

••• ГЕНЕТИКА ••• GENETICS •••

УДК: 575.1:618.17-008.8-053.6

Обтяжений сімейний анамнез – фактор ризику формування порушень менструальної функції у дівчат-підлітків

Н.В.Багацька, І.Г.Дємєнкова, Т.А.Начьотова

*Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН» (Харків, Україна)
iozdp@ukrpost.ua, nv_bagatska@ukr.net*

У роботі надано результати генеалогічного аналізу, проведеного в сім'ях дівчат-підлітків з різними порушеннями становлення менструальної функції: пубертатними матковими кровотечами, олігоменореєю, вторинною аменореєю. Серед обстежених хворих у 49 дівчат із олігоменореєю (ОМ), у 47 із пубертатними матковими кровотечами (ПМК), у 42 із вторинною аменореєю (ВА) порушення менструальної функції виникли в перший рік становлення менархе. Аналіз родоводів дозволив встановити, що спадкову обтяженість щодо гінекологічних захворювань мали 70,2% дівчат із ПМК, 69,4% – із ОМ та 78,6% – із ВА. Серед родичів пробандів в усіх обстежуваних групах гінекологічні захворювання (окрім запальних) найчастіше реєструвались у матерів дівчат: у 53,2% матерів дівчат із ПМК, у 53,1% матерів дівчат із ОМ та у 52,4% матерів дівчат із ВА. Досить часто гінекологічна патологія виявлялась у бабусь та тіток пробандів. При аналізі загальної частоти гінекологічних захворювань у родичок трьох ступенів спорідненості дівчат із порушеннями менструальної функції встановлено підвищення частоти досліджуваної патології у родичок I ступеня порівняно з родичками II та III ступенів спорідненості в усіх групах спостереження. Дослідження родоводів сімей хворих дівчат виявило наявність захворювань ендокринної, серцево-судинної, кишково-шлункової систем та онкології у родичів трьох ступенів спорідненості.

Ключеві слова: *дівчата-підлітки, пубертатні маткові кровотечі, олігоменорея, вторинна аменорея, родоводи.*

Family history as a risk factor for menstrual dysfunction in adolescent girls

N.V.Bagatska, I.G.Demenkova, T.A.Nachotova

The results of genealogical analysis carried out in families of adolescent girls with such disorders of menstrual function onset as puberty uterine bleeding (PUB), oligomenorrhea (OM) and secondary amenorrhea (SA) have been presented. The menstrual dysfunctions have started their manifestation in the first year of the menarche in 49 patients with oligomenorrhea, in 47 patients with puberty uterine bleeding and in 42 patients with secondary amenorrhea. The genealogies analysis has shown that the hereditary load by gynecological diseases occurs in 70.2% of girls with PUB, 69.4% of girls with OM and in 78.6% girls with SA. Among the relatives of probands in all surveyed groups gynecological diseases (except inflammation) were more often diagnosed in mothers of girls: in 53.2% of mothers of girls with PUB, in 53.1% of mothers of girls with OM and in 52.4% of mothers of girls with SA. Quite often gynecological pathology was diagnosed in grandmothers and aunts of probands. When analyzing the overall frequency of gynecological diseases among relatives of girls with menstrual function disorders we have established an increased frequency of the studied disease in I degree relatives compared with relatives of II and III degrees of relationship in all groups of observation. The analysis of genealogies of patients' families allowed establishing the presence of diseases of endocrine, cardiovascular, gastrointestinal systems and cancer in relatives of three degrees of relationship.

Key words: *adolescent girls, puberty uterine bleeding, oligomenorrhea, secondary amenorrhea, genealogies.*

Отягощенный семейный анамнез – фактор риска формирования нарушений менструальной функции у девочек-подростков

Н.В.Багацкая, И.Г.Деменкова, Т.А.Начетова

В работе представлены результаты генеалогического анализа, проведенного в семьях девочек-подростков с различными нарушениями становления менструальной функции: пубертатными маточными кровотечениями, олигоменореей, вторичной аменореей. Среди обследованных больных у

