

Возможности негормональной коррекции нарушений менструального цикла

И.В. Кузнецова✉, ORCID: 0000-0001-5541-3767, e-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Нарушения ритма менструаций и симптомы, связанные с менструальным циклом, являются одной из главных причин обращения женщин к гинекологу. После исключения эндокринопатий и органических субстратов менструальных нарушений врач встает перед непростой задачей лечения состояний, которые отражают функциональное неблагополучие организма и его приспособление к высокой стрессовой нагрузке. Гормональная терапия, бесспорно, является основным ресурсом врача-гинеколога, но она не всегда приемлема и решает далеко не все задачи по нормализации психонейроэндокринного статуса. Зависимость функциональных нарушений от стрессовых факторов внешней среды позволяет использовать коррекцию образа жизни, включая рациональное питание и дотацию разнообразных микронутриентов, в программе улучшения качества жизни, устранения психоэмоциональных симптомов и признаков вегетативной дисфункции. В свою очередь, восстановление адаптационного резерва организма становится залогом возвращения менструальной функции.

Ключевые слова: менструальный цикл, фертильность, подростки, аменорея, дисменорея, предменструальный синдром, менопауза, приливы жара, микронутриенты

Для цитирования: Кузнецова И.В. Возможности негормональной коррекции нарушений менструального цикла. *Медицинский совет*. 2019;(13):16-27. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-16-27.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Non hormonal management options for menstrual cycle irregularities

Irina V. Kuznetsova✉, ORCID: 0000-0001-5541-3767, e-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Menstrual rhythm disorders and symptoms associated with the menstrual cycle are one of the main reasons for women to make an appointment with a gynecologist. After the endocrinopathies and organic substrates of menstrual irregularities are excluded, the doctor is faced with the difficult task to treat conditions that reflect the functional dysfunction of the body and its adaptation to high stress load. It is beyond argument that hormone therapy is the main resource of a gynecologist, but it is not always acceptable and does not solve all the problems of normalizing psychoneuroendocrine status. The dependence of functional disorders on environmental stress factors allows a doctor to use lifestyle correction, including rational nutrition and adding various micronutrients, in a program to improve the quality of life, eliminate psychoemotional symptoms and symptoms of autonomic dysfunction. In turn, the restoration of the adaptive reserve of the body becomes key to the recovery of menstrual function.

Keywords: menstrual cycle, fertility, adolescents, amenorrhea, dysmenorrhea, premenstrual syndrome, menopause, hot flashes, micronutrients

For citation: Kuznetsova I.V. Non hormonal management options for menstrual cycle irregularities. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):16-27. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-16-27.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Репродуктивная система женщины на протяжении длительного периода – от менархе до менопаузы характеризуется высокой активностью яичников, формирующей под влиянием головного мозга регулярный менструальный цикл [1]. Фолликулогенез в яичниках инициируется во время внутриутробного развития и долгое время

происходит на гонадотропин-независимых стадиях [2], приобретая чувствительность к гонадотропной стимуляции только в периоде полового созревания и переходя на стадию выделения доминантного фолликула [3]. Активность фолликулов увеличивается прямо пропорционально их величине, и фолликул диаметром 16 мм обеспечивает продукцию эстрогенов, достаточную для полноценной пролиферации эндометрия, а по мере даль-

нейшего увеличения секреции эстрадиола формируется пик лютеинизирующего гормона (ЛГ). Созревание гипоталамической регуляции и окончательное исчезновение ингибирующих нейрональных влияний на секрецию гонадолиберина (ГнРГ) завершается установлением позитивной обратной связи и овуляции.

Овуляторный цикл в течение первых нескольких лет характеризуется лютеиновой недостаточностью. Стероидогенная активность желтого тела растет постепенно, отражая становление зрелого типа секреции гонадотропинов с выравниванием по амплитуде и частоте ночного и дневного пульсового ритма, в соответствии с которым устанавливается адекватный стероидогенез в клетках гранулезы доминантного фолликула [4]. Окончательное созревание системы «гипоталамус – гипофиз – яичники» означает овуляцию, обеспечивающую полноценную лютеиновую фазу, и наличие овуляций в большинстве регулярных менструальных циклов [5, 6]. Такое зрелое функционирование яичников, внешним показателем которого служит регулярный ритм менструаций, характеризует большую часть репродуктивного периода и обеспечивает возможность зачатия и вынашивания беременности [7].

Функция яичников физиологически угасает вследствие снижения фолликулярного резерва, усиления апоптоза и атрезии фолликулов¹ – эти процессы носят биэкспоненциальный характер и ускоряются более чем в два раза, когда количество фолликулов падает ниже 25 000, в среднем в 37,5 лет. На снижение фолликулярного пула до полной невозможности обеспечить менструацию уходит в среднем 13 лет [8, 9]. За это время при потере овуляции и постепенном уменьшении секреции овариальных гормонов нарушается менструальный цикл, клинически знаменующая начало менопаузального перехода, который завершается вместе с последней менструацией [9, 10].

Понятие нормального функционирования репродуктивной системы укладывается в рамки определенных параметров менструального цикла с допустимыми возрастными отклонениями в соответствии со следующими критериями.

Менархе в возрастных границах от 9 до 16 лет. Средний возраст менархе составляет в настоящее время 12,4 года. Кровяные выделения из половых путей у девочки до появления вторичных половых признаков считаются аномалией вне зависимости от возраста; отсутствие и менструаций, и вторичных половых признаков расценивается как первичная аменорея уже в 14 лет, поскольку при такой задержке полового развития менархе до 16 лет гарантированно не будет.

Продолжительность менструального цикла в пределах от 24 до 38 дней. Индивидуальная вариабельность менструального цикла у женщины зрелого репродуктивного возраста не должна превышать 7 дней; увеличение вариабельности цикла может наблюдаться у здоровых женщин в течение первых 2 лет после менархе и в периоде менопаузального перехода.

Число дней менструального кровотечения от 3 до 8 и количество теряемой крови до 80 мл. Менструальным кровотечением называют кровяные выделения, для контроля которых в течение суток требуется более одного стандартного гигиенического средства; кровяные выделения меньшей интенсивности обозначаются как кровомазанье. Для оценки менструальной кровопотери используют специальные опросники.

Отсутствие кровотечений и кровомазанья помимо циклических менструаций. Кровомазанье непосредственно перед и после менструального кровотечения считается патологическим, если общее количество дней менструации превышает неделю.

Отсутствие жалоб, связанных с менструациями. Женщина не должна испытывать болезненные или другие неприятные симптомы, нарушающие ее повседневную и социальную активность либо требующие применения лекарственных средств, до и во время менструально-го кровотечения.

Менопауза не ранее 40 лет. Менопаузальный переход обычно начинается после 45 лет и заканчивается менопаузой к 50–53 годам. До 55 лет менструации прекращаются более чем у 90% женщин. В течение менопаузального перехода менструальный цикл теряет регулярность и представляет собою эпизоды олигоменореи, аменореи длительностью до 11 месяцев, в худшем случае – аномальные маточные кровотечения.

Менструальный ритм в репродуктивном периоде жизни отражает уровень женского здоровья, возможность зачатия и рождения ребенка [3], то есть тех характеристик, которые, во-первых, свидетельствуют о достаточном физическом ресурсе и, во-вторых, необходимы женщине для самоидентификации и комфортного психологического статуса. Нарушения менструального цикла являются симптомом огромного количества различных заболеваний, как органического, так и функционального происхождения, в равной степени заслуживающих внимания врача ввиду угрозы ближайших и отдаленных осложнений, которые, вне всяких сомнений, должны быть предотвращены до первых признаков их формирования.

Причиной функциональных нарушений менструального цикла является гипоталамическая дисрегуляция [11, 12] в ответ на стрессовое воздействие. В этом процессе участвуют различные нейротрансмиттеры, среди которых аминокислоты, моноамины и пептиды: γ-аминомасляная кислота (ГАМК), глутамат/аспартат, серотонин, ацетилхолин, глицин, дофамин, норэпинефрин, эпинефрин, гистамин, оксид азота, тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), соматостатин, аргинин вазопрессин, нейропептид Y и окситоцин. Нейротрансмиттеры прямо или опосредованно через нейроны ГнРГ, гонадотропин-ингибирующего гормона (ГнИГ) и кинесина увеличивают или снижают пульсовый ритм секреции ГнРГ [13].

Нарушения ритма менструаций в результате гипоталамической дисфункции в большей степени характерны для подростков и молодых женщин с неустойчивой

¹ Lobo R. Menopause and aging. In Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 7th ed., Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2014:325–356.

системой нейроэндокринного контроля, более чувствительной к стрессовым воздействиям [14]. Данные расстройства встречаются у 15% подростков, и в их основе чаще лежит ановуляция, ассоциированная с атрезией фолликулов, которая в 70–80% характеризуется нормоэстрогенемией и в 10–15% – гипоестрогенемией. Примерно в 10–15% наблюдений у девушек возникает гиперэстрогенная ановуляция, обусловленная персистенцией фолликула. Среди нарушений, связанных с овуляторным циклом, у подростков наиболее часто встречается дисменорея.

