

Возможности негормональной коррекции нарушений менструального цикла у женщин репродуктивного возраста

Л.Н. Семенюк

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

В статье представлены новые данные о профилактике нарушений репродуктивного здоровья у женщин с функциональным гормональным дисбалансом. Нарушение менструального цикла рассмотрено как сочетанный результат гормональной дисфункции и негативного влияния окружающей среды при хроническом стрессе. Показана роль негормональной терапии в улучшении качества жизни и устранении гормонального дисбаланса у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: репродуктивная функция женщин, гормональный дисбаланс, пролиферация.

Нарушение менструального цикла (НМЦ) – одна из наиболее недооцененных проблем в современной гинекологии. За последнее десятилетие в мире отмечается повышение частоты НМЦ у женщин репродуктивного возраста почти в 11 раз. В структуре гинекологической заболеваемости, по данным большинства авторов [1, 2], НМЦ составляют около 60% всех дисгормональных расстройств. Отсутствие скоординированного взаимодействия между детскими и «взрослыми» гинекологами зачастую приводит к недооценке будущих не только репродуктивных, но и общесоматических проблем: от невынашивания беременности и бесплодия до формирования как доброкачественных, так и злокачественных опухолей в женском организме. В основе НМЦ всегда лежат гормональные нарушения, но страдает при этом весь организм [3]: отмечена связь между НМЦ и такими грозными состояниями, как ранняя потеря костной массы, что может грозить возникновением остеопороза и переломов, развитием метаболического синдрома, кардиоваскулярными расстройствами, ухудшением когнитивных возможностей, склонностью к нейродегенеративным расстройствам и т.д. [3].

Почему же так важен регулярный менструальный цикл для молодой женщины? Прежде всего, сбой в его работе служит первым тревожным звоночком о нарушениях слаженного функционирования лимбической, гипоталамо-гипофизарной систем, приводящих к дисфункциональной продукции половых гормонов яичниками и маточным аномальным кровотечениям [4]. Именно функциональный гормональный дисбаланс на этапе селекции доминантного фолликула лежит в основе аутоиммунного воспалительного процесса в эндометрии (превалирование провоспалительных цитокинов как результат недостаточной пролиферативной активности эндометрия в условиях относительного гиперэстрогенизма и неполноценной секреторной трансформации эндометрия) и служит причиной ранних потерь беременности. Нарушение ритма сна–отдыха, культуры питания, детоксикации ксенобиотиков (прежде всего в пищеварительном тракте – ТТ), наличие хронического стресса при снижении кинезофильской активности организма в своем результате сопровождаются функциональной гиперкортизолиемией, гиперпролактинемией, диспитуитаризмом, снижением синтеза секреторного иммуноглобулина А, активацией контаминации условно-патогенной флоры различных биотопов организма, что замыкает провоспалительный каскадный иммунный механизм и приводит к истощению защитных сил организма [5].

Становление менструальной функции современной женщины протекает на фоне загрязнения окружающей среды и несовершенства пищевых технологий – факторов, провоцирующих повышение расхода и уменьшение поступления витаминно-минеральных соединений в организм современного человека, кофакторов правильности метаболизма половых гормонов [6].

При НМЦ характер патологических реакций зависит от гормонального обеспечения организма: дефицита эстрогенов (при атрезии незрелого фолликула), избытка эстрогенов (персистенция зрелого фолликула), недостаточности прогестерона (ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы – НЛФ, синдром Гейса–Генеса (LUF-синдром), повышения уровня андрогенов. Общим для этих патологических состояний выступает недостаточность уровня прогестерона при абсолютном или относительном гиперэстрогенизме. В клиническом аспекте наиболее часто диагностируют неполноценную овуляцию с развитием НЛФ и синдромом лютеинизации неовулировавшего фолликула (СЛНФ) – преждевременная лютеинизация преовуляторного фолликула без овуляции. Частота СЛНФ при необъяснимом бесплодии колеблется от 12–17 до 31% [5].

