

Применение биологически активных добавок при нарушениях менструального цикла

И.В. Кузнецова^{1✉}, ORCID: 0000-0001-5541-3767, e-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Н.Х. Хаджиева², ORCID: 0000-0002-5520-281X, e-mail: Nurzhanna@yandex.ru

¹ Высшая медицинская школа; 107023, Россия, Москва, ул. Малая Семеновская, д. 3а, стр. 2, оф. 410

² «РЖД-Медицина» поликлиника; 107078, Россия, Москва, ул. Новая Басманная, д. 5

Резюме

Введение. Гинекологическая заболеваемость подростков и молодых женщин представлена преимущественно функциональными нарушениями, не имеющими отчетливого органического субстрата и возникающими в ответ на действие стрессовых факторов.

Цель: оценить ответ менструального цикла на применение витаминов и растительных экстрактов в циклическом режиме у подростков и молодых женщин со стресс-зависимыми нарушениями ритма менструаций.

Материалы и методы: в наблюдательное исследование были включены 40 женщин 16–28 лет с ановуляторной нормогонадотропной дисфункцией яичников, клинически проявляющейся в виде аномальных маточных кровотечений (n = 7), олигоменореи (n = 29) или аменореи (n = 4), которым рекомендовался 12-недельный прием витаминно-растительного комплекса Тайм-Фактор в качестве добавки к рациону питания. Обследование включало оценку клинических параметров, гормонального профиля крови и вегетативного обеспечения, ультразвуковой мониторинг до начала применения и в 3-м цикле приема комплекса Тайм-Фактор.

Результаты: через 12 недель симптомы вегетативной дисфункции купировались до приемлемого уровня у 62,5% пациенток, значение среднего балла вегетативной дисфункции уменьшилось с $33,8 \pm 11,7$ до $16,8 \pm 3,87$ балла ($p < 0,001$). Сокращение межменструальных интервалов от $51,2 \pm 11,5$ до $32,5 \pm 16,2$ дней ($p < 0,01$) наблюдалось у 65% женщин. Овуляция в заключительном цикле приема комплекса была зарегистрирована у 25% женщин. Отмечена также положительная динамика фолликулогенеза, величины М-эхо и содержания гормонов в плазме крови.

Заключение. Применение комплекса биологически активных компонентов Тайм-Фактор у подростков и молодых женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла улучшает вегетативное обеспечение, качество жизни и оказывает позитивное влияние на характеристики менструального цикла. Метод эффективен при нарушениях цикла по типу олигоменореи и не должен применяться в качестве единственного воздействия у пациенток с аменореей или аномальными маточными кровотечениями.

Ключевые слова: менструальный цикл, стресс, олигоменорея, аменорея, аномальные маточные кровотечения, витамины, растительные экстракты, биологически активные добавки к пище

Для цитирования: Кузнецова И.В., Хаджиева Н.Х. Применение биологически активных добавок при нарушениях менструального цикла. *Медицинский совет.* 2020;(3):32–36. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-32-36.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of biologically active food supplements for menstrual disorders

Irina V. Kuznetsova^{1✉}, ORCID: 0000-0001-5541-3767, e-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Nurzhanna Kh. Khadzhiyeva², ORCID: 0000-0002-5520-281X, e-mail: Nurzhanna@yandex.ru

¹ Higher Medical School; Office 410, 3A/2, Malaya Semenovskaya St., Moscow, 107023, Russia

² RZD-Medicine Outpatient Clinic; 5, Novaya Basmannaya St., Moscow, 107078, Russia

Abstract

Introduction. Gynecological morbidity in adolescents and young women is presented predominantly by functional disorders that do not have a distinct organic substrate and develop as response to stress factors.

Objective: to evaluate the response of the menstrual cycle to the cyclic intake of vitamins and plant extracts in adolescents and young women with stress-dependent menstrual disorders.