В периоде зрелой репродукции функционирование репродуктивной системы отличается стабильностью, и изменения нейрогормонального статуса центральной нервной системы (ЦНС) чаще выключают или нарушают овуляцию, не сопровождаясь расстройствами ритма и манифестируя так называемым идиопатическим бесплодием у женщин, заинтересованных в беременности. Среди функциональных расстройств менструального цикла начинают лидировать заболевания, ассоциированные с регулярной овуляцией, такие как предменструальный синдром (ПМС), наиболее распространенный среди женщин 25–35 лет [15]. ПМС поражает 13–26% популяции, при этом у 3–8% женщин наблюдается предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР), связанное с множественными изменениями психозмоциональной сферы и поведенческими нарушениями.

В периоде менопаузального перехода утрата регулярного ритма менструаций считается нормальным явлением, и на этот показатель женского здоровья врачи обращают внимание только тогда, когда менструальные кровотечения становятся слишком длительными и обильными. Однако в этом периоде жизни манифестирует другой тип функциональных нейроэндокринных расстройств – климактерический синдром.

Нет ничего удивительного, что дисфункция гипоталамуса, вовлеченная в дистрессовый ответ ЦНС, проявляется не только аномалиями менструального цикла, но и в первую очередь вегетативными неврологическими симптомами и (или) психическими и поведенческими нарушениями. Роль вторичного эндокринного дисбаланса, как системного характера, так и локального, на уровне головного мозга здесь крайне важна, поскольку половые стероиды определяют поведение, настроение, обучение, память и вербальные способности человека [16]. Любые стойкие изменения их секреции отрицательно сказываются на психологическом и эмоциональном контенте личности, снижают работоспособность, могут привести к тревожности и депрессии.

Вегетативные, эмоциональные, мотивационно-поведенческие и когнитивные расстройства при нарушениях менструального цикла могут быть обусловлены дефицитом эстрогенов и прогестерона, дисбалансом катехолаэстрогенов, метаболитов прогестерона и других фракций половых гормонов в головном мозге [17]. Но еще более вероятно их независимое формирование, параллельно с нарушениями менструального цикла, ввиду общей причины, то есть стрессового фактора – эндоген-

ного характера (например, менопаузальный переход) или неблагоприятного воздействия внешней среды, требующего напряжения центральных регулирующих структур [18].

У молодых пациенток с гипоталамической дисфункцией может наблюдаться цереброастенический синдром, в том числе на фоне вегетососудистой дистонии, цефалгический синдром, синдром астеновегетативных дисфункций, пароксизмальные (синкопальные) состояния. Регулярный овуляторный менструальный цикл модифицирует картину вегетативной дистонии, придавая ей циклический характер, зависимый от колебаний уровней половых стероидов – так разворачивается симптомокомплекс ПМС.

В периоде менопаузального перехода дисфункция стареющей нервной системы на фоне снижения и резких колебаний уровней эстрадиола трансформируется в вазомоторные симптомы – приливы жара и ночную потливость [19, 20]. Следует отметить, что приливы жара, будучи патогномичным признаком климактерического синдрома, могут возникать и вне связи с менопаузальным переходом у молодых женщин с регулярным менструальным циклом, что демонстрирует их относительную независимость от гормонального фона. Возникновение приливов связывают с вазомоторной нестабильностью на фоне снижения секреции эстрогенов. У женщин с тяжелыми приливами термонейтральная зона является слишком узкой, в связи с чем даже незначительное повышение температуры или изменение активности нейротрансмиттерных систем приводит к разворачиванию классической картины прилива. Эстрогенный дефицит только «подогревает» реактивность головного мозга, сенсibiliзируя рецепторы серотонина и повышая их чувствительность к внешним и внутренним стимулам.

Ночная потливость считается эквивалентом дневных приливов, но к ней еще в большей степени относится замечание о возможном появлении в молодом возрасте в рамках ПМС и при нарушениях менструального ритма, возникающих после стрессовых событий. Приступы ночной потливости существенно нарушают сон, однако связывать расстройства сна исключительно с пробуждением в результате приливов нельзя. Сон и менструальный цикл представляют собой важнейшие биологические ритмы организма [21], поэтому как в молодом возрасте, так и у женщин в периоде менопаузального перехода расстройства сна являются самостоятельным кластером нарушений со сложным механизмом происхождения, берущим начало в изменениях баланса нейрогормонов в головном мозге [22].

Другие симптомы, определяемые в климактерии термином «психосоматические», а у молодых женщин понимаемые как «синдром вегетативной дистонии» или – при меньшей выраженности – «вегетативная лабильность», включают повышенную потливость, головокружение, головную боль, мышечные и суставные боли, лабильность артериального давления, сердцебиение, боль в области сердца, снижение слуха или шум в ушах, чувство онемения различных участков тела,

нехватку воздуха в закрытых помещениях. Участие вегетативной нервной системы в развитии данного симптомокомплекса не подвергается сомнению, но причиной нарушений вегетативной регуляции могут быть как гормональные (дефицит эстрогенов), так и негормональные, связанные со стресс-зависимыми расстройствами адаптации факторы.

К эмоциональным и мотивационно-поведенческим симптомам относятся раздражительность, агрессивность, сонливость, слабость, повышенная утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, плаксивость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо. На фоне депрессии могут формироваться нарушения пищевого поведения эмоциогенного характера, но следует отметить, что повышение аппетита часто поддерживается дисгормональными факторами [23]. К перечисленным синдромам присоединяются когнитивные расстройства, включающие нарушения концентрации внимания, переключаемости, умственную истощаемость, что субъективно часто воспринимается как потеря памяти и способности к обучению. Психоземotionalные жалобы являются отдельным кластером дисфункциональных гипоталамических нарушений, они могут «надевать маски» вегетативной дисфункции, но желателно дифференцировать синдром вегетативной дистонии и расстройства настроения/поведения.

Аномалии менструального цикла ассоциированы со снижением качества жизни и высоким, в том числе отсроченным, риском нарушений фертильности и заболеваний репродуктивной системы, поэтому нормализация ритма менструаций — необходимая мера по сохранению здоровья и фертильности женщины. Терапия функциональных нарушений менструального цикла далеко не проста и должна формироваться по принципу бережного, щадящего вмешательства. При отсутствии соматизированных нарушений или диагностированных эндокринных заболеваний предпочтение часто отдается негормональным средствам коррекции.

На выбор терапии влияют клинические характеристики нарушений, общий и репродуктивный анамнез, возраст и жизненные цели пациентки. Обязательным компонентом лечения считается коррекция образа жизни, направленная на устранение при возможности стрессового фактора, послужившего причиной нарушений, нормализацию сна и бодрствования, рациональное питание. Последнее часто понимается примитивно, исключительно в контексте повышения/понижения веса, тогда как на самом деле потенциал диеты гораздо мощнее. У здоровых женщин фертильного возраста метаболизм зависит от фаз менструального цикла, что определяет специфику пищевого поведения и потребления тех или иных нутриентов [24], а менструальные нарушения ассоциированы с изменениями макронутриентного и микронутриентного состава пищи [25]. Коррекция макронутриентного состава осуществляется в процессе составления правильного рациона питания. Но для восполнения недостающих микронутриентов необходимо прибегать к их дотации в составе лекарственных и неле-

карственных средств. Расстройства ритма менструаций, ассоциированные с менструальным циклом синдромы и их психовегетативное сопровождение могут успешно купироваться с помощью нелекарственной терапии, включающей витамины, минералы и растительные экстракты в комплексах биологически активных добавок (БАД) к пище.

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Среди средств коррекции менопаузальных симптомов наиболее часто используются фитоэстрогены, изолированно или в комплексе с другими биологически активными веществами, как, например, в БАД Эстровэл®. В состав одной женщины капсулы Эстровэла входят изофлавоны сои (не менее 25 мг), диосгенин (не менее 8 мг), аукубин (не менее 240 мг), L-5-гидрокситриптофан (60 мг), индол-3-карбинол (25 мг), токоферола ацетат (15 мг), пиридоксина гидрохлорид (2 мг), фолиевая кислота (200 мкг), витамин K₁ (60 мкг). В приготовлении Эстровэла используются экстракты семян сои, семян гриффонии, корневища с корнями диоскореи, плодов витекса священного.

Близкие по структуре к 17β-эстрадиолу изофлавоны сои связываются с эстрогеновыми рецепторами (ЭР), но транслируют гораздо более избирательный и слабый сигнал по сравнению с эстрадиолом. Ввиду особенностей действия, фитоэстрогены относят к селективным модуляторам эстрогеновых рецепторов (СМЭР), оказывающим антиэстрогенное действие в условиях высокой или эстрогенное действие при низкой эстрогенной насыщенности [26]. Комплекс лиганд-рецептор запускает транскрипцию при участии функциональных активаторов AFI и AFII. Эстрадиол является агонистом AFI и AFII, а средства, сходные по структуре с эндогенным стероидом, экспрессируют только один AF, что приводит к избирательному ответу тканей на их воздействие [27].

Выбор фитоэстрогенов женщинами, имеющими противопоказания к гормональной терапии или не желающими ее применять, поддерживается рядом международных и национальных клинических рекомендаций по ведению женщин в пери- и постменопаузе [28–30]. Изофлавоны сои имеют обширную доказательную базу эффективности в лечении женщин с приливами жара при использовании от 3 до 12 месяцев [31, 32], при этом они способны благоприятно воздействовать на метаболизм и улучшать когнитивные функции [33].

Действие фитоэстрогенов в Эстровэле усиливают витаминные добавки: витамин E — мощный антиоксидант, фолиевая кислота — адаптоген, повышающий способность противостоять стрессам и депрессии, витамин B6 — адаптоген и нейротрофикатор. Дополнительно аминокислота L-5-гидрокситриптофан — натуральный предшественник серотонина — нормализует эмоциональное состояние.