НЛФ – одна из самых распространенных функциональных патологий яичника. Несмотря на многочисленные исследования патогенетических механизмов НЛФ и разработанные подходы к лечению, клиническое значение этой патологии не снижается, а напротив, приобретает все большую актуальность [7]. Согласно данным различных авторов [7, 8], НЛФ регистрируют у 46,6% женщин с бесплодием при регулярном менструальном цикле и у 85% – с привычным невынашиванием беременности. В основе гормональных нарушений при НЛФ лежит либо абсолютная недостаточность половых гормонов (прогестерона, фолликулостимулирующего гормона – ФСГ, лютеинизирующего гормона – ЛГ, пролактина, эстрогенов), либо нарушение их соотношения [8, 9]. Среди причин НЛФ следует отметить нарушения на уровне гипоталамо-гипофизарной регуляции, гиперандрогению, гиперпролактинемию, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, первичную недостаточность яичников (наследственную или приобретенную), воспалительные заболевания женских половых органов, интенсивные физические нагрузки на фоне низкокалорийной диеты, психогенные и неврогенные расстройства, повреждение эндометрия (после различных внутриматочных вмешательств, особенно абортов). Воспалительные заболевания половых органов приводят к дисбалансу простагландинов и гистаминов с последующим нарушением стероидогенеза в яичниках, к повреждению рецепторного аппарата эндометрия, что, в свою очередь, является причиной резистентности к гормонам яичника и нарушения нидации оплодотворенной яйцеклетки.

Клинически НЛФ может проявляться нерегулярными менструациями с укорочением цикла или длительными скудными кровянистыми (мажущими) выделениями, гипоменструальным синдромом, дисменореей, овуляторными и ановуляторными маточными кровотечениями, аменореей, нарушением процессов отторжения функционального слоя эндометрия, дисгормональным состоянием грудных желез, бесплодием или невынашиванием

беременности. Уменьшение секреции эстрогенов на этапе роста доминантного фолликула приводит к снижению овуляторного пика ЛГ, замедлению темпа развития преовуляторного фолликула и обуславливает его перезревание и дегенерацию ооцита с уменьшением содержания ФСГ и продукции прогестерона, повышением уровня ЛГ. Это приводит к возникновению неполноценного желтого тела. Согласно проведенным исследованиям, увеличение секреции пролактина подавляет репродуктивную функцию на различных уровнях и является причиной нарушения менструальной и генеративной функции более чем в 25–30% случаев [6]. Под влиянием высоких уровней пролактина уменьшается синтез и высвобождение гонадотропин-рилизингового гормона, снижается чувствительность гипоталамуса к эстрогенам и яичников к экзогенным гонадотропинам в связи с торможением синтеза гонадотропинзависимых стероидных гормонов. В свою очередь, гонадотропины способствуют уменьшению секреции прогестерона желтым телом и индуцируют ранний лютеолиз [9, 10].

Согласно статистике, **СЛНФ** достаточно распространен и является причиной возникновения сложностей с зачатием примерно у тридцати процентов женщин фертильного возраста.

Впервые СЛНФ был описан в семидесятые годы XX века. Частота возникновения этого заболевания в различных популяциях женщин варьирует в пределах 16–47% [12, 16].

Как отмечают специалисты, синдром Гейса-Генеса (еще одно название все того же нарушения) достаточно часто диагностируют у женщин с бесплодием неустановленной этиологии. Кроме того, он часто сопутствует эндометриозу и, с точки зрения многих специалистов, может расцениваться как его осложнение [11].