49 дівочек с олигоменореей (ОМ), у 47 – с пубертатними маточними кровотеченьями (ПМК), у 42 – с вторичной аменореей (ВА) нарушения менструальной функции возникли в первый год становления менархе. Анализ родословных позволил установить, что наследственную отягощенность по гинекологическим заболеваниям имели 70,2% девушек с ПМК, 69,4% – с ОМ и 78,6% – с ВА. Среди родственников пробандов во всех обследованных группах гинекологические заболевания (кроме воспалительных) чаще регистрировались у матерей девушек: у 53,2% матерей девушек с ПМК, у 53,1% матерей девушек с ОМ и у 52,4% матерей девушек с ВА. Достаточно часто гинекологическая патология выявлялась у бабушек и теток пробандов. При анализе общей частоты гинекологических заболеваний у родственниц трех степеней родства девушек с нарушениями менструальной функции установили повышение частоты исследуемой патологии у родственниц I степени в сравнении с родственницами II и III степеней родства во всех группах наблюдения. Анализ родословных семей больных девушек позволил установить наличие заболеваний эндокринной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной систем и онкопатологии у родственников трех степеней родства.

Ключевые слова: *девочки-подростки, пубертатные маточные кровотечения, олигоменорея, вторичная аменорея, родословные.*

Вступ

Турбота щодо стану здоров'я дівчат, зокрема їх репродуктивної системи, є вагомим внеском у майбутнє суспільства, тому вирішення цього завдання є одним із шляхів щодо поліпшення та збереження генофонду нації. Кількість порушень менструальної функції у підлітковому віці за останні 20–30 років збільшилася майже у два рази (з 7,5% до 14,6% серед мешканок міста і з 4,2% до 10,6% серед мешканок села), при цьому найчастіше реєструються такі порушення як олигоменорея (ОМ), вторинна аменорея (ВА) та пубертатні маткові кровотечі (ПМК) (Андреева, Машталова, 2011; Багацкая, Начетова, 2010; Дынник, 2015; Начетова, 2014а; Сибирская, 2011).

У відповідності до сучасних уявлень патологічний процес, що розвивається у людини, перебігає при взаємодії генетичної схильності та чинників оточуючого середовища і на кожному етапі онтогенезу супроводжується проявами тих чи інших змін різного ступеня специфічності для кожного захворювання на органічному, клітинному та молекулярному рівні (Кудинова, 2007). За останні декілька років було виявлено, що найбільша кількість мутацій, які впливають на функцію гонад, знаходяться у генах рецепторів лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ). Було ідентифіковано поодинокі мутації, які вважаються причиною порушень репродуктивної функції: описано дві мутації в генах β -субодиниць ЛГ та ФСГ, в той же час мутацій в генах гонадотропин-рилізінг гормону (ГнРГ) та α -субодиниці, що є загальною для ЛГ і ФСГ, не виявлено (Дубоссарская, 2012).

Існують дані, щодо блокування апоптозу у дівчат із ОМ та ПМК за рахунок системного дефіциту синтезу фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) та гіперпродукції розчинних форм рецепторів ФНП- α (Андреева, Машталова, 2011).

Однією з причин виникнення ПМК також вважається наявність мутації в гені метилентетрагідрофолатредуктази (*MTFR*) фолатного циклу. Ця мутація призводить до порушення взаємодії між антитромботичним комплексом та факторами каскаду згортання, що призводить до надмірного тромбоутворення з наступною активацією цього процесу. Вважається, що цей механізм може сприяти матковим кровотечам у дівчат (Сибирская, 2011).

При порушеннях становлення менструальної функції у дівчат-підлітків досить часто виявляється сімейна схильність до різних порушень репродуктивної системи. Існуючі нейроендокринні порушення у матерів, батьків та близьких родичів дівчат мають значення для прогнозування патології репродуктивної системи у пробандів у майбутньому. Порушення соматичного та репродуктивного здоров'я обумовлює накопичення патологічної домінанти у поколіннях батьків і прабабків та виявляється розладами менструальної функції у дівчат-підлітків (Кудинова, 2007).

За даними деяких авторів (Ушакова, Елгина, 1996; Яковлева, Голоденко, 2004), спадкова обтяженість щодо захворювань статевої системи як за материнською, так і батьківською лініями відмічається у 64–68 % дівчат із гинекологічною патологією. Також важливу роль у виникненні порушень становлення статевої функції відіграють несприятливі умови пренатального розвитку: хвороби матері до і під час вагітності, патологія вагітності та пологів.