Несмотря на относительную слабость эстрогенного эффекта, изофлавоны сои всегда тестируются на предмет вероятного пролиферативного эффекта. Все без исключений клинические исследования, посвященные

безопасности изофлавонов, подтвердили отсутствие риска гиперплазии эндометрия и заболеваний молочных желез при длительном, до 3 лет, непрерывном применении препаратов в дозах до 90 мг/сут. Но в Эстровэл введен еще один компонент, обеспечивающий дополнительную безопасность от избыточных эстрогенных влияний, – индол-3-карбинол, меняющий тканевой метаболизм эстрогенов в сторону образования слабого 2-гидроксистерона и тем самым снижающий риск эстроген-зависимой пролиферации.

Эффект изофлавонов дозозависим, для купирования вазомоторных симптомов оптимальным считается диапазон 50–90 мг/сут, что соответствует 2–3 капсулам Эстровэла. Но поскольку Эстровэл содержит несколько компонентов, дополняющих друг друга, суточная доза изофлавонов в препарате снижена, и для получения положительного результата может быть достаточно одной капсулы. Поэтому в климактерии Эстровэл рекомендуется повторными курсами длительностью 2–3 месяца в режиме 1–2 капсулы в день. В индивидуальных случаях врач может посоветовать повышение дозы до 3 капс/сут с увеличением продолжительности курса до 12 месяцев [34]. Использование Эстровэла связано с редукцией частоты и интенсивности приливов жара [35]. Помимо этого, согласно нашим данным, его прием способствует редукции симпатикотонии: индекс LF/HF, отражающий выраженность влияний симпатического отдела вегетативной нервной системы (норма до 3,0) при приеме Эстровэла снижался с $3,6 \pm 1,2$ до $2,9 \pm 0,8$ ($p < 0,05$). Психовегетативная стабилизация сопровождалась снижением уровня депрессии и тревоги по шкале HADS. Таким образом, Эстровэл улучшает качество жизни женщин в пери- и постменопаузе и может использоваться для коррекции легких или умеренно выраженных климактерических симптомов.

ГИПОТАЛАМИЧЕСКАЯ АМЕНОРЕЯ

У подростков и молодых женщин с гипоталамической аменореей тоже часто встречаются психовегетативные расстройства, обусловленные как гормональным дефицитом, так и первичным нарушением психонейроэндокринного статуса [14, 36]. Негормональная коррекция, направленная на повышение ресурса адаптации ЦНС, может не только улучшить качество жизни женщин, но и вернуть спонтанные менструации, которые исчезают в результате реализации стрессового гипоталамического ответа. Слабые эстрогены используются в лечении гипоталамической аменореи [36]. Свойство селективной модуляции позволяет применять фитоэстрогены у больных с функциональными расстройствами без опасений заблокировать спонтанное восстановление эстроген-продуцирующей функции яичников.

Для решения задачи восстановления нейроэндокринного контроля на уровне гипоталамуса требуется более высокий уровень стимуляции с помощью СМЭР, поэтому Эстровэл назначается курсом от 3 до 6 месяцев в режиме 2–4 капсулы в день. Успешная апробация данного режи-

ма была выполнена в Уральской ГМА в рамках рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (РПКИ) эффективности Эстровэла у девушек-подростков 15–17 лет с олигоменореей и сопутствующей функциональной неврологической патологией [37]. Продолжительность приема Эстровэла составляла 6 месяцев. В работе было продемонстрировано уменьшение вегетативной дистонии и нормализация фолликулогенеза при отсутствии значимого влияния на уровень гонадотропинов. Наиболее выраженный эффект отмечался при наименьшей длительности менструальной и вегетативной дисфункции, тогда как длительность нарушений более 3 лет была связана с отсутствием положительной динамики. Это подтверждает необходимость раннего начала коррекции функциональных гипоестрогенных состояний и неэффективность фитоэстрогенов при состоявшейся эндокринопатии.

ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ И ДИСМЕНОРЕЯ

Известная взаимосвязь потребления отдельных микронутриентов и развития симптомов ПМС позволяет обосновать рекомендации БАД с целью улучшения качества жизни данной категории больных [38, 39]. Эффективность разных пищевых добавок и растительных экстрактов в купировании симптомов ПМС отличается, но Эстровэл содержит несколько компонентов с доказанным положительным результатом клинического применения. Одним из таких компонентов является экстракт витекса священного – признанное средство лечения больных ПМС [40], прошедшее неоднократные испытания в РПКИ. Дополнительную пользу в терапии ПМС оказывают такие компоненты, как L-5-гидрокситриптофан (предшественник серотонина), токоферола ацетат и пиридоксин.

Вопрос, который возникает в связи с рекомендациями применения Эстровэла женщинам с такими разными заболеваниями, как климактерический синдром и ПМС, закономерен, но он имеет свой ответ. Фитоэстрогены – СМЭР растительного происхождения, используются для терапии жалоб, обусловленных дефицитом эстрадиола благодаря своей способности селективно модулировать ЭР. Но индуцируемый эстрадиолом и СМЭР сигнал мембранных ЭР в головном мозге обеспечивает также синтез прогестерона в астроцитах [41], что положительно сказывается на нейрогуморальной регуляции предменструального настроения и поведения.

Применение Эстровэла как средства коррекции предменструальных симптомов оправдывает себя при легких и среднетяжелых формах ПМС, женщинам с ПМДР следует назначать лекарственную терапию. Курс лечения ПМС с помощью Эстровэла составляет не менее 6 месяцев, суточная доза варьирует от 1 до 2 капсул.

В практике ведения больных ПМС используется еще одно средство с многокомпонентным составом – БАД Тайм-фактор® [42]. Его отличие от других БАД, применяемых для коррекции функциональных нарушений женского здоровья, состоит в двухфазном режиме применения, что обосновывается разницей в параметрах мета-

болического профиля в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла у здоровых женщин [43].

Капсулы Тайм-фактора, предназначенные для приема в первую фазу менструального цикла, содержат витамин Е (30 мг), рутин (30 мг), железо (14 мг), фолиевую кислоту (600 мг), глутаминовую кислоту (680 мг), гингеролы (не менее 3 мг). В капсулах второго комплекта присутствуют витамин С (120 мг), магний (60 мг), цинк (15 мг), индол-3-карбинол (50 мг), аукубин (не менее 240 мг). В приготовлении Тайм-фактора используются экстракты корня имбиря, корней дудника, плодов витекса священного.

Уникальный состав Тайм-фактора позволяет повысить стрессоустойчивость организма и существенно улучшить качество жизни. Фолиевая и глутаминовая кислоты положительно влияют на адаптивные процессы в ЦНС [44], что неудивительно, если вспомнить об участии фолата в синтезе нейротрансмиттеров и роли глутамата как одного из нейротрансмиттеров головного мозга. Лютеиновая фаза менструального цикла отличается снижением уровней аминокислот и повышенной утилизацией азота [43], это считается одной из причин развития симптоматики ПМС. Следовательно, дотация фолиевой кислоты и глутамата в течение первой половины цикла создает запас прочности для ЦНС, снижая вероятность появления негативных симптомов. Дополнительная функция фолиевой кислоты заключается в профилактике гипергомоцистеинемии, токсичной для структур головного мозга [45].

Одной из причин развития ПМС считается описанный как самостоятельный синдром дефицит магния, минерала с суточной потребностью до 300–400 мг. Выполняющий функцию кофактора более чем для 300 ферментов, магний прямо или косвенно участвует практически во всех анаболических и катаболических реакциях, обеспечении процессов возбуждения в нервных клетках и цикла сокращения/расслабления гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры [46]. Субклиническое нарушение функций, требующих участия магния, создает благодатную почву для развития метаболических расстройств, артериальной гипертензии, болезней дезадаптации с повышением соматического и психологического напряжения, ростом тревоги и усталости.

Гинекологи сталкиваются с синдромом дефицита магния при ПМС по характерной картине болевых и сердечно-сосудистых симптомов. Магний принимает участие в регуляции артериального давления [47], его нехватка определяет нестабильность артериального давления и склонность к гипертензии у больных ПМС. Комбинированные контрацептивы, часто назначаемые для терапии ПМС, могут существенно снижать содержание магния, что нередко определяет побочные реакции и недостаточную эффективность гормональной терапии [48].

Будучи природным антагонистом кальция, магний блокирует кальциевые каналы в мембране клеток, тем самым поддерживая в них потенциал покоя. В результате магний расслабляет миоциты и тормозит сократительную активность гладких и поперечно-полосатых мышц, оказы-

вая токолитический и противосудорожный эффекты² [49]. Одновременно магний подавляет образование эйкозаноидов путем снижения образования циклооксигеназы и 5-липоксигеназы в макрофагах [50]. В виде добавок к пище магний полезен женщинам, переносящим любой вид стрессового воздействия, пациенткам с функциональными нарушениями психики, болевыми синдромами, лабильным, склонным к повышению артериального давлением, ПМС и дисменореей [46].

Отличия составов Эстровэла и Тайм-фактора позволяют дифференцированно рекомендовать эти БАД женщинам с предменструальным ухудшением самочувствия. Эстровэл предназначен для более старшей возрастной группы с преимущественными нарушениями настроения и вегетативными пароксизмами. Тайм фактор® больше подходит молодому контингенту. Кроме того, особенности компонентов Тайм-фактора создают ему преимущества перед Эстровэлом с позиций рекомендации женщинам, испытывающим болевые симптомы ПМС. Для женщин с дисменореей биологически активные компоненты, составляющие формулу Тайм-фактора, являются средствами оптимального выбора, в т. ч. при совместном использовании с лекарственной терапией нестероидными противовоспалительными средствами или комбинированными оральными контрацептивами.

ГИПОТАЛАМИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ С НАРУШЕНИЕМ РИТМА МЕНСТРУАЦИЙ

Ановуляция у девушек в течение 1,5–2 лет после менархе является физиологическим феноменом, но непонятно, почему на этом основании к вариантам физиологической нормы относят эпизоды олигоменореи, аменореи и даже аномальных маточных кровотечений. Вне всяких сомнений, эти эпизоды не требуют детального обследования по причине вариабельности гормональной секреции и тем более гормонального вмешательства во избежание нарушений становления системы обратного контроля и пиковой секреции ЛГ. Но минимизация стрессовых воздействий, коррекция образа жизни и применение БАД могут оказать неоценимую помощь в создании комфортных условий для созревания репродуктивной системы и стабилизации менструального ритма у подростков. В более старшем возрасте нарушения ритма менструаций в сопровождении психовегетативной симптоматики означают, при исключении эндокринных заболеваний, гипоталамическую дисфункцию и требуют обязательной коррекции.

Для коррекции проявлений гипоталамической дисфункции у женщин с нормоэстрогенными нарушениями можно рекомендовать Тайм-фактор®. С позиций влияния на характеристики менструального цикла важны такие компоненты Тайм-фактора, как рутин, предотвращающий избыточную кровоточивость, и железо, компенсирующее потерю минерала во время менструации.

² Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы между Сциллой и Харибдой: о мисконцепциях и других чудовищах. М.: МЦНМО, 2013. 693 с.

Синергичное действие этих компонентов является профилактикой развития сидеропенического синдрома, который, кстати, существенно отражается на функционировании ЦНС и связан с целым рядом негативных симптомов со стороны психики и вегетативного обеспечения.

К достоинствам Тайм-фактора, важным для ведения женщин с гипоталамической дисфункцией, следует отнести широкий набор антиоксидантов. Главными из них заслуженно считаются витамины Е и С. Эмпирическое использование токоферола ацетата в акушерской и гинекологической практике существует несколько десятков лет. Аскорбиновая кислота также прочно обосновалась во многих областях медицины [51], что объясняется двумя обстоятельствами: во-первых, человеческий организм лишен ферментной системы, позволяющей другим животным синтезировать витамин С, во-вторых, витамин практически не депонируется, поэтому его стабильное поступление в организм является условием выживания. С позиций терапии стресс-зависимых менструальных расстройств необходимо знать, что аскорбиновая кислота обслуживает сразу несколько звеньев стрессовой адаптации, в том числе секрецию нейропептидов – КРГ и ТРГ, участвующих в нейроэндокринной регуляции менструального цикла и патогенезе гипоталамической дисфункции.

Среди замыкающих антиоксидантную систему микроэлементов самостоятельную ценность для репродуктивной системы представляет цинк. Несмотря на небольшую потребность в цинке и его достаточное содержание в пищевых продуктах, есть проблемы с поступлением микроэлемента в организм [52], а малая концентрация цинка в плазме крови делает практически невозможным рутинное определение его дефицита. Цинк крайне важен для организма, он входит в состав факторов транскрипции и гистонов, необходимых для процессинга ДНК, играет значимую роль в работе рецепторов ряда гормонов, в частности эстрогенов. После взаимодействия с лигандом ЭР димеризуется и транспортируется в ядро, где процесс связывания с элементами геномной ДНК осуществляет специальный ДНК-связывающий домен, содержащий в своем составе цинк. Поэтому дефицит цинка имеет такой же функциональный эффект, как и эстрогенный дефицит [53], а зависящая от дефицита цинка репрессия ЭР лежит в основе расстройства обратных связей и дисрегуляции секреции гонадотропинов. Причем преодоление такого рода дефицита с помощью эстрогенов не имеет успеха, так как применение гормональной стероидной терапии снижает запасы цинка в организме [48].

Наш опыт 6-месячного применения Тайм-фактора в качестве добавки к пище у подростков и молодых женщин с функциональными расстройствами менструального ритма и вегетативной дисфункцией показал хорошие результаты. Эффект применения биологически-активных компонентов, составляющих уникальную формулу БАД, выразился не только в достоверном снижении выраженности вегетативных нарушений, но и улучшении характе-

ристик менструального цикла (сокращении задержек менструаций) у 73% женщин [54]. Сходные результаты демонстрируют и другие авторы [42].

НАРУШЕНИЯ ОВУЛЯЦИИ ПРИ РЕГУЛЯРНОМ МЕНСТРУАЛЬНОМ РИТМЕ

Наличие в Тайм-факторе антиоксидантов – витаминов С и Е необычайно важно с позиций устранения окислительного стресса – одной из главных причин недостаточности лютеиновой фазы цикла и нарушений имплантационного окна эндометрия [55], лежащих в основе идиопатической субфертильности.

Свободные радикалы, выступающие посредниками между компонентами воспалительной реакции, абсолютно необходимы для овуляции и окончательного созревания ооцита, инициируемого пиком ЛГ. Однако избыток свободных радикалов наносит вред ооциту и лютеинизирующимся клеткам гранулы. Это происходит в результате ингибирования АТФ-азы, снижения содержания АТФ в ооцитах и повреждения митохондрий [56, 57]. Между низким содержанием АТФ и плохим качеством ооцита существует очевидная связь [57], поэтому в физиологическом завершении процесса овуляции крайне важна деятельность системы защиты от свободных радикалов. При нарушении баланса между прооксидантами и антиоксидантной системой возникает окислительный стресс [58], в результате чего образование свободных радикалов выходит из-под контроля, нарушая клеточное дыхание и приводя ко множественным неблагоприятным последствиям, включая снижение фертильности. Причиной тому может стать избыток прооксидантных стрессоров, создаваемый в том числе избыточной массой тела и такими факторами образа жизни, как курение, употребление алкоголя и некоторых медикаментов [55, 59], либо дефицит антиоксидантов, активно расходуемых на нужды организма при действии различных стрессовых факторов и не поступающих в достаточном количестве извне.

Нарушение лютеинизации гранулы и созревания ооцитов при окислительном стрессе носит охранительный характер. Дефицит витаминов-антиоксидантов и таких серьезных участников разрешения тканевого стресса, как фолаты, не только создает условия для развития окислительного стресса, но и сигнализирует о высокой вероятности осложненного течения беременности и формирования пороков развития плода³ [60]. Поэтому на уровне яичников начинают действовать механизмы защиты от наступления беременности в неблагоприятных условиях, причем заметим, что речь в данном случае идет о субклинической, не имеющей никаких внешних признаков витаминной недостаточности.

Токоферола ацетат и аскорбиновая кислота моделируют чувствительность тканей к половым гормонам [61], следовательно, их гиповитаминоз ухудшает общее состояние тканей репродуктивной системы и регенерацию

³ Громова О.А., Торшин И.Ю. Применение фолиевой кислоты в акушерстве и гинекологии. М.: РСЦ ЮНЕСКО, 2009. 73 с.

гормонозависимых слизистых оболочек, таких как эндометрий, с исходом как в гипопластическое дистрофическое состояние ткани, так и ее неуправляемую пролиферацию. Витамин Е, помимо антиоксидантного действия, участвует в процессах тканевого дыхания и метаболизме белков, жиров и углеводов, поэтому его недостаточность приводит к множественным последствиям [62], среди которых выключение репродуктивной функции становится вынужденной мерой, предпринимаемой гипоталамусом во имя сохранения гомеостаза.

Витамин С поддерживает системные адаптивные механизмы, включая гемостаз, ангиогенез и проницаемость капилляров, синтез и созревание матрикса соединительной ткани [63], улучшает способность организма усваивать кальций и железо, связывать и выводить токсичные металлы – медь, свинец и ртуть, увеличивает химическую стабильность тиамин, пиридоксина, ретинола, токоферола и фолатов. Вместе с токоферолом витамин С защищает яичники от токсического воздействия и окислительного стресса [64], поддерживая нормальный овариальный цикл в перiovуляторный период и в лютеиновой фазе. Применение витаминов Е и С целесообразно у женщин с компрометированным антиоксидантным статусом, в особенности при метаболических заболеваниях, при сниженном иммунитете, нарушениях менструального цикла, для профилактики последствий окислительного стресса на фоне приема оральной контрацепции и при подготовке к беременности [59, 64].

Для физиологического течения беременности и нормального развития плода крайне важна фолиевая кислота: хорошо известно влияние дефицита фолатов на повышение риска пороков внутриутробного развития, среди которых дефекты нервной трубки, пороки сердца и мочевого тракта⁴ [65]. Профилактика перечисленных осложнений, а также гипергомоцистеинемии требует создания депо фолатов на этапе прегравидарной подготовки, и наличие достаточной дозы фолиевой кислоты в Тайм-факторе решает эту задачу.

Таким образом, разумным представляется рекомендовать применение биологически-активных компонентов, собранных в уникальную формулу БАД Тайм-фактор®, женщинам с нарушениями менструального цикла, планирующим беременность, и женщинам с идиопатическим бесплодием, предположительно связанным гипоталамической стресс-зависимой дисрегуляцией.