Этиопатогенез СЛНФ окончательно не изучен. По мнению одних авторов, он возникает вследствие неадекватной первой фазы менструального цикла, другие связывают его развитие с дегенерацией клеток фолликула на стадии, предшествующей овуляции, на фоне недостаточной выработки простагландинов. Есть также гипотеза, указывающая на связь между развитием СЛНФ и нарушениями функций гипоталамо-гипофизарной системы, что в его возникновении могут играть роль стресс и гиперпролактинемия, доминирование андрогенов [12, 13], психические травмы, различные заболевания, имеющие инфекционную природу, и т.д.

Существует версия о том, что в основе ЛНФ лежит низкое давление внутри фолликула и размягчение его стенок, вызванное воздействием протеаз.

Многие специалисты считают, что развитие данного синдрома во многом обусловлено нарушением синтеза гормонов, вследствие чего в яичниках возникают нарушения эндокринного характера. Отмечена высокая коррелятивная зависимость между повышенным содержанием тестостерона, кортизола и высокой частотой выявления эндометриоза яичников, СЛНФ и гирсутизма [13]. Вместе с тем М. Dhont и соавторы (1984) ставят под сомнение связь эндометриоза с ЛНФ-синдромом. Видимо, немаловажную роль в его развитии играют обменные нарушения в самом яичнике, характеризующиеся нарушением синтеза гормонов, ингибинов, статинов, кининов [14].

Поскольку патогенез этой патологии так и не определен, каково то алгоритма лечения не существует. Обычно назначают витаминотерапию. Если фиксируют воспалительные процессы органов половой системы, назначают противовоспалительные препараты. Производится гормональная стимуляция овуляции после нормализации уровня пролактина.

В своей работе с целью устранения гормональных дисбалансов при НМЦ, связанной с УЛФ или ЛНФ, мы использовали негормональную терапию средствами на основе индольных соединений, выделенных из семейства крестоцветных (*Cruciferous*), в сочетании с дииндолметаном (ДНМ) и ресвератролом – комплекс Индомирол (производитель «Нутримед», Украина). Он содержит активные компоненты: индол-3-карбинол (ИЗС) – 150 мг, дииндолметан – 50 мг, ресвератрол – 25 мг. Именно такая комбинация представляет интерес, так как ИЗС подавляет

рост положительных (в меньшей степени) и отрицательных клеток опухоли, а ДИМ подавляет рост только положительных клеток. Ресвератрол оказывает потенцирующее действие первых двух компонентов и оказывает онкопротекторное действие. Благодаря такому сочетанию биологически активных компонентов в одной капсуле, достигается:

- максимальное комплексное влияние на патологические пролиферативные процессы, которые сопровождают дисгормональные процессы в женском организме,
- онкопротективный эффект,
- поддержание процессов I фазы детоксикации.

Активные вещества подобраны так, чтобы потенцировать онкопротективные эффекты друг друга, при этом не оказывая генно-, эмбриотоксичного воздействия и тератогенных эффектов [15].

ИЗС, который содержится в крестоцветных овощах, является универсальным корректором патологических пролиферативных процессов в органах женской репродуктивной системы. Универсальность противоопухолевого действия ИЗС обусловлена его способностью блокировать все основные (гормон-зависимые и гормон-независимые) пути трансдукции внутриклеточных сигналов, стимулирующих клеточный рост, а также индуцировать избирательный апоптоз (программированную клеточную гибель) опухолевых клеток. ИЗС является поистине уникальным соединением, поскольку способен подавлять развитие опухолевого процесса практически на всех его уровнях: субмолекулярном (активация опухоль-супрессорных генов и супрессия генов, стимулирующих онкогенез), молекулярном (блокировка пролиферативных сигналов на всем их протяжении – от рецепторов до ядерных белков и ДНК) и надмолекулярном (торможение процессов клеточной миграции и инвазии). Интерес к соединениям данной группы вызван их антиканцерогенными и антиэстрогенными свойствами, которые ассоциируют с эффектами ИЗС по снижению 16-гидроксистерона, метаболита эстрогенов, с повышением которого связывают такие грозные заболевания, как гиперпластические процессы эндометрия, мастопатии, миомы матки, эндометриоз, аденомиоз, дисплазии шейки матки различной этиологии, а также гиперплазии щитовидной железы, рак грудной железы, матки, яичников [16].