Доведено також негативний вплив психогенних чинників на функціонування яєчників. До цих факторів належать психічні травми, розумове та фізичне виснаження, різка зміна способу життя,

побутових умов, кліматичних зон. Так, для дівчат із гінекологічною патологією найбільш значущими є: неповна родина, нераціональне харчування та гіподинамія, несприятливі житлово-побутові умови, недостатнє перебування на свіжому повітрі, шкідливі звички батьків (Михеенко, Баженова, 2006; Уварова, 2006; Hackshaw et al., 2011).

Вивчення ролі генетичних та середовищних чинників в ґенезі порушень становлення репродуктивної системи дозволяє вважати можливим поєднання цих факторів із наступним закріпленням у нащадків (Багацька, Диннік, 2012; Яковлева, Голоденко, 2004). Отже, враховуючи, що в останній час суттєво збільшується кількість дівчат, які мають проблеми зі своєчасним терміном становлення статевої системи, настала необхідність визначити чинники, які можуть спричинити появу цих порушень; до таких чинників можна віднести як негативні фактори зовнішнього середовища, так і спадкові.

Метою роботи є вивчення сімейного накопичення мультифакторних хвороб в родовах дівчат-підлітків із різними порушеннями менструальної функції.

Матеріали і методи досліджень

Збір первинної інформації у батьків дівчат із порушеннями менструальної функції проводився в лабораторії медичної генетики; клінічне обстеження – в клініці ДУ «ІОЗДП НАМН». Проаналізовано 50 родоводів дівчат-підлітків із пубертатними матковими кровотечами (ПМК), 63 родоводи дівчат-підлітків із олігоменореєю (ОМ) та 79 родоводів дівчат із вторинною аменореєю (ВА) у віці 13–17 років.

Генеалогічний аналіз проводився за П.Харпером (Харпер, 1989) відповідно до принципів Гельсінської Декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та чинного законодавства України. Аналізували три ступеня спорідненості з пробандом: I ступінь – батьки, матері, рідні брати та сестри; II ступінь – бабусі, дідусі, дядьки, тітки; III ступінь – двоюрідні сибси, прабабусі та прадідусі.

Результати обстеження дівчат-підлітків об'єднано в електронний банк даних, математична обробка яких була проведена загальноприйнятими статистичними методами (Атраментова, Утевская, 2008) за допомогою пакетів програм SPSS Statistics 17,0 та Excel.

Результати та обговорення

За результатами клінічного обстеження хворих дівчат встановили, що порушення менструальної функції в перший рік становлення менархе виникли у 49 дівчат із ОМ, у 47 – із ПМК та у 42 – із ВА. Аналіз родоводів хворих дівчат дозволив встановити, що спадкову обтяженість щодо гінекологічних захворювань мали 70,2% дівчат із ПМК, 69,4% – із ОМ та 78,6% – із ВА.

Серед родичів пробандів в усіх обстежуваних групах гінекологічні захворювання (окрім запальних) найчастіше реєструвались у матерів дівчат: у 53,2% матерів дівчат із ПМК, у 53,1% матерів дівчат із ОМ та у 52,4% матерів дівчат із ВА. Досить часто гінекологічна патологія виявлялась у бабусь та тіток пробандів (рис. 1).

При співставленні частоти даної патології у різних категорій родичів вірогідних відмінностей не встановлено.

При порівнянні загальної частоти гінекологічних захворювань у родичок трьох ступенів спорідненості дівчат із порушеннями менструальної функції встановили підвищення частоти досліджуваної патології у родичок I ступеня порівняно з родичками II та III ступенів спорідненості в усіх групах спостереження (табл. 2).

Також встановлено значне підвищення частоти гінекологічної патології у родичок I та II ступеня спорідненості порівняно з родичками III ступеня спорідненості у дівчат всіх обстежуваних груп.

При вивченні сімейної агрегації гінекологічної патології у поколіннях встановлено, що передача патологічних ознак значно частіше здійснюється по лінії матері в групах хворих ($p < 0,001$) (рис. 2). Так, у групі дівчат із ВА по материнській лінії патологічні ознаки спадкувалися в 90,6% випадків, що вірогідно частіше, ніж у групах із ОМ та ПМК ($p < 0,05$). Також у групі із ВА вірогідно рідше реєструвалося спадкування ознак по обох лініях одночасно ($p < 0,01$). Отже, отримані дані свідчать про накопичення досліджуваної патології в сім'ях дівчат обстежуваних груп.