Наш опыт применения БАД Тайм-фактор® у 25 женщин 22–34 лет с нарушениями менструального цикла на этапе подготовки к беременности продемонстрировал положительные результаты [54]. В нашем исследовании все женщины, планирующие беременность, получали Тайм-фактор® с целью повышения качества жизни, нарушенного психовегетативными расстройствами и менструальной дисфункцией. Нарушения цикла носили стрессозависимый характер и выражались в олигоменорее или ановуляторных расстройствах при регулярном цикле.

Длительность приема Тайм-фактора составляла до 24 недель. Предохранение от беременности не предусматривалось, и в случае ее наступления Тайм-фактор® отменялся досрочно с рекомендациями приема витаминно-минерального комплекса, предназначенного для беременных женщин.

В процессе использования БАД мы наблюдали достоверное снижение среднего балла вегетативной дисфункции и частоты вегетативных расстройств, что отражалось на качестве жизни женщин. Ритм менструаций на фоне приема активных компонентов Тайм-фактора нормализовался у 11 (44%) женщин с исходными нарушениями, имевших исходные нарушения цикла, спонтанная беременность наступила и успешно завершилась у 6 (24%) женщин, и еще у 7 (28%) овуляция была зафиксирована при динамическом наблюдении с использованием УЗИ. Мы отмечали также достоверное увеличение М-эхо, что косвенно свидетельствовало об улучшении функции яичников даже при отсутствии полного положительного эффекта с восстановлением овуляции и позволяло надеяться на улучшение исходов при стимуляции функции яичников в процессе восстановления фертильности.

Полученные нами результаты позволяют рассматривать Тайм-фактор® как неспецифическое средство поддержки репродуктивной системы [54]. Эффекты компонентов Тайм-фактора связаны не только с улучшением психовегетативного статуса и, соответственно, повышением качества жизни, но и нормализацией параметров менструального цикла. Для взрослых женщин это означает еще и создание благоприятных условий для наступления беременности, поэтому Тайм-фактор® можно предлагать в периоде ожидания, рекомендовать перед началом использования вспомогательных репродуктивных технологий женщинам с идиопатическим бесплодием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Средства для коррекции образа жизни, к которым относятся БАД, предназначены для восполнения недостающих в условиях высокой стрессовой нагрузки микронутриентов и улучшения в результате этого вмешательства адаптации к стрессу. Клиническая ценность БАД состоит прежде всего в повышении качества жизни. Но поскольку функциональные нарушения менструального цикла являются результатом срыва адаптации, повышение стрессоустойчивости ложится в основу их терапии. Длительный многоцелевой процесс, который представляет из себя лечение пациенток с нарушениями менструального цикла, может гибко модифицироваться в зависимости от причины нарушений, возраста больной и конкретных задач, стоящих перед женщиной и клиницистом. При функциональных нарушениях своевременное и рациональное назначение курсов негормональной терапии значительно улучшает прогноз заболеваний.

Поступила / Received 06.09.2019
Отрецензирована / Review 18.09.2019
Принята в печать / Accepted 19.09.2019

⁴ Громова О.А., Торшин И.Ю. Применение фолиевой кислоты в акушерстве и гинекологии. М.: РСЦ ЮНЕСКО, 2009. 73 с.

- Perry J.R.B., Murray A., Day F.R., Ong K.K. Molecular insights into the aetiology of female reproductive ageing. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(12):725-734. doi: 10.1038/nrendo.2015.167.
- Jung D., Kee K. Insights into female germ cell biology: from in vivo development to in vitro derivations. *Asian J Androl*. 2015;17(3):415-420. doi: 10.4103/1008-682X.148077.
- Brown J.B. Types of ovarian activity in women and their significance: The continuum (a reinterpretation of early findings). *Hum Reprod Update*. 2011;17(2):141-158. doi: 10.1093/humupd/dmq040.
- Richards J.S., Ascoli M. Endocrine, Paracrine, and Autocrine Signaling Pathways That Regulate Ovulation. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(5):313-325. doi: 10.1016/j.tem.2018.02.012.
- Blackwell L.F., Vigil P., Cooke G., d'Arcangues C., Brown J.B. Monitoring of ovarian activity by daily measurement of urinary excretion rates of oestrone glucuronide and pregnanediol glucuronide using the Ovarian Monitor, Part III: Variability of normal menstrual cycle profiles. *Hum Reprod*. 2013;28(12):3306-3315. doi: 10.1093/humrep/det389.
- Prior J.C., Naess M., Langhammer A., Forsmo S. Ovulation Prevalence in Women with Spontaneous Normal-Length Menstrual Cycles – A Population-Based Cohort from HUNT3, Norway. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134473. doi: 10.1371/journal.pone.0134473.
- Vigil P., Lyon C., Flores B., Riosco H., Serrano F. Ovulation, a sign of health. *Linacre Q*. 2017;84(4):343-355. doi: 10.1080/00243639.2017.1394053.
- Donnez J., Dolmans M.M. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1657-1665. doi: 10.1056/NEJMr1614676.
- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W., Sherman S., Sluss P.M., de Villiers T.J. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil Steril*. 2012;97(4):843-851. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.128.
- O'Connor K.A., Ferrell R., Brindle E., Trumble B., Shofer J., Holman D.J., Weinstein M. Progesterone and ovulation across stages of the transition to menopause. *Menopause*. 2009;16(6):1178-1187. doi: 10.1097/gme.0b013e3181aa192d.
- Unuane D., Tournaye H., Velkeniers B., Poppe K. Endocrine disorders & female infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(6):861-873. doi: 10.1016/j.beem.2011.08.001.
- Clarke H., Dhillon R.S., Jayasena C.N. Comprehensive review on kisspeptin and its role in reproductive disorders. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015;30(2):124-141. doi: 10.3803/EnM.2015.30.2.124.
- Tsutsui K., Bentley G.E., Bedecarrats G., Osugi T., Ubuka T., Kriegsfeld L.J. Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) and its control of central and peripheral reproductive function. *Front Neuroendocrinol*. 2010;31(3):284-95. doi: 10.1016/j.yfrne.2010.03.001.
- Борисенко М.Ю., Уварова Е.В., Батырова З.К. Клинико-патогенетические особенности вторичной аменореи у девочек-подростков при нормогонадотропинемии (аналитический обзор). *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2014;3(2):23-36. Режим доступа: [http://rzdop.geotar.ru/cgi-bin/unishell?usr_data=click\(cur_user_change_languages\(ru,jarticles_repr,322\)\)&SSr=23013416c812ffffffffff27c_07e309140c1715-2426](http://rzdop.geotar.ru/cgi-bin/unishell?usr_data=click(cur_user_change_languages(ru,jarticles_repr,322))&SSr=23013416c812ffffffffff27c_07e309140c1715-2426).
- Ryu A., Kim T.H. Premenstrual syndrome: A mini review. *Maturitas*. 2015;82(4):436-440. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.08.010.
- Toffoletto S., Lanzenberger R., Gignell M., Sundström-Poromaa I., Comasco E. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;50(2):28-52. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.07.025.
- Lokuge S., Frey B.N., Foster J.A., Soares C.N., Steiner M. Depression in women: windows of vulnerability and new insights into the link between estrogen and serotonin. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(11):e1563-e1569. doi: 10.4088/JCP.11cm07089.
- Henderson V.W. Memory at midlife: perception and misperception. *Menopause*. 2009;16(4):635-636. doi: 10.1097/gme.0b013e3181a72622.
- Skurnick J.H., Weiss G., Goldsmith L.T., Santoro N., Crawford S. Longitudinal changes in hypothalamic and ovarian function in perimenopausal women with anovulatory cycles: relationship with vasomotor symptoms. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1127-1134. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.031.
- Ziv-Gal A., Flaws J.A. Factors that may influence the experience of hot flashes by healthy middle-aged women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(10):1905-1914. doi: 10.1089/jwh.2009.1852.
- Van Reen E., Kiesner J. Individual differences in self-reported difficulty sleeping across the menstrual cycle. *Arch Womens Ment Health*. 2016;19(4):599-608. doi: 10.1007/s00737-016-0621-9.
- Shechter A., Lesperance P., Ng Ying Kin N.M., Boivin D.B. Pilot investigation of the circadian plasma melatonin rhythm across the menstrual cycle in a small group of women with premenstrual dysphoric disorder. *PLoS One*. 2012;7(12):e51929. doi: 10.1371/journal.pone.0051929.
- Yen J.Y., Chang S.J., Ko C.H., Yen C.F., Chen C.S., Yeh Y.C., Chen C.C. The high-sweet-fat food craving among women with premenstrual dysphoric disorder: emotional response, implicit attitude and rewards sensitivity. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(8):1203-1212. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.02.006.
- Gorczyca A.M., Sjaarda L.A., Mitchell E.M., Perkins N.J., Schliep K.C., Wactawski-Wende J., Mumford S.L. Changes in macronutrient, micronutrient, and food group intakes throughout the menstrual cycle in healthy, premenopausal women. *Eur J Nutr*. 2016;55(5):1181-1188. doi: 10.1007/s00394-015-0931-0.
- Draper C.F., Duisters K., Weger B., Chakrabarti A., Harms A.C., Brennan L., Hankemeier T., Goulet L., Konz T., Martin F.P., Moco S., van der Greef J. Menstrual cycle rhythmicity: metabolic patterns in healthy women. *Sci Rep*. 2018;8(1):14568. doi: 10.1038/s41598-018-32647-0.
- Feng Q., O'Malley B.W. Nuclear Receptor Modulation – Role of Coregulators in Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) Actions. *Steroids*. 2014;90:39-43. doi: 10.1016/j.steroids.2014.06.008.
- Martinkovich S., Shah D., Lobo Planey S., Arnott J.A. Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1437-1452. doi: 10.2147/CIA.S66690.
- Baber R.J., Panay N., Fenton A., and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
- Cardini F., Lesi G., Lombardo F., van der Sluis C. MSCG – Menopause Survey Collaborative Group. The use of complementary and alternative medicine by women experiencing menopausal symptoms in Bologna. *BMC Womens Health*. 2010;10(7):7. doi: 10.1186/1472-6874-10-7.
- NAMS Position Statement. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015;22(11):1155-1172; quiz 1173-4. doi: 10.1097/GME.0000000000000546.
- Evans M., Elliott J.G., Sharma P., Berman R., Guthrie N. The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: a multi-center, randomized, placebo-controlled study. *Maturitas*. 2011;68(2):189-196. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.11.012.
- Imhof M., Gocan A., Imhof M., Schmidt M. Soy germ extract alleviates menopausal hot flushes: placebo-controlled double-blind trial. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(7):961-970. doi: 10.1038/s41430-018-0173-3.
- Henderson V.W., John J.A., Hodis N.H., Kono N., McCleary C.A., Franke A.A., Mack W.J. Long-term soy isoflavone supplementation and cognition in women: A randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;78(23):1841-1848. doi: 10.1212/WNL.0b013e318258f822.
- Портянникова Н.П., Лазарева Н.В., Пикалова М.В., Вережкина О.М. Сравнительная эффективность различных методов терапии климактерического синдрома. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2011;(3):52-55. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/sravnitel'naya-effektivnost-razlichnyh-metodov-terapii-klimaktericheskogo-sindroma>.
- Кудина Е.В. Коррекция клинических проявлений климактерического синдрома: роль фитостероидов. *Справочник поликлинического врача*. 2018;(1-2):12-14. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-01-2018/patsient_s_sinkopalnym_sostoyaniem_na_prieme_u_tera-pevta_algoritm_obsledovaniya/.
- Gordon C.M., Ackerman K.E., Berga S.L., Kaplan J.R., Mastorakos G., Misra M., Murad M.H., Santoro N.F., Warren M.P. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1413-1439. doi: 10.1210/je.2017-00131.
- Лаврентьева И.В., Сулимов А.В., Обоскалова Т.А. Опыт применения препарата эстровэл у девочек с первичной олигоменореей и сопутствующей неврологической патологией. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2008;(6):50-54. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12972610>.
- Chocano-Bedoya P.O., Manson J.E., Hankinson S.E., Johnson S.R., Chasan-Taber L., Ronnenberg A.G., Bigelow C., Bertone-Johnson E.R. Intake of selected minerals and risk of premenstrual syndrome. *Am J Epidemiol*. 2013;177(10):1118-1127. doi: 10.1093/aje/kws363.
- Whelan A.M., Jurgens T.M., Naylor H. Herbs, vitamins and minerals in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review. *Can J Clin Pharmacol*. 2009;16(3):407-429. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Herbs%2C+vitamins+and+minerals+in+the+treatment+of+premenstrual+syndrome%3A+a+systematic+review>.
- Nevatte T., O'Brien P.M.S., Bäckström T., Brown C., Dennerstein L., Endicott J., Epperson C.N., Eriksson E., Freeman E.W., Halbreich U.,