Materials and methods: The observational study included 40 women aged 16–28 years with anovulatory normogonadotropic ovarian dysfunction that clinically manifested as abnormal uterine bleeding (n = 7), oligomenorrhea (n = 29), or amenorrhea (n = 4). The subjects were recommended a 12-week administration of Time Factor vitamin-plant complex as a food supplement. The examination included the assessment of clinical parameters, hormonal blood profile and autonomic balance, ultrasound monitoring before use and in the 3rd cycle of Time-Factor complex administration.

Results: the autonomic dysfunction symptoms reversed to an acceptable level in 62.5% of patients, the average score of autonomic dysfunction decreased from 33.8 ± 11.7 to 16.8 ± 3.87 points ($p < 0.001$) in 12 weeks' time. The menstrual intervals reduced from 51.2 ± 11.5 to 32.5 ± 16.2 days ($p < 0.01$) in 65% of women. Ovulation in the final complex administration cycle was reported in 25% of women. Positive dynamics of folliculogenesis, endometrial thickness and hormone levels in plasma were also observed.

Conclusion. The use of Time Factor biologically active complex in adolescents and young women with stress-dependent menstrual disorders improves autonomic balance, quality of life and has a positive effect on the menstrual cycle characteristics. The method is effective for oligomenorrhea-type menstrual disorders and should not be used as the only remedy in patients with amenorrhea or abnormal uterine bleeding.

Keywords: menstrual cycle, stress, oligomenorrhea, amenorrhea, abnormal uterine bleeding, vitamins, plant extracts, biologically active food supplements.

For citation: Kuznetsova I.V., Khadzhiyeva N.Kh. Use of biologically active food supplements for menstrual disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(3):32–36. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-32-36.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гинекологическая заболеваемость подростков и молодых женщин представлена преимущественно функциональными нарушениями, не имеющими отчетливого органического субстрата и возникающими в ответ на действие стрессовых факторов [1]. Между тем при длительном существовании эти нарушения могут приводить к развитию пролиферативных процессов репродуктивной системы или негативным последствиям со стороны детородной функции, поэтому игнорировать их нельзя.

Причиной функциональных нарушений менструального цикла (НМЦ) может выступать психологический, физический и/или метаболический дистресс, который выражается избыточным выбросом тех или иных гипоталамических и гипофизарных гормонов, нарушающим нормальную деятельность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [2]. Функциональное происхождение НМЦ устанавливается после исключения иных причин расстройства овуляции и менструации, имеющих органическую природу [3]. Проявления функциональных НМЦ варьируют в широком ряду от регулярного менструального цикла с гиполутеинизмом до аменореи. Их нейроэндокринной основой является изменение секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), формирующее гипоталамическую аменорею или гипоталамическую нормогонадотропную дисфункцию. В клинической практике чаще встречаются нарушения овуляции, ассоциированные с гипоталамической дисфункцией.

Функциональные НМЦ по причине своего «центрального» происхождения обычно сопровождаются разнообразными психическими, поведенческими и вегетативными симптомами, существенно снижающими качество жизни [4]. Эти симптомы, в свою очередь, предполагают использование гормональных и негормональных методов терапии. При нормогонадотропных нарушениях цикла негормональная коррекция часто оказывается достаточно эффективной.

В рамках негормонального лечения пациентов с НМЦ обсуждается большое число средств. Традиционно с целью поддержки менструального цикла применяются витамины, в т. ч. антиоксиданты – аскорбиновая кислота и токоферол ацетат, а также фолиевая кислота, необходимая для процессов метилирования ДНК, поддержки быстрорастущих клеточных популяций, предотвращения гипергомоцистеинемии и связанных с этим феноменом окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции [5–7].

Использование альтернативных или вспомогательных средств для коррекции самых разнообразных нарушений прогрессивно выросло в течение последних 10 лет, частота их применения составляет от 26 до 91% [8–12]. Большую популярность приобрели растительные средства, которые содержат биологически активные вещества, обладающие разносторонним действием на эндокринную систему женского организма [12, 13].