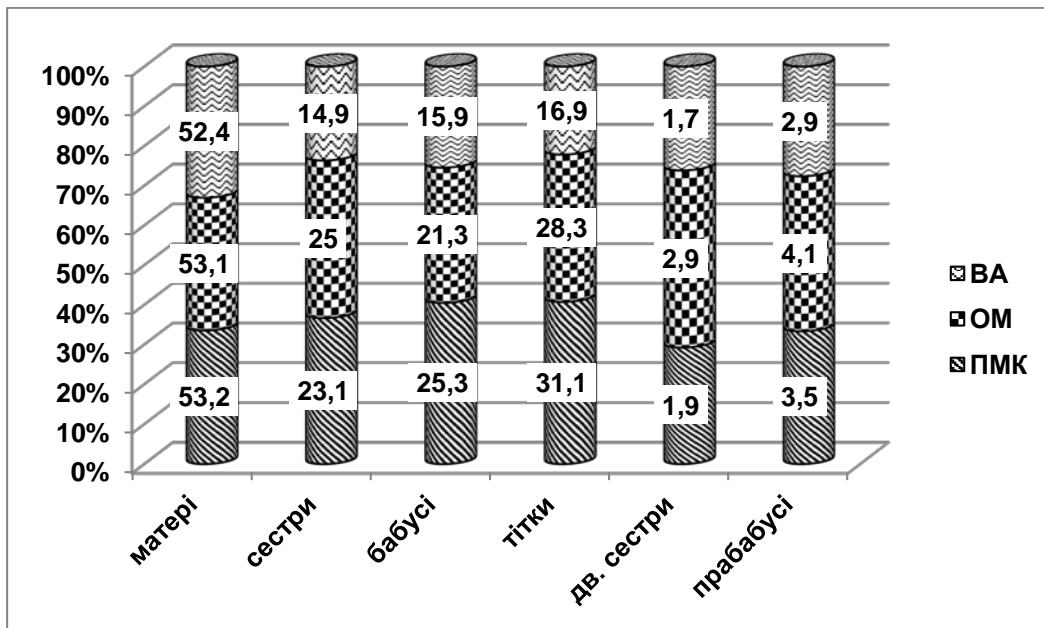


Рис. 1. Частота гінекологічної патології у різних категорій родичів дівчат із порушеннями менструальної функції, М, %

Таблиця 2.

Порівняння частоти гінекологічної патології у родичів трьох ступенів спорідненості хворих, $M \pm m$, %

Групи хворих	Ступінь спорідненості з пробандом			Вірогідність	
	I ступінь, n=117	II ступінь, n=282	III ступінь, n=272	P ₁	P ₂
ПМК	46,9±6,4	28,0±3,8	2,9±0,9	<0,001	<0,001
ОМ	57,1±7,1	24,4±3,7	5,3±2,3	<0,001	<0,001
ВА	46,9±7,2	16,3±3,2	2,1±1,0	<0,001	<0,001

Примітки: P₁ – вірогідність розбіжностей між частотою патології у родичів I та II ступенів спорідненості; P₂ – між родичами I і III ступенів спорідненості.

Дослідження родоводів сімей хворих дівчат виявило наявність у родичів трьох ступенів спорідненості захворювань ендокринної (цукровий діабет II типу, аутоімунний тиреоїдит, токсичний зоб, ожиріння), серцево-судинної (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, інсульти тощо), кишково-шлункової (гастрити, гастродуоденіти, виразкова хвороба 12-палої кишки) та онкологічної (молочної залози, кишечника, легенів) патології. Найчастіше у родичів пробандів усіх обстежених груп реєструвалась серцево-судинна та ендокринна патологія. Статистично значущі відмінності встановлено при порівнянні частоти серцево-судинної патології у родичів II і III ступенів порівняно з родичами I ступеня спорідненості при ПМК ($p < 0,001$); у родичів II ступеня порівняно з родичами I ступеня спорідненості при ОМ ($p < 0,001$) та ВА ($p < 0,001$) (табл. 3).

Слід відзначити, що у родичів III ступеня спорідненості хворих дівчат із ВА частота серцево-судинних захворювань була вірогідно нижчою, ніж у родичів дівчат із ПМК ($p < 0,001$) та ОМ ($p < 0,01$).