Перечисленные фармакологические свойства ИЗС позволяют считать данное вещество весьма перспективным кандидатом для создания на его основе лекарственных средств. Однако ИЗС является очень нестабильным соединением и при попадании в кислую среду желудка очень быстро превращается в несколько олигомерных производных, основным из которых является его димерная форма – 3,3'-дииндолметан (ДИМ, DIM) [17, 18].

Использование DIM при прогестероновой недостаточности важно с позиции его способности индуцировать экспрессию эндогенных генов TGF- α , щелочной фосфатазы и рецептора прогестерона в той же степени, что и эстрадиол.

Учитывая то, что при НЛФ и ЛНФ отмечается недостаточная эстрогеновая насыщенность организма на этапе роста доминантного фолликула, использование ресвератрола как источника эстрогенов, с нашей точки зрения, заслуживает особого внимания.

Ресвератрол (3,4,5-тригидроксистерилбен) – антибактериальный фитоалексин, который относится к классу полифенольных соединений, называемых стильбенами. Ресвератрол продуцируется более чем 70 видами растений в ответ на такие стрессовые воздействия, как механическое повреждение, микробная инфекция и ультрафиолетовое излучение. Существует две изоформы ресвератрола: транс-ресвератрол и цис-ресвератрол. Наибольшей биологической активностью и химической стабильностью обладает транс-форма ресвератрола [19].

Имея структурное сходство с эстрадиолом, ресвератрол способен связываться с эстрогеновыми рецепторами (ЭР), но с существенно меньшей силой. В зависимости от типа клеток изоформы рецепторов (ЭР- α или ЭР- β) и присутствия эндогенных эстрогенов ресвератрол может проявлять как свойства агониста,

так и антагониста ЭР [20]. В отсутствие эстрадиола оба стереоизомера проявляют агонистическую активность, в то время как в присутствии эстрадиола лишь трансизомер проявляет свойства антагониста [20]. Стереоселективность при связывании изоформ ресвератрола с ЭР определяет более сильную аффинность трансресвератрола в сравнении с цис-формой. В высоких дозах ресвератрол выступает антагонистом как ЭР-β, так и ЭР-α [21].

Повышение частоты воспалительных заболеваний нижнего отдела половых путей у женщин репродуктивного возраста при гормональном дисбалансе значительно превышает эти показатели у женщин без гормональных дисфункций. Многие авторы [22, 23] обращают внимание на роль свободно-кислородных радикалов в снижении антиоксидантных защитных свойств вагинально-цервикального эпителия, что способствует хронизации воспалительного процесса и контаминации эндометрия условно-патогенной флорой канала шейки матки. При повреждении клеток и тканей свободными окисными радикалами происходит активация ядерного фактора κВ (NF-κB), что приводит к замыканию порочного круга между воспалением и оксидативным стрессом [24]. Модулирующее влияние ресвератрола на детоксикационные способности организма обеспечивается несколькими механизмами. Одним из них является уменьшение экспрессии NF-κB, опосредованно, через активацию сиртуинов [25]. Кроме того, в исследованиях у человека ресвератрол и полифенолы из кожуры винограда повышали содержание Nrf2 – ключевого транскрипционного фактора, контролирующего детоксикационные ферменты, участвующие в ответе клетки на окислительный стресс и обеспечивающие ее защиту от апоптоза под действием индукторов окислительного стресса [25].

Поскольку ткани репродуктивных органов подвергаются непрерывному воздействию множества различных факторов, стимулирующих их к активному делению (пролиферации) и индуцирующих запуск специфических сигнальных каскадов, основными можно считать три внутриклеточных механизма, приводящих к активации клеточной пролиферации:

- 1) гормональный (или эстрогензависимый);
- 2) индуцируемый ростовыми факторами;
- 3) индуцируемый провоспалительными цитокинами.