Целью настоящего исследования было оценить ответ менструального цикла на применение витаминов и растительных экстрактов в циклическом режиме у подростков и молодых женщин со стресс-зависимыми НМЦ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В наблюдательное исследование были включены 40 женщин в возрасте 16–28 лет с нарушениями менструального ритма и снижением качества жизни, вызванными гипоталамической дисфункцией на фоне стрессовых событий. Этим женщинам мы рекомендовали, наряду с рациональным питанием, прием биологически активного комплекса Тайм-Фактор. Критериями исключения явились: синдром поликистозных яичников, синдром гиперпролактинемии, некомпенсированное нарушение функции щитовидной железы и коры надпочечников, острые заболевания, в т. ч. на стадии установления диагноза, хронические заболевания в стадии декомпенсации или обострения, терапия препаратами, влияющими на менструальный цикл, структурные причины нарушений ритма менструаций.

При включении в исследование мы оценивали общий и акушерско-гинекологический анамнез, а также текущие характеристики менструального цикла на протяжении 3 последних месяцев. Нарушения ритма менструаций классифицировались как олигоменорея при наличии нормальных по обильности и длительности менструальных кровотечений с интервалом, превышающим 38 дней; аменорея – при отсутствии менструаций на протяжении 6 месяцев, аномальные маточные кровотечения (АМК) – при наличии менструальных кровотечений, превышающих обычные менструации по количеству дней и/или объему теряемой крови, с интервалом более 38 дней.

Все участницы исследования были анкетированы с помощью опросника для выявления признаков вегетативных изменений по методике А.М. Вейна [14]. Опросник позволяет количественно оценить выраженность нарушений вегетативного обеспечения (общая сумма баллов у лиц с нормальным вегетативным обеспечением не превышает 15).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза выполнялось на сканере Logiq 500 PRO («GE Medical systems», США) с использованием трансабдоминальных и трансвагинальных датчиков с частотой 3,5–4,5 и 6–7 МГц соответственно. В ходе исследования проводились измерения матки и яичников, оценка толщины и структуры эндометрия. Функция яичников (фолликулогенез, овуляция и лютеогенез) оценивалась у женщин со спонтанными менструациями при выполнении УЗИ трижды с интервалом 7 дней начиная с 6–8-го дня цикла.

Для исследования гормональных показателей забор крови проводился натощак на 3-й день спонтанного или индуцированного менструального кровотечения либо в произвольный день цикла у женщин с аменореей. При выявлении признаков овуляции по данным УЗИ выполняли исследование крови через неделю после овуляции для оценки содержания прогестерона. Концентрации пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тиреотропного гормона (ТТГ), тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), эстрадиола и прогестерона определяли иммунохемилюминесцентным методом на автоматизированном анализаторе ADVIA Centaur® фирмы Bayer Diagnostics

(США) и автоматической иммунохемилюминесцентной системе IMMULITE® 2000 фирмы DPC (США).

Оценка исследуемых параметров выполнялась при включении в исследование и через 12 недель после начала приема биологически активного комплекса Тайм-Фактор.

По завершении исследования мы оценивали следующие результаты: изменение качества жизни по динамике жалоб вегетативного характера, изменение клинических характеристик менструального цикла, изменения уровней гормонов, изменение параметров фолликулогенеза по данным УЗИ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили по общепринятой методике с использованием компьютерных статистических программ «Microsoft Excel 2003», «BIOSTAT» version 4,03, «SPSS» version 15,0 (США). Для изучаемых параметров определяли среднюю величину и стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 40 женщин, начавших применять Тайм-Фактор в связи с нарушениями ритма менструаций и снижением качества жизни на фоне стрессовых событий. Средний возраст участниц исследования составил 21,3 (3,46) года. Средний возраст наступления менархе составил 12,9 (0,75) года.