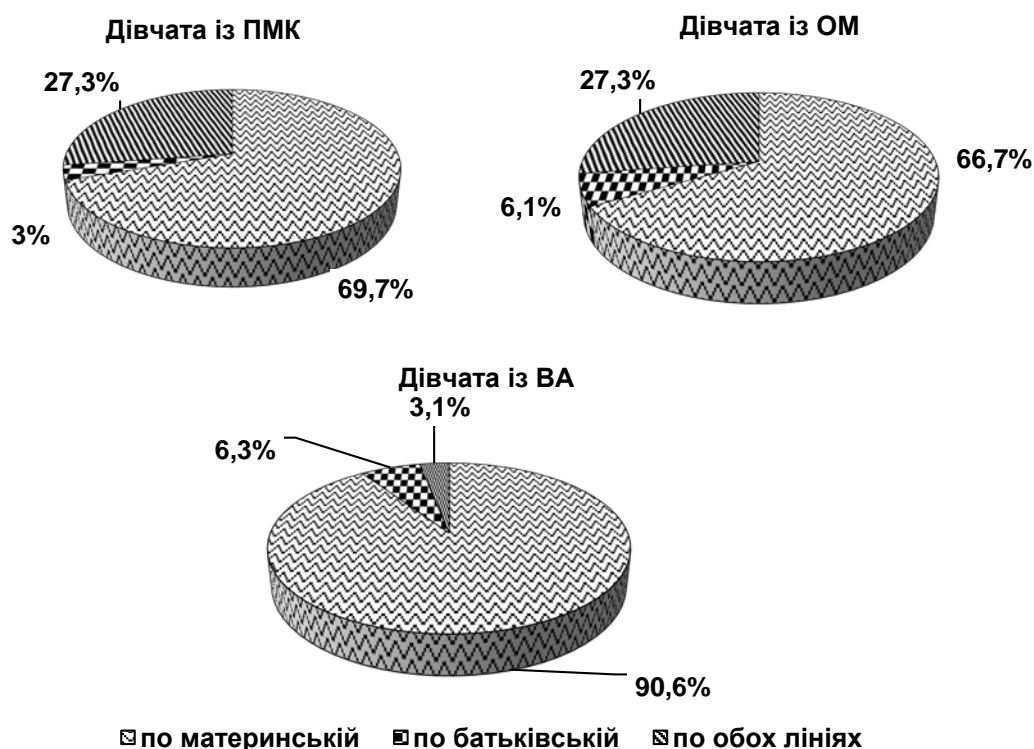


Рис. 2. Спадкування патологічних ознак у сім'ях дівчат із порушеннями менструальної функції

Таблиця 3.
 Частота серцево-судинної патології у родичів I–III ступенів спорідненості з пробандом, %

Ступінь спорідненості	Родичі пробандів		
	ПМК	ОМ	ВА
I ступінь	11,1±2,9	19,8±3,6	15,7±3,6
II ступінь	37,9±2,9***	38,3±2,9***	35,6±2,9***
III ступінь	27,9±2,8***	23,6±2,6	12,9±2,5

Примітка: ***вірогідність розбіжностей між частотою патології у родичів I та II, III ступенів спорідненості $p < 0,001$.

Ендокринні захворювання у родичів трьох ступенів спорідненості дівчат із ПМК реєструвались з однаковою частотою. У родичів трьох ступенів спорідненості дівчат із ОМ та ВА ендокринні хвороби вірогідно рідше реєструвались у родичів III ступеня спорідненості порівняно з частотою патології у родичів I та II ступеня спорідненості (табл. 4).

Слід відзначити, що частота спадкової обтяженості до гінекологічних захворювань в обстежених нами групах не відрізняється від даних, отриманих окремими авторами раніше (Яковлева, Голоденко, 2004). За даними (Начетова, 2014б) до найбільш несприятливих чинників, які спричиняють вплив на формування ВА у дівчат-підлітків, слід віднести наявність пізніх менархе у матерів, що підвищує ризик виникнення ВА у дівчинки в 16 разів, що повною мірою співпадає з нашими даними, тому що спадкоємність ВА у дівчат-підлітків по материнській лінії дорівнює 90,6%. При ПМК у дівчат-підлітків також визначено спадкову обтяженість щодо порушень репродуктивної системи (70,2%), що не відрізняється від отриманих нами результатів раніше (74,5%) (Багацька, Диннік, 2012).