Цель исследования: изучение эффективности комплекса Индомирол в прегравидарной подготовке женщин репродуктивного возраста с относительным гиперэстрогенизмом и дефицитом прогестерона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 32 пациентки с НЛФ и 16 – с LUF-синдромом на этапе прегравидарной терапии, средний возраст которых составил 27,3±1,53 года, отказавшиеся от гормональной терапии как КОК, так и чистыми препаратами прогестерона.

Группа контроля – 20 здоровых женщин среднего репродуктивного возраста (23,5±1,26 года) на этапе подготовки к безопасному материнству.

Больные получали Индомирол по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 6 мес.

Оценку эффективности проводили через 3 мес и 6 мес лечения по клиническим данным, определению менструальной функции, уровня гормонов, УЗИ и пайпель-биопсии эндометрия. Результаты представлены в таблице.

Менструальная функция обследованных женщин с НЛФ, %

Показатель	До лечения	После 3 мес лечения	После 6 мес лечения
Меноррагия (обильные менструации)	65,6	56,3	-
Боль внизу живота, связанная с менструальным циклом	28,1	18,8	6,25
Метроррагия	46,9	28,1	-
Пред- и постменструальные кровяные выделения	21,9	21,9	-

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенетическое обоснование прегравидарной терапии женщин базировалось на исследовании гормонального обеспечения организма женщин в соответствии с фазами менструального цикла. Нами выявлены следующие особенности гормонального гомеостаза обследуемых женщин: относительный дисбаланс ФСГ на этапе выборки доминантного фолликула, о чем свидетельствуют достоверно низкие показатели эстрадиола в овуляторной фазе: 56,83±3,23 пг/мл против 89,27±12,21 пг/мл в первой фазе менструального цикла через 6 мес терапии, и почти в 3 раза снижен этот показатель в овуляторной фазе по сравнению с этим же показателем после окончания лечения: 102±12,23 пг/мл против 302±32,56 пг/мл (p<0,05) и относительной прогестероновой недостаточностью в середине лютеиновой фазы менструального цикла: 14,6±2,23 нг/мл против 23,12±11,23 нг/мл. Соотношение пролактин/прогестерон у женщин в начале терапии составляло 1,3 против 0,58 в конце, что является свидетельством хронической прогестероновой недостаточности у обследованных женщин.

Показателем состояния хронического стресса у обследованных пациенток была относительная гиперкортизолемиа, наиболее выраженная в первой фазе менструального цикла: 23,12±1,86 мкг/дл в начале лечения против 6,62±1,35 мкг/дл в конце терапии, что практически не отличалось от показателя контрольной группы – 5,89±1,65 мкг/дл (p<0,05). Обнаружены также гормонально-иммунные изменения, которые отразились в следующих корреляциях:

- положительные корреляционные связи средней силы у женщин с НЛФ между показателями кортизола и пролактин – r+0,38,
- отрицательные – между пролактином и прогестероном – r-0,46,
- отрицательные – между кортизолом и эстрадиолом – r-0,26.

Неожиданными оказались корреляции между кортизолом и провоспалительными цитокинами: фактором некроза опухоли – r+0,29 и ИЛ-10 – r+0,33. По окончании 6 мес терапии была выявлена сильная положительная связь между эстрадиолом и кортизолом (r+0,77), две – средней силы: между прогестероном и кортизолом (r+0,21), между иммунорезистентным индексом и кортизолом (r+0,57).