Олигоменорея была установлена у 29/40 (72,5%), аменорея – у 4/40 (10%), АМК – у 7/40 (17,5%) женщин. Жалобы, не относящиеся к признакам гинекологических заболеваний, отмечали 33/40 (82,5%) участниц исследования. Головную боль, головокружение отмечали 19 из 40 (47,5%) женщин, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы – 26/40 (32,5%), дыхательные расстройства – 26/40 (32,5%), нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 17/40 (42,5%); ухудшение и лабильность настроения – 20/40 (50%).

По данным медицинской документации, из экстрагенитальных заболеваний у пациенток имелись: хронический гастрит – 1/40 (2,5%), дискинезия желчевыводящих путей – 2/40 (5%), хронический пиелонефрит – 1/40 (2,5%), фиброзно-кистозная болезнь молочных желез – 2/40 (5%), миопия – 3/40 (7,5%), сколиоз позвоночника – 2/40 (5%). Таким образом, серьезного отягощения соматического анамнеза среди обследованных пациенток не наблюдалось.

Синдром вегетативной дистонии (оценивался по методике А.М. Вейна) был выявлен у 33/40 (82,5%) женщин, средняя выраженность нарушений составила 33,8 (11,7) балла. Отсутствие симптомов вегетативной лабильности наблюдалось только у 2/40 (5%) участниц исследования. Более высокая степень выраженности вегетативных расстройств – 43,3 (6,25) балла была отмечена у пациенток с нарушениями менструальной функции по типу АМК.

ИМТ в пределах 18–24,9 кг/м² зарегистрирован у большинства – 32/40 (80%), ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² – у 5/40 (12,5%), ниже 18 кг/м² – у 3/40 (7,5%) женщин, составив в среднем 22,3 (4,19) кг/м². Характер нарушений менструального цикла варьировал в зависимости от ИМТ: при недостаточной массе тела не было отмечено случаев АМК, а при избыточной массе тела – аменореи.

Средние показатели содержания гормонов в плазме крови не выходили за рамки референсных значений у 36/40 (90%) женщин: ФСГ – 5,13 (1,07) МЕ/л, ЛГ – 3,07 (0,82) МЕ/л, ПРЛ – 207,7 (11,6) мМЕ/л, ТТГ – 1,85 (0,17) мМЕ/л, тестостерон – 1,54 (0,22) нмоль/л, эстрадиол – 130,5 (10,2) пмоль/л. У 4/40 (10%) пациенток отмечались незначительные отклонения: повышение уровня пролактина в двух наблюдениях – 632 и 937 мМЕ/л с присутствием значимого количества макропролактина; в двух наблюдениях – увеличение уровня тестостерона до 2,8 и 3,0 нмоль/л при нормальной концентрации свободного тестостерона.

Исследование завершили 37 женщин, 1/40 (2,5%) участница отказалась от приема препарата из-за аллергической реакции, 2/40 (5%) не явились на контрольный осмотр. Результаты применения комплекса Тайм-Фактор у женщин, выбывших из исследования, трактовались как «отсутствие эффекта» (в расчет клинических параметров включались исходные показатели; все выбывшие из исследования участницы имели НМЦ по типу олигоменореи).

У женщин, завершивших прием биологически активного комплекса Тайм-Фактор, отмечалось улучшение общего самочувствия и показателей вегетативной функции. Через 12 недель симптомы вегетативной дисфункции купировались до приемлемого уровня (<15 баллов) у 25/40 (62,5%) пациенток, значение среднего балла вегетативной дисфункции уменьшилось до 16,8 (3,87) балла.

Улучшение характеристик менструального цикла (сокращение межменструальных интервалов от 51,2 (11,5) до 32,5 (16,2) дней, $p = 0,008$) наблюдалось у 26/40 (65%) женщин, из них 2 исходно имели АМК и 24 – олигоменорею. Ни одна пациентка с аменореей не ответила на модификацию образа жизни.

