solid-phase microextraction in combination with gas chromatography-mass spectrometry / C. L. Silva, M. Passos, J. S. Camara // *Brit. J. Cancer*. – 2011. – Vol. 105. – P. 1894–1904.

352. Smuts, C. M. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy / C. M. Smuts, M. Huang, D. Mundy // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – № 101. – P. 469–479.

353. Sturman, J. A. Taurine in development / J. A. Sturman // *J. Nutr.* – 1988. – № 118. – P. 1169–1176.

354. Supplementation with a combination of w-3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia / M. Arvindakshan [et al.] // *Schizophrenia Res.* – 2003. – Vol. 62. – P. 195–204.

355. Takashi, I. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications / I. Takashi, W. Stephen, T. Schaffer // *Amino Acids*. – 2012. – № 42 (5). – P. 1529–1539.

356. Tate, J. Pregnancy and stroke risk in women / J. Tate // *Womens Health*. – 2011. – Vol. 7, № 3. – P. 363–374.

357. Taurine ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia by reducing insulin resistance and leptin level in Otsuka Long-Evans

Tokushima fatty (OLETF) rats with long-term diabetes / K. S. Kim [et al.] // *Exp. Mol. Med.* – 2012. – № 44 (11). – P. 665–673.

358. The gonadotropic function of insulin / Poretsky L. [et al.] // *Endocr. Rev.* – 1987. – Vol. 8, № 2. – P. 132–141.

359. Toyoda, A. Antidepressant-like effect of chronic taurine administration and its hippocampal signal transduction in rats / A. Toyoda, W. Iio // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2013. – № 775. – P. 29–43.

360. Vina, G. Glutathione: metabolism and physiological functions / G. Vina. – Boston : GRG Press, 1990. – P. 46–52.

361. Wada, M. Enzymes and receptors of prostaglandin pathways with arachidonic acid-derived versus eicosapentaenoic acid-derived substrates and products / M. Wada, C. J. De Long // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282, № 31. – P. 22254–22266.

362. Wolfe, H. High prepregnancy body mass index – a maternal-fetal risk factor / H. Wolfe // *N. Eng. J. Med.* – 1998. – Vol. 338, № 3. – P. 191–192.

363. Yanagita, T. Taurine reduces the secretion of apolipoprotein B100 and lipids in HepG2 cells / T. Yanagita, S. Y. Han, Y. Hu // *Lipids Health Dis.* – 2008. – № 7. – P. 38–42.

364. Zimmet, P. The metabolic syndrome in children and adolescents / P. Zimmet, G. Alberti // *Lancet* – 2007. – № 369. – P. 2059–2961.

Репозиторий ГРГМУ

Репозиторий ГРГМУ

Научное издание

Ганчар Елена Петровна
Кажина Мария Владимировна

**ПЛАНИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ
ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

Монография

Ответственный за выпуск С. Б. Вольф

Компьютерная верстка С. В. Петрушиной
Корректор Л. С. Засельская

Подписано в печать 17.03.2017.

Формат 60x84/16. Бумага офсетная.

Гарнитура Times New Roman. Ризография.

Усл. печ. л. 8, 73. Уч.-изд. л. 6,14. Тираж 50 экз. Заказ 33.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования

«Гродненский государственный медицинский университет».

ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.

Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.