Показательными были данные сонографического и морфологического исследования структуры эндометрия, полученные на 21–24-й дни менструального цикла через 6 мес приема Индомирола: при НЛФ у 28 (87,5%) пациенток определяли полноценную секреторную трансформацию эндометрия, при LUF-синдроме – у 13 (81,3%). Отмечен достаточный показатель прогестерона в крови в середине лютеиновой фазы: при НЛФ – 20,6±2,56 нг/мл, в группе с LUF-синдромом – 18,12±12,23 нг/мл (p>0,05), то есть все женщины в гормональном плане были готовы к зачатию.

Таким образом, обнаруженные зависимости послужили основанием для усовершенствования алгоритма прегравидарной подготовки обследованных больных.

ВЫВОДЫ

1. Результаты проведенных исследований демонстрируют необходимость более детального подхода к алгоритму прегравидарного обследования у женщин с нарушением менструального цикла на прегравидарном этапе.

2. Понимание механизмов формирования недостаточности желтого тела является основным условием эффективности проведения терапии, направленной на восстановление функций репродуктивной системы женщин.

3. Одним из важнейших условий достижения успеха в лечении и профилактике репродуктивных нарушений, связанных с LUF-синдромом и НЛФ, служит патогенетически обоснованная коррекция этиологических факторов, заключающаяся в норма-

лизации механизмов фолликулогенеза с использованием индольных соединений и стильбенов.

4. Результаты исследования свидетельствуют о хорошей переносимости и эффективности растительного комплекса Индомирол, что в сочетании с другими видами прегравидарных мероприятий служит основанием для включения его в программы подготовки к беременности у женщин с гормональным дисбалансом.

Можливості негормональної корекції порушень менструального циклу у жінок репродуктивного віку
Л.М. Семенюк

У статті представлені нові дані про профілактику порушень репродуктивного здоров'я у жінок з функціональним гормональним дисбалансом. Порушення менструального циклу розглянуто як поєднаний результат гормональної дисфункції і негативного впливу навколишнього середовища при хронічному стресі. Висвітлена роль негормональної терапії у поліпшенні якості життя та усуненні гормонального дисбалансу у жінок репродуктивного віку.

Ключові слова: репродуктивна функція жінок, гормональний дисбаланс, проліферація.

Possibilities of non-hormonal correction of menstrual disorders in women of reproductive age
L.N. Semeniuk

The article presents new data on the prevention of reproductive disorders in women with functional hormonal imbalances. Disruption of the menstrual cycle is considered to be the combined result of hormonal dysfunction and the negative influence of the environment during chronic stress. The role of non-hormonal therapy in improving the quality of life and eliminating hormonal imbalance in women of reproductive age is shown.

Key words: female reproductive function, hormonal imbalance, proliferation.