Овуляция в заключительном цикле приема комплекса биологически активных компонентов Тайм-Фактор была зарегистрирована у 10/40 (25%) женщин, у 6 из них уровень прогестерона за неделю до предполагаемой менструации превышал 30 нмоль/л, порог, демонстрирующий адекватную секрецию прогестерона в фазе расцвета желтого тела. Отмечена также положительная динамика фолликулогенеза, величины М-эхо и содержания гормонов в плазме крови (табл.). Средние показатели абсолютных значений уровней гормонов изменились несущественно, но соотношение ЛГ/ФСГ достоверно повысилось, приблизившись к единице, у женщин, завершивших исследование.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные нами данные позволяют говорить об эффективности комплекса Тайм-Фактор в повышении адаптационных резервов организма и возможности восстановления вследствие этого регулярного ритма менструаций у молодых женщин с гипоталамической стресс-зависимой дисфункцией. Основой нормализации менструального ритма становится улучшение вегетативного обеспечения, восстановление фолликулогенеза, овуляции и роста эндометрия. В результате повышается качество жизни и прогноз стабильной менструальной функ-

● **Таблица.** Динамика эхографических и гормональных показателей у женщин с НМЦ, принимающих комплекс Тайм-Фактор
 ● **Table.** Changes in ultrasound and hormonal parameters in women with irregular menstruation, who use Time-Factor complex

Показатели	Исходно n = 40	3 мес. применения n = 37	Значимость отличий
Переднезадний размер М-эхо на 6–8 дц, мм (M ± SD)	4,27 ± 2,10	7,09 ± 1,54	p = 0,049
Наличие доминантного фолликула, n (%)	8 (20)	19 (51,35)	p = 0,028
Наличие желтого тела, n (%)	0	10 (25%)	p < 0,001
Индекс ЛГ/ФСГ M(SD)	0,71 ± 0,23	0,96 ± 0,21	p = 0,007

ции у женщин, применяющих комплекс биологически активных веществ Тайм-Фактор как пищевую добавку.

Аналогичные результаты продемонстрировали исследователи, применявшие Тайм-Фактор при реабилитации после апоплексии яичника, НМЦ и предменструальном синдроме, АМК [15–18]. Гормональное лечение при функциональных НМЦ отнюдь не обязательно, поскольку причиной расстройств является не стойкое эндокринное нарушение, а ответ стресс-чувствительной нервной системы на внешний фактор. Ликвидация внешнего стрессора не всегда возможна, и увеличение ресурсов адаптации становится главной целью терапии, в т. ч. модификации образа жизни. Применение витаминов и растительных экстрактов, эффекты которых направлены на восстановление взаимосвязей отдельных звеньев репродуктивной системы и ритма ее функционирования, способно сбалансировать деятельность нейронных сетей гипоталамуса и вернуть нормальную пульсовую секрецию ГнРГ и гонадотропинов.

Комплекс биологически активных веществ Тайм-Фактор представляет вариант давно используемой в гинекологической практике циклической витаминотерапии, дополненной растительными экстрактами, в режиме

двухфазного введения, соответствующего месячному (лунному) биоритму. В течение первой фазы менструального цикла компоненты Тайм-Фактора (витамин Е, рутин, железо, фолиевая и глутаминовая кислоты, экстракт корня имбиря) обеспечивают нормальную регенерацию и пролиферацию эндометрия, предотвращая избыточную воспалительную реакцию и окислительный стресс, кровотоцидность, снижение уровня гемоглобина, положительно влияя на адаптивные процессы в центральной нервной системе [19–22]. Лютеиновая/секреторная фаза менструального цикла поддерживается витамином С, магнием (устранение эмоционального напряжения, легкое спазмолитическое действие), цинком, (противовоспалительный эффект и структурная поддержка рецепторов прогестерона), индол-3-карбинолом (торможение избыточной пролиферации), экстрактом плодов витекса (легкое дофаминомиметическое действие) [5, 23–26].