- Ismail K., Panay N., Pearlstein T., Rapkin A., Reid R., Rubinow D., Schmidt P., Steiner M., Studd J., Sundström-Poromaa I., Yonkers K. ISPM consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health*. 2013;16(4): 279-291. doi: 10.1007/s00737-013-0346-y.
41. Kuo J., Hamid N., Bondar G., Prossnitz E.R., Micevych P. Membrane estrogen receptors stimulate intracellular calcium release and progesterone synthesis in hypothalamic astrocytes. *J Neurosci*. 2010;30(39):12950-12957. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1158-10.2010.
42. Свидинская Е.А., Есина Е.В. Возможности витаминно-минерального комплекса тайм фактор для коррекции нарушений менструального цикла и уменьшения проявлений предменструального синдрома. *ПМЖ. Мать и дитя*. 2015;(14):825-829. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vozmoghnosti_ispolzovaniya_vitaminno-mineralnogo_kompleksa_Taym_Faktor_dlya_korrekcii_narusheniy_menstrualnogo_cikla_i_umenyscheniya_proyavleniy_predmenstrualnogo_sindroma/.
43. Wallace M., Hashim Y.Z., Wingfield M., Culliton M., McAuliffe F., Gibney M.J., Brennan L. Effects of menstrual cycle phase on metabolomic profiles in premenopausal women. *Hum Reprod*. 2010;25(4):949-956. doi: 10.1093/humrep/deq011.
44. Gupta R., Chattopadhyay D. Glutamate is the chemotaxis-inducing factor in placental extracts. *Amino Acids*. 2009;37(2):359-366. doi: 10.1007/s00726-008-0162-2.
45. Hoffman M. Hypothesis: hyperhomocysteinemia is an indicator of oxidant stress. *Med Hypotheses*. 2011;77(6):1088-1093. doi: 10.1016/j.mehy.2011.09.009.
46. Romani A.M. Magnesium in health and disease. *Met Ions Life Sci*. 2013;13(3):49-79. doi: 10.1007/978-94-007-7500-8_3.
47. Afsar B., Elsurur R. The relationship between magnesium and ambulatory blood pressure, augmentation index, pulse wave velocity, total peripheral resistance, and cardiac output in essential hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(1):28-35. doi: 10.1016/j.jash.2013.10.006.
48. Akinloye O., Adebayo T.O., Oguntibeju O.O., Oparinde D.P., Ogunyemi E.O. Effects of contraceptives on serum trace elements, calcium and phosphorus levels. *West Ind Med J*. 2011;60(3):308-315. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22224344>.
49. Геворгян А.П., Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Арслanian К.Н. Первичная дисменорея девочек-подростков как предиктор развития недифференцированной дисплазии соединительной ткани (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2017;23(3):77-85. doi: 10.17116/repro201723377-85.
50. Xie C., Li X., Wu J., Liang Z., Deng F., Xie W., Zhu M., Zhu J., Zhu W., Geng S., Zhong C. Anti-inflammatory Activity of Magnesium Isoglycyrrhizinate Through Inhibition of Phospholipase A2/Arachidonic Acid Pathway. *Inflammation*. 2015;38(4):1639-1648. doi: 10.1007/s10753-015-0140-2.
51. Moores J. Vitamin C: a wound healing perspective. *Br J Community Nurs*. 2013;(Suppl. 6):S8-11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24796079>.
52. Imaeda N., Kuriki K., Fujiwara N., Goto C., Tokudome Y., Tokudome S. Usual dietary intakes of selected trace elements (Zn, Cu, Mn, I, Se, Cr, and Mo) and biotin revealed by a survey of four-season 7-consecutive day weighed dietary records in middle-aged Japanese dietitians. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2013;59(4):281-288. doi: 10.3177/jnsv.59.281.
53. Takacs P., Jaramillo S., Zhang Y., Datar R., Williams A., Olczyk J., Candiotti K., Medina C.A. The effects of PPAR δ agonist and zinc on ovariectomized rats' vagina. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2013;19(3):126-131. doi: 10.1097/SPV.0b013e31828746e9.
54. Кузнецова И.В., Шевелева Т.В., Юсупов М.И. Эффективность витаминно-растительного комплекса в лечении нарушений менструального цикла у молодых женщин. *Гинекология*. 2013;15(2):29-33. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/gynecology/gynecology-02-2013/effektivnost_vitaminno_rastitelnogo_kompleksa_v_lechenii_narusheniy_menstrualnogo_tsikla_u_molodykh/.
55. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., Shaman A., Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:49. doi: 10.1186/1477-7827-10-49.
56. Lawlor D.W., Tezara W. Causes of decreased photosynthetic rate and metabolic capacity in water-deficient leaf cells: a critical evaluation of mechanisms and integration of processes. *Ann Bot*. 2009;103(4):561-579. doi: 10.1093/aob/mcn244.
57. Wang L.Y., Wang D.H., Zou X.Y., Xu C.M. Mitochondrial functions on oocytes and preimplantation embryos. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2009;10(7):483-492. doi: 10.1631/jzus.B0820379.
58. Pagano G., Talamanca A.A., Castello G., Cordero M.D., d'Ischia M., Gadaleta M.N., Pallardó F.V., Petrović S., Tiano L., Zatterale A. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction across broad-ranging pathologies: toward mitochondria-targeted clinical strategies. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;541230. doi: 10.1155/2014/541230.
59. De Groote D., d'Hauterive S.P., Pintiaux A., Balteau B., Gerday C., Claesen J., Foidart J.M. Effects of oral contraception with ethinylestradiol and drospirenone on oxidative stress in women 18-35 years old. *Contraception*. 2009;80(2):187-193. doi: 10.1016/j.contraception.2009.02.015.
60. Fares S., Sethom M.M., Khouaja-Mokrani C., Jabnoun S., Feki M., Kaabachi N. Vitamin A, E, and D deficiencies in tunisian very low birth weight neonates: prevalence and risk factors. *Pediatr Neonatol*. 2014;55(3):196-201. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.09.006.
61. Lebovitz O., Orvieto R. Treating patients with «thin» endometrium – an ongoing challenge. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(6):409-414. doi: 10.3109/09513590.2014.906571.
62. Baumgartner M.R. Vitamin-responsive disorders: cobalamin, folate, biotin, vitamins B1 and E. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1799-1810. doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00049-6.
63. Gürgen S.G., Erdoğan D., Elmas C., Kaplanoğlu G.T., Özer C. Chemoprotective effect of ascorbic acid, α -tocopherol, and selenium on cyclophosphamide-induced toxicity in the rat ovarium. *Nutrition*. 2013;29(5):777-784. doi: 10.1016/j.nut.2012.11.004.
64. Zal F., Mostafavi-Pour Z., Amini F., Heidari A. Effect of vitamin E and C supplements on lipid peroxidation and GSH-dependent antioxidant enzyme status in the blood of women consuming oral contraceptives. *Contraception*. 2012;86(1):62-66. doi: 10.1016/j.contraception.2011.11.006.
65. Mosley B.S., Cleves M.A., Siega-Riz A.M., Shaw G.M., Canfield M.A., Waller D.K., Werler M.M., Hobbs C.A. Neural tube defects and maternal folate intake among pregnancies conceived after folic acid fortification in the United States. *Am J Epidemiol*. 2009;169(1):9-17. doi: 10.1093/aje/kwn331.