Таблиця 4.

Частота ендокринної патології у родичів I–III ступенів спорідненості з пробандом, %

Ступінь спорідненості	Родичі пробандів		
	ПМК	ОМ	БА
I ступінь	8,6±2,6	16,5±3,4***	11,8±3,2*
II ступінь	12,8±1,9	17,2±2,2***	13,0±2,1***
III ступінь	8,0±1,7	4,7±1,3	3,8±1,4

Примітка: вірогідність розбіжностей між родичами I, II ступенів та III ступня спорідненості: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$.

Отже, в сім'ях дівчат з різними порушеннями менструального циклу визначено сімейне накопичення мультифакторних захворювань, зокрема гінекологічних, серцево-судинних та ендокринних тощо.

Висновки

Встановлено, що близько 70% відсотків дівчат в усіх обстежуваних групах мають спадкову обтяженість щодо гінекологічних захворювань, причому найчастіше гінекологічна патологія реєструвалась у матерів дівчат. Виявлено значне підвищення частоти гінекологічної патології у родичок I та II ступеня спорідненості порівняно з III ступенем спорідненості у дівчат-підлітків всіх груп, що свідчить про накопичення патології у сім'ях дівчат. Передача патологічних ознак здійснюється переважно по материнській лінії в усіх групах обстежуваних хворих.

Список літератури

- Андреева В.О., Машталова А.А. Роль факторов апоптоза в патогенезе олигоменореи и маточных кровотечений пубертатного периода // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2011. – Серия 11. Медицина. – Вып.4. – С. 69–80. /Andreyeva V.O., Mashtalova A.A. Rol' faktorov apoptoza v patogeneze oligomenorei i matochnykh krvotecheniy pubertatnogo perioda // Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. – 2011. – Seriya 11. Meditsina. – Vyp.4. – S. 69–80./
- Атраментова Л.А., Утевская О.М. Статистические методы в биологии: Учебник. – Горловка: ЧП «Вид-во Ліхтар», 2008. – 248с. /Atramentova L.A., Utevskaia O.M. Statisticheskiye metody v biologii: Uchebnik. – Gorlovka: ChP «Vyd-vo Likhtar», 2008. – 248s./
- Багацкая Н.В., Начетова Т.А. Особенности наследования олигоменореи у девочек–подростков // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Збірник наук. праць. – Київ–Луганськ, 2010. – Вып.20. – С. 283–287. /Bagatskaya N.V., Nachetova T.A. Osobennosti nasledovaniya oligomenorei u devochek–podrostkov // Aktual'ni problemy akusherstva i ginekologiyi, klinichnoyi imunologiyi ta medychnoyi genetyky: Zbirnyk nauk. prats'. – Kyjiv–Lugans'k, 2010. – Vyp.20. – S. 283–287./
- Багацька Н.В., Динник О.О. Аналіз родоводів у сім'ях дівчат–підлітків із пубертатними матковими кровотечами // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Збірник наук. праць. – Київ–Луганськ, 2012. – Вып.24. – С. 398–404. /Bagats'ka N.V., Dynnik O.O. Analiz rodovodiv u sim'yakh divchat–pidlitkiv iz pubertatnymy matkovymy krvotechamy // Aktual'ni problemy akusherstva i ginekologiyi, klinichnoyi imunologiyi ta medychnoyi genetyky: Zbirnyk nauk. prats'. – Kyjiv–Lugans'k, 2012. – Vyp.24. – S. 398–404./
- Дынник В.А. Характеристика клинического течения аномальных маточных кровотечений пубертатного периода в зависимости от дебюта заболевания // Перинатология и педиатрия имени Е.М. Лукьяновой. – 2015. – №2. – С. 81–85. /Dynnik V.A. Kharakteristika klinicheskogo techeniya anomal'nykh matochnykh krvotecheniy pubertatnogo perioda v zavisimosti ot debyuta zabolevaniya // Perinatologiya i pediatriya imeni Ye.M. Luk'yanovoy. – 2015. – №2. – S. 81–85./
- Дубоссарская З.М. Генетические нарушения гипоталамо-гипофизарной регуляции репродуктивной системы // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – №4. – С. 16–21. /Dubossarskaya Z.M. Geneticheskiye narusheniya gipotalamo-gipofizarnoy regulyatsii reproduktivnoy sistemy // Reproduktivnaya endokrinologiya. – 2012. – №4. – S. 16–21./
- Кудинова Е.Г. Семейный анамнез в выявлении факторов риска нарушений менструальной функции у девушек–подростков // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – №12. – С. 76–78. /Kudinova Ye.G. Semeynyy anamnez v vyyavlenii faktorov riska narusheniy menstrual'noy funktsii u devushek–podrostkov // Sovremennyye naukoemykiye tekhnologii. – 2007. – №12. – S. 76–78./