Применение комплекса биологически активных компонентов Тайм-Фактор не имело успеха у пациенток с аменореей и у 5 из 7 пациенток с АМК. Поэтому женщинам с аменореей и АМК целесообразно назначать гормональную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение комплекса биологически активных компонентов Тайм-Фактор у подростков и молодых женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла улучшает вегетативное обеспечение, качество жизни и оказывает позитивное влияние на характеристики менструального цикла. Метод эффективен при нарушениях цикла по типу олигоменореи и не должен применяться в качестве единственного воздействия у пациенток с аменореей или аномальными маточными кровотечениями.

Поступила / Received 17.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 31.03.2020

Принята в печать / Accepted 03.04.2020

Список литературы

1. Волев Б.А., Рагимова А.А., Кузнецова И.В., Бурчаков Д.И. Современные представления о стресс-зависимых расстройствах менструального цикла. *Акушерство и гинекология*. 2016;(12):34–40. doi: 10.18565/aig.2016.12.34–40.
2. Oyola M.G., Handa R.J. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*. 2017;20(5):476–494. doi: 10.1080/10253890.2017.1369523.
3. Galoiu S. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. 7th ed., Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2014. doi: 10.4183/aeb.2015.134.
4. Бронфман С.А., Агарков В.А., Кудяева Л.М. Симптомы депрессивных и тревожных расстройств у пациенток раннего репродуктивного возраста с функциональными нарушениями менструального цикла. *Актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика*. 2013;(2):43–48. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20196171>.
5. Oudemans-van Straaten H.M., Spoelstra-de Man A.M., de Waard M.C. Vitamin C revisited. *Crit Care*. 2014;18(4):460. doi: 10.1186/s13054-014-0460-x.
6. Rinnerthaler M., Bischof J., Streubel M.K., Trost A., Richter K. Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules*. 2015;5(2):545–589. doi: 10.3390/biom5020545.
7. Stanhewicz A.E., Alexander L.M., Kenney W.L. Folic acid supplementation improves microvascular function in older adults through nitric oxide-dependent mechanism. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(2):159–167. doi: 10.1042/CS20140821.
8. Holden S., Davis R., Yeh G. Pregnant Women's Use of Complementary & Alternative Medicine in the United States. *J Alternative Compl Med*. 2014;20(5):A120. doi: 10.1089/acm.2014.5319.abstract.
9. Lunny C.A., Fraser S.N. The Use of Complementary and Alternative Medicines Among a Sample of Canadian Menopausal-Aged Women. *J Midwifery Womens Health*. 2010;55(4):335–343. doi: 10.1016/j.jmwh.2009.10.015.
10. Bishop J.L., Northstone K., Green J.R., Thompson E.A. The use of complementary and alternative medicine in pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Complement Ther Med*. 2011;19(6):303–310. doi: 10.1016/j.ctim.2011.08.005.
11. Nordeng H., Bayne K., Havnen G.C., Paulsen B.S. Use of herbal drugs during pregnancy among 600 Norwegian women in relation to concurrent use of conventional drugs and pregnancy outcome. *Complement Ther Clin Pract*. 2011;17(3):147–151. doi: 10.1016/j.ctcp.2010.09.002.
12. Smith C.A., Bateson D.J., Weisberg E.A. A survey describing the use of complementary therapies and medicines by women attending a family planning clinic. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13(1):224. doi: 10.1186/1472-6882-13-224.
13. Grant P., Ramasamy S. An Update on Plant Derived Anti-Androgens. *Int J Endocrinol Metabol*. 2012;10(2):497–502. doi: 10.5812/ijem.3644.
14. Вейн А.М. (ред.). *Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика*. М.: Медицинское информационное агентство; 2000. 752 с.
15. Грищенко А.И. Эффективность применения биоактивного комплекса «Тайм-Фактор» у женщин, перенесших апоплексию яичника. *Лекарственный вестник*. 2012;6(8):30–31. Режим доступа: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1356691097-drugs-bulletin-2012-8-1666.pdf>.
16. Батищева Г.А., Мубаракшина О.А., Дронова Ю.М., Мубаракшин Э.А., Прокудина Е.А. Новые возможности фармакологической коррекции нарушений менструального цикла. *Акушерство и гинекология*. 2015;(10):125–129. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Novye-vozmozhnosti-farmakologicheskoi-korrekcii-narusenii-menstrualnogo-cikla.html>.