References

1. Perry J.R.B., Murray A., Day F.R., Ong K.K. Molecular insights into the aetiology of female reproductive ageing. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(12):725-734. doi: 10.1038/nrendo.2015.167.
2. Jung D., Kee K. Insights into female germ cell biology: from in vivo development to in vitro derivations. *Asian J Androl*. 2015;17(3):415-420. doi: 10.4103/1008-682X.148077.
3. Brown J.B. Types of ovarian activity in women and their significance: The continuum (a reinterpretation of early findings). *Hum Reprod Update*. 2011;17(2):141-158. doi: 10.1093/humupd/dmq040.
4. Richards J.S., Ascoli M. Endocrine, Paracrine, and Autocrine Signaling Pathways That Regulate Ovulation. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(5):313-325. doi: 10.1016/j.tem.2018.02.012.
5. Blackwell L.F., Vigil P., Cooke G., d'Arcangues C., Brown J.B. Monitoring of ovarian activity by daily measurement of urinary excretion rates of oestrone glucuronide and pregnanediol glucuronide using the Ovarian Monitor, Part III: Variability of normal menstrual cycle profiles. *Hum Reprod*. 2013;28(12):3306-3315. doi: 10.1093/humrep/det389.
6. Prior J.C., Naess M., Langhammer A., Forsmo S. Ovulation Prevalence in Women with Spontaneous Normal-Length Menstrual Cycles – A Population-Based Cohort from HUNT3, Norway. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134473. doi: 10.1371/journal.pone.0134473.
7. Vigil P., Lyon C., Flores B., Riiseo H., Serrano F. Ovulation, a sign of health. *Linacre Q*. 2017;84(4):343-355. doi: 10.1080/00243639.2017.1394053.
8. Donnez J., Dolmans M.M. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1657-1665. doi: 10.1056/NEJMr1614676.
9. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W., Sherman S., Sluss P.M., de Villiers T.J. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil Steril*. 2012;97(4):843-851. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.128.
10. O'Connor K.A., Ferrell R., Brindle E., Trumble B., Shofer J., Holman D.J., Weinstein M. Progesterone and ovulation across stages of the transition to menopause. *Menopause*. 2009;16(6):1178-1187. doi: 10.1097/gme.0b013e3181aa192d.
11. Unuane D., Tournaye H., Velkeniers B., Poppe K. Endocrine disorders & female infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(6):861-873. doi: 10.1016/j.beem.2011.08.001.
12. Clarke H., Dhillon W.S., Jayasena C.N. Comprehensive review on kisspeptin and its role in reproductive disorders. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015;30(2):124-141. doi: 10.3803/EnM.2015.30.2.124.
13. Tsutsui K., Bentley G.E., Bedecarrats G., Osugi T., Ubuka T., Kriegsfeld L.J. Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) and its control of

- central and peripheral reproductive function. *Front Neuroendocrinol*. 2010;31(3):284-95. doi: 10.1016/j.yfrne.2010.03.001.
14. Borisenko M.Yu., Uvarova E.V., Batyrova Z.K. Clinical and pathogenetic features of secondary amenorrhea in adolescent girls with normogonadotropinemia (analytical review). *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2014;(3):23-36. (In Russ.) Available at: [http://rzdop.geotar.ru/cgi-bin/unishell?usr_data=click\(cur_user,change_languages\(ru,jarticles_repr,322\)\)&SSr=23013416c812ffffff27c_07e309140c1715-2426](http://rzdop.geotar.ru/cgi-bin/unishell?usr_data=click(cur_user,change_languages(ru,jarticles_repr,322))&SSr=23013416c812ffffff27c_07e309140c1715-2426).
 15. Ryu A., Kim T.H. Premenstrual syndrome: A mini review. *Maturitas*. 2015;82(4):436-440. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.08.010.
 16. Toffoletto S., Lanzenberger R., Gingnell M., Sundström-Poromaa I., Comasco E. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;50:28-52. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.07.025.
 17. Lokuge S., Frey B.N., Foster J.A., Soares C.N., Steiner M. Depression in women: windows of vulnerability and new insights into the link between estrogen and serotonin. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(11):e1563- e1569. doi: 10.4088/JCP.11com07089.
 18. Henderson V.W. Memory at midlife: perception and misperception. *Menopause*. 2009;16(4):635-636. doi: 10.1097/gme.0b013e3181a72622.
 19. Skurnick J.H., Weiss G., Goldsmith L.T., Santoro N., Crawford S. Longitudinal changes in hypothalamic and ovarian function in perimenopausal women with anovulatory cycles: relationship with vasomotor symptoms. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1127-1134. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.031.
 20. Ziv-Gal A., Flaws J.A. Factors that may influence the experience of hot flashes by healthy middle-aged women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(10):1905-1914. doi: 10.1089/jwh.2009.1852.
 21. Van Reen E., Kiesner J. Individual differences in self-reported difficulty sleeping across the menstrual cycle. *Arch Womens Ment Health*. 2016;19(4):599-608. doi: 10.1007/s00737-016-0621-9.
 22. Shechter A., Lesperance P., Ng Ying Kin N.M., Boivin D.B. Pilot investigation of the circadian plasma melatonin rhythm across the menstrual cycle in a small group of women with premenstrual dysphoric disorder. *PLoS One*. 2012;7(12):e51929. doi: 10.1371/journal.pone.0051929.
 23. Yen J.Y., Chang S.J., Ko C.H., Yen C.F., Chen C.S., Yeh Y.C., Chen C.C. The high-sweet-fat food craving among women with premenstrual dysphoric disorder: emotional response, implicit attitude and rewards sensitivity. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(8):1203-1212. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.02.006.
 24. Gorczyca A.M., Sjaarda L.A., Mitchell E.M., Perkins N.J., Schliep K.C., Wactawski-Wende J., Mumford S.L. Changes in macronutrient, micronutrient, and food group intakes throughout the menstrual cycle in healthy, premenopausal women. *Eur J Nutr*. 2016;55(3):1181-1188. doi: 10.1007/s00394-015-0931-0.
 25. Draper C.F., Duisters K., Weger B., Chakrabarti A., Harms A.C., Brennan L., Hankemeier T., Goulet L., Konz T., Martin F.P., Moco S., van der Greef J. Menstrual cycle rhythmicity: metabolic patterns in healthy women. *Sci Rep*. 2018;8(1):14568. doi: 10.1038/s41598-018-32647-0.
 26. Feng Q., O'Malley B.W. Nuclear Receptor Modulation – Role of Coregulators in Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) Actions. *Steroids*. 2014;90:39-43. doi: 10.1016/j.steroids.2014.06.008.
 27. Martinkovich S., Shah D., Lobo Planey S., Arnott J.A. Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1437-1452. doi: 10.2147/CIA.S66690.
 28. Baber R.J., Panay N., Fenton A., and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
 29. Cardini F., Lesi G., Lombardo F., van der Sluijs C. MSCG – Menopause Survey Collaborative Group. The use of complementary and alternative medicine by women experiencing menopausal symptoms in Bologna. *BMC Womens Health*. 2010;10:7. doi: 10.1186/1472-6874-10-7.
 30. NAMS Position Statement. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015;22(11):1155-1172; quiz 1173-4. doi: 10.1097/GME.0000000000000546.
 31. Evans M., Elliott J.G., Sharma P., Berman R., Guthrie N. The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: a multi-center, randomized, placebo-controlled study. *Maturitas*. 2011;68(2):189-196. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.11.012.
 32. Imhof M., Gocan A., Imhof M., Schmidt M. Soy germ extract alleviates menopausal hot flashes: placebo-controlled double-blind trial. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(7):961-970. doi: 10.1038/s41430-018-0173-3.
 33. Henderson V.W., John J.A., Hodis N.H., Kono N., McCleary C.A., Franke A.A., Mack W.J. Long-term soy isoflavone supplementation and cognition in women: A randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;78(23):1841-1848. doi: 10.1212/WNL.0b013e318258f822.
 34. Portyannikova N.P., Lazareva N.V., Pikalova M.V., Verevina O.M. Comparative value of the various therapeutic methods in climacteric syndrome. *Mat' i ditya v Kuzbasse = Mother and Baby in Kuzbass*. 2011;(3):52-55. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/sravnitel'naya-effektivnost-razlichnyh-metodov-terapii-klimaktericheskogo-sindroma>.
 35. Kudina E.V. Management of the clinical manifestations of menopausal syndrome: role of phytoestrogens. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Polyclinic Physician's Reference*. 2018;(1-2):12-14. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-01-2018/patsient_s_sinkopalmym_sostoyaniem_na_prieme_u_teraevta_algoritm_obsledovaniya/.
 36. Gordon C.M., Ackerman K.E., Berga S.L., Kaplan J.R., Mastorakos G., Misra M., Murad M.H., Santoro N.F., Warren M.P. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1413-1439. doi: 10.1210/nc.2017-00131.
 37. Lavrentieva I.V., Sulimov A.V., Oboskalova T.A. The use of drug Estrovel in girls with primary oligomenorrhea and accompanying neurological pathology. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2008;(6):50-54. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12972610>.
 38. Chocano-Bedoya P.O., Manson J.E., Hankinson S.E., Johnson S.R., Chasan-Taber L., Ronnenberg A.G., Bigelow C., Bertone-Johnson E.R. Intake of selected minerals and risk of premenstrual syndrome. *Am J Epidemiol*. 2013;177(10):1118-1127. doi: 10.1093/aje/kws363.
 39. Whelan A.M., Jurgens T.M., Naylor H. Herbs, vitamins and minerals in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review. *Can J Clin Pharmacol*. 2009;16(3):407-429. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Herbs%2C+vitamins+and+minerals+in+the+treatment+of+premenstrual+syndrome%3A+a+systematic+review>.
 40. Nevatte T., O'Brien P.M.S., Bäckström T., Brown C., Dennerstein L., Endicott J., Epperson C.N., Eriksson E., Freeman E.W., Halbreich U., Ismail K., Panay N., Pearlstein T., Rapkin A., Reid R., Rubinow D., Schmidt P., Steiner M., Studd J., Sundström-Poromaa I., Yonkers K. ISPMDC consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health*. 2013;16(4):279-291. doi: 10.1007/s00737-013-0346-y.
 41. Kuo J., Hamid N., Bondar G., Prossnitz E.R., Micevych P. Membrane estrogen receptors stimulate intracellular calcium release and progesterone synthesis in hypothalamic astrocytes. *J Neurosci*. 2010;30(39):12950-12957. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1158-10.2010.
 42. Svidinskaya E.A., Esina E.V. Vitamin-mineral complex Time Factor options for the management of menstrual irregularities and reduction of manifestations of premenstrual syndrome. *RMZH. Mat' i ditya = RMJ*. 2015;(14):825-829. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vozmoghnosti_ispolzovaniya_vitaminno-mineralnogo_kompleksa_Taym_Faktor_dlya_korrekcii_narusheniy_menstrualnogo_cikla_i_umenysheniya_proyavleniy_predmenstrualnogo_sindroma/.
 43. Wallace M., Hashim Y.Z., Windham M., Culliton M., McAuliffe F., Gibney M.J., Brennan L. Effects of menstrual cycle phase on metabolomic profiles in premenopausal women. *Hum Reprod*. 2010;25(4):949-956. doi: 10.1093/humrep/deq011.
 44. Gupta R., Chattopadhyay D. Glutamate is the chemotaxis-inducing factor in placental extracts. *Amino Acids*. 2009;37(2):359-366. doi: 10.1007/s00726-008-0162-2.
 45. Hoffman M. Hypothesis: hyperhomocysteinemia is an indicator of oxidant stress. *Med Hypotheses*. 2011;77(6):1088-1093. doi: 10.1016/j.mehy.2011.09.009.
 46. Romani A.M. Magnesium in health and disease. *Met Ions Life Sci*. 2013;(13):49-79. doi: 10.1007/978-94-007-7500-8_3.
 47. Afsar B., Elsurur R. The relationship between magnesium and ambulatory blood pressure, augmentation index, pulse wave velocity, total peripheral resistance, and cardiac output in essential hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(1):28-35. doi: 10.1016/j.jash.2013.10.006.
 48. Akinloye O., Adebayo T.O., Oguntibeju O.O., Oparinde D.P., Ogunyemi E.O. Effects of contraceptives on serum trace elements, calcium and phosphorus levels. *West Ind Med J*. 2011;60(3):308-315. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2224344>.
 49. Gevorgyan A.P., Sibirskaya E.V., Adamyan L.V., Arslanyan K.N. Primary dysmenorrhea in adolescent girls as a predictor of the development of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(3):77-85. (In Russ.) doi: 10.17116/repro201723377-85.
 50. Xie C., Li X., Wu J., Liang Z., Deng F., Xie W., Zhu M., Zhu J., Zhu W., Geng S., Zhong C. Anti-inflammatory Activity of Magnesium Isoglycyrrhizinate Through Inhibition of Phospholipase A2/Arachidonic Acid Pathway. *Inflammation*. 2015;38(4):1639-1648. doi: 10.1007/s10753-015-0140-2.
 51. Moores J. Vitamin C: a wound healing perspective. *Br J Community Nurs*. 2013;(Suppl. 16):S8-11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24796079>.