- Михеенко Г.А., Баженова Л.Г. Условия формирования первичной дисменореи у подростков // *Акушерство и гинекология*. – 2006. – №3. – С. 23–26. /Mikheyenko G.A., Bazhenova L.G. Usloviya formirovaniya pervichnoy dismenorei u podrostkov // *Akusherstvo i ginekologiya*. – 2006. – №3. – S. 23–26./
- Начетова Т.А. Патогенетические механизмы формирования различных клинических вариантов вторичной аменореи у девочек–подростков // *Здоровье женщины*. – 2014а. – №8 (94). – С. 138–142. /Nachetova T.A. Patogeneticheskiye mekhanizmy formirovaniya razlichnykh klinicheskikh variantov vtorichnoy amenorei u devochek–podrostkov // *Zdorov'ye zhenshchiny*. – 2014a. – №8 (94). – S. 138–142./
- Начетова Т.А. Перинатальный анамнез и особенности функции репродуктивной системы матерей девочек–подростков с вторичной аменореей // *Здоровье ребенка*. – 2014б. – №2 (53). – С. 50–53. /Nachetova T.A. Perinatal'nyy anamnez i osobennosti funktsii reproduktivnoy sistemy materey devochek–podrostkov s vtorichnoy amenoreeyey // *Zdorov'ye rebenka*. – 2014b. – №2 (53). – S. 50–53./
- Сибирская Е.В. Маточное кровотечение пубертатного периода: медико-генетические аспекты клиники, диагностики, лечения и профилактики. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Москва, 2011. – 33с. /Sibirskaya Ye.V. Matochnoye krvotecheniye pubertatnogo perioda: mediko–geneticheskiye aspekty kliniki, diagnostiki, lecheniya i profilaktiki. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk / 14.01.01 – akusherstvo i ginekologiya. – Moskva, 2011. – 33s./
- Уварова Е.В. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья современных девочек России // *Вопросы современной педиатрии*. – 2006. – Т.5, прил.2. – С.87. /Uvarova Ye.V. Mediko-sotsial'nyye aspekty reproduktivnogo zdorov'ya sovremennykh devochek Rossii // *Voprosy sovremennoy pediatrii*. – 2006. – Т.5, pril.2. – S.87./
- Ушакова Г.А., Елгина С.И. Репродуктивное здоровье детей и подростков. – Кемерово, 1996. – 121с. /Ushakova G.A., Yelgina S.I. Reprodukivnoye zdorov'ye detey i podrostkov. – Kemerovo, 1996. – 121s./
- Харпер П. Практическое медико-генетическое консультирование. – М.: Медицина, 1989. – 302с. /Kharper P. Prakticheskoye mediko-geneticheskoye konsul'tirovaniye. – M.: Meditsina, 1989. – 302s./
- Яковлева Э.Б., Голоденко Ю.Н. Здоровье, окружающая среда, репродуктивное здоровье молодых женщин // *Український медичний альманах*. – 2004. – Т.7, №5. – С. 191–196. /Yakovleva E.B., Golodenko Yu.N. Zdorov'ye, okruzhayushchaya sreda, reproduktivnoye zdorov'ye molodykh zhenshchin // *Ukrayins'kyy medychnyy al'manakh*. – 2004. – Т.7, №5. – S. 191–196./
- Hackshaw A., Rodeck Ch., Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls // *Human Reproduction Update*. – 2011. – Vol.17, no 5. – P. 589–604.

Представлено: Л.А.Страшок / Presented by: L.A.Strashok

Рецензент: Є.Е.Перський / Reviewer: Ye.E.Persky

Подано до редакції / Received: 20.09.2016