Сведения об авторе

Семенюк Людмила Николаевна – Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, 01021, г. Киев, Кловский спуск, 13-а; тел.: (050) 283-40-57. E-mail: sememiukludmyla1@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Семенюк Л.М. Оптимізація прегравідарної підготовки жінок з хронічним цервіцитом та дисгормональною ектопією шийки матки на тлі овуляторної дисфункції / Семенюк Л.М., Дем'яненко Л.В., Ларіна О.В., Воронкова Н.М. // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2017. – Вип. 2 (40). – 2017. – С. 230–236
2. Карабалин Р.С. Репродуктивное здоровье и совершенствование медико-социальной помощи девушкам-учащимся средних и высших учебных заведений (на примере г. Алматы): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Алматы, 2007. – С. 26.
3. Соловьева А. Нарушения менструального цикла: почему их нужно корректировать? / А.В. Соловьева, О.А. Раевская, И.Д. Ипастова // Status Praesens. – М., 2018. – 1 (44). 04. – 52–59.
4. Подольский В.В. Репродуктивное здоров'я жінок – важлива проблема сучасності // Здоровье женщины. – 2003. – № 1 (13). – С. 100–103.
5. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины // Междунар. эндокринология. – 2006. – № 3. – С. 2–9.
6. Ранние потери беременности – новое понимание гормональных нарушений / В.Н. Серов, В.М. Сидельникова, А.А. Агаджанова, Н.К. Тетруашвили // Рус. мед. журнал. – 2003. – Т. 11, № 16. – С. 907–908.
7. Фролова О.Г. Репродуктивное здоровье населения / О.Г. Фролова, И.Н. Рябинкина, Н.А. Дурасова // Рос. мед. журнал. – 2007. – № 5. – С. 3–5.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. «Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion». Fertil Steril 98 (2012): 1112–7.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. «Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion». Fertil Steril 103 (2015): 27–32.
10. Myers E.R., Silva S., Barnhart K., Groben P.A., et al. NICHD National Cooperative Reproductive Medicine Network. «Interobserver and intraobserver variability in the histological dating of the endometrium in fertile and infertile women». Fertil Steril 82 (2004): 1278–82.
11. Сафронова Д.А. Репродуктивное здоровье женщин после органосохраняющих операций на яичниках): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – 2011. – С. 21.
12. Волков Н.И., Юсуфбекова У.Ю. Функциональное состояние яичников у женщин репродуктивного возраста после хирургического удаления доброкачественных опухолей // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2005. – № 3. – С. 29–31.
13. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чинчалдзе А.С. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII. – Вып. 2. – С. 65–71.
14. Асратова И.М. Коррекция нарушенной функции яичников у пациенток с бесплодием после восстановления проходимости маточных труб: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1993. – 26 с.
15. Bradlow et al. (1994) Long-responses of women to indol-3-carbinol. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 7, 591-595.
16. Smith TK, Mithen R, Johnson IT. Effects of Brassica vegetable juice on the induction of apoptosis and aberrant crypt foci in rat colonic mucosal crypts in vivo. Carcinogenesis 2003;24(3):491-95.
17. Arneson DW, Hurwitz A, McMahon LM et al. (1999). Presence of 3,3'-diindolylmethane in human plasma after oral administration of indole-3-carbinol [abstract 2833].
18. Proc Am Assoc Cancer Res 40, 429; Grose KR et al. (1992) Oligomerization of indole-3-carbinol in aqueous acid. Chem Res Toxicol, 5, 188-193).
19. Atmaca N, Atmaca HT, Kanici A, Antepliglu T. Protective effect of resveratrol on sodium fluoride-induced oxidative stress, hepatotoxicity and neurotoxicity in rats. Food Chem Toxicol 2014; p. 245–78.
20. Bowers JL, Tyulmenkov W, Jernigan SC, Klinge CM. Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta. Endocrinology 2000; 141 (10): 3657–67.
21. Li H, Fostermann U. Resveratrol: a multifunctional compound improving endothelial function. Cardiovasc Drugs Ther 2009; 23: 425–9.
22. Семенюк Л.М. Особливості комплексної діагностики патології шийки матки у жінок із синдромом полікістозних яєчників при плануванні гестаційного дебюту/ Семенюк Л.М., Ларіна О.В. // Збірник наукових праць співробітників КМА-ПО імені П.Л. Шупика. – Вип. 29, ч. 1. – К., 2018. – С. 157–163.
23. Ghanim H, Sia CL, Korzeniewski K et al. A resveratrol and polyphenol preparation suppresses oxidative and inflammatory stress response to a high-fat, high-carbohydrate meal. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96 (5): 1409–14.
24. Das S, Mitrovsky G, Vasanthi HR et al. Antiaging Properties of a Grape-Derived Antioxidant Are Regulated by Mitochondrial Balance of Fusion and Fission Leading to Mitophagy Triggered by a Signaling Network of Sirt1-Sirt3-Foxo3-PINK1-PARKIN. Oxid Med Cell Longev 2014; 2014: 345105.
25. Залесский В.Н. Противовоспалительное питание / В.Н. Залесский, Н.В. Великая, С.Т. Омельчук. – Винница: Новая книга, 2014. – 735 с.

Статья поступила в редакцию 14.11.2018