52. Imaeda N., Kuriki K., Fujiwara N., Goto C., Tokudome Y., Tokudome S. Usual dietary intakes of selected trace elements (Zn, Cu, Mn, I, Se, Cr, and Mo) and biotin revealed by a survey of four-season 7-consecutive day weighed dietary records in middle-aged Japanese dietitians. *J Nutr Sci Vitaminol. (Tokyo)*. 2013;59(4):281–288. doi: 10.3177/jnsv.59.281.
53. Takacs P., Jaramillo S., Zhang Y., Datar R., Williams A., Olczyk J., Candiotti K., Medina C.A. The effects of PPAR α agonist and zinc on ovariectomized rats' vagina. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2013;19(3):126–131. doi: 10.1097/SPV.0b013e31828746e9.
54. Kuznetsova I.V., Sheveleva T.V., Yusupov M.I. Effectiveness of the vitamin-plant complex in the treatment of menstrual irregularities in young women. *Ginekologiya = Gynaecology*. 2013;15(2):29–33. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/gynecology/gynecology-02-2013/effektivnost_vitaminno_rastitelnogo_kompleksa_v_lechenii_narusheniy_menstrualnogo_tsikla_u_molodykh/
55. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., Shaman A., Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:49. doi: 10.1186/1477-7827-10-49.
56. Lawlor D.W., Tezara W. Causes of decreased photosynthetic rate and metabolic capacity in water-deficient leaf cells: a critical evaluation of mechanisms and integration of processes. *Ann Bot*. 2009;103(4):561–579. doi: 10.1093/aob/mcn244.
57. Wang L.Y., Wang D.H., Zou X.Y., Xu C.M. Mitochondrial functions on oocytes and preimplantation embryos. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2009;10(7):483–492. doi: 10.1631/jzus.B0820379.
58. Pagano G., Talamanca A.A., Castello G., Cordero M.D., d'Ischia M., Gadaleta M.N., Pallardó F.V., Petrović S., Tiano L., Zatterale A. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction across broad-ranging pathologies: toward mitochondria-targeted clinical strategies. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;541230. doi: 10.1155/2014/541230.
59. De Groote D., d'Hauterive S.P., Pintiaux A., Balteau B., Gerday C., Claesen J., Foidart J.M. Effects of oral contraception with ethinylestradiol and drospirenone on oxidative stress in women 18–35 years old. *Contraception*. 2009;80(2):187–193. doi: 10.1016/j.contraception.2009.02.015.
60. Fares S., Sethom M.M., Khouaja-Mokrani C., Jabnoun S., Feki M., Kaabachi N. Vitamin A, E, and D deficiencies in tunisian very low birth weight neonates: prevalence and risk factors. *Pediatr Neonatol*. 2014;55(3):196–201. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.09.006.
61. Lebovitz O., Orvieto R. Treating patients with «thin» endometrium – an ongoing challenge. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(6):409–414. doi: 10.3109/09513590.2014.906571.
62. Baumgartner M.R. Vitamin-responsive disorders: cobalamin, folate, biotin, vitamins B1 and E. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1799–1810. doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00049-6.
63. Gürgen S.G., Erdoğan D., Elmas C., Kaplanoglu G.T., Ozer C. Chemoprotective effect of ascorbic acid, α -tocopherol, and selenium on cyclophosphamide-induced toxicity in the rat ovary. *Nutrition*. 2013;29(5):777–784. doi: 10.1016/j.nut.2012.11.004.
64. Zal F., Mostafavi-Pour Z., Amini F., Heidari A. Effect of vitamin E and C supplements on lipid peroxidation and GSH-dependent antioxidant enzyme status in the blood of women consuming oral contraceptives. *Contraception*. 2012;86(1):62–66. doi: 10.1016/j.contraception.2011.11.006.
65. Mosley B.S., Cleves M.A., Siega-Riz A.M., Shaw G.M., Canfield M.A., Waller D.K., Werler M.M., Hobbs C.A. Neural tube defects and maternal folate intake among pregnancies conceived after folic acid fortification in the United States. *Am J Epidemiol*. 2009;169(1):9–17. doi: 10.1093/aje/kwn331

Информация об авторе:

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, Институт клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Information about the author:

Irina V. Kuznetsova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of Chair for Obstetrics and Gynecology No. 1, Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: ms.smith.ivk@gmail.com