17. Татарова Н.А., Линде В.А., Айрапетян М.С., Жигалова Е.В. Гормономодулирующая и циклическая витаминотерапия нарушений менструального цикла и предменструального синдрома. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017;(2):86–90. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Gormonomoduliruyuschaya_i_ciklicheskaya_vitaminoterapiya_narusheniy_menstrualnogo_cikla_i_predmenstrualnogo_sindroma.
18. Ткаченко Л.В., Хамад Н.П., Яхонтова М.А. К проблеме реабилитации пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2016;(3):53–54. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-probleme-reabilitatsii-patsientok-s-matochnymi-krovotocheniyami-pubertatnogo-perioda>.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Pagano G., Talamanca A.A., Castello G., Cordero M.D., d'Ischia M., Gadaleta M.N. et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction across broad-ranging pathologies: toward mitochondria-targeted clinical strategies. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:541230. doi: 10.1155/2014/541230.
23. Moores J. Vitamin C: a wound healing perspective. *Br J Community Nurs*. 2013;(Suppl):6, 8–11. doi: 10.12968/bjcn.2013.18.sup12.s6.
24. 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.
25. 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.
26. Van Die M.D., Burger H.G., Teede H.J., Bone K.M. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med*. 2013;79(7):562–575. doi: 10.1055/s-0032-1327831.

References

1. Vole B.A., Ragimova A.A., Kuznetsova I.V., Burchakov D.I. Current concepts of stress-dependent disorders of the menstrual cycle. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2016;(12):34–40. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2016.12.34-40.
2. Oyola M.G., Handa R.J. Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*. 2017;20(5):476–494. doi: 10.1080/10253890.2017.1369523.
3. Galoiu S. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. 7th ed., Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2014. doi: 10.4183/aeb.2015.134.
4. Bronfman S.A., Agarkov V.A., Kudaeva L.M. Symptoms of depressive and anxiety disorders in patients of early reproductive age with functional menstrual disorders. *Aktualnye napravleniya nauchnykh issledovaniy XXI veka: teoriya i praktika = Actual Directions of Scientific Researches of the XXI Century: Theory and Practice*. 2013;(2):43–48. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20196171>.
5. Oudemans-van Straaten H.M., Spoelstra-de Man A.M., de Waard M.C. Vitamin C revisited. *Crit Care*. 2014;18(4):460. doi: 10.1186/s13054-014-0460-x.
6. Rinnerthaler M., Bischof J., Streubel M.K., Trost A., Richter K. Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules*. 2015;5(2):545–589. doi: 10.3390/biom5020545.
7. Stanhewicz A.E., Alexander L.M., Kenney W.L. Folic acid supplementation improves microvascular function in older adults through nitric oxide-dependent mechanism. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(2):159–167. doi: 10.1042/CS20140821.
8. Holden S., Davis R., Yeh G. Pregnant Women's Use of Complementary & Alternative Medicine in the United States. *J Alternative Compl Med*. 2014;20(5):A120. doi: 10.1089/acm.2014.5319.abstract.
9. Lunny C.A., Fraser S.N. The Use of Complementary and Alternative Medicines Among a Sample of Canadian Menopausal-Aged Women. *J Midwifery Womens Health*. 2010;55(4):335–343. doi: 10.1016/j.jmwh.2009.10.015.
10. Bishop J.L., Northstone K., Green J.R., Thompson E.A. The use of complementary and alternative medicine in pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Complement Ther Med*. 2011;19(6):303–310. doi: 10.1016/j.ctim.2011.08.005.
11. Nordeng H., Bayne K., Havnen G.C., Paulsen B.S. Use of herbal drugs during pregnancy among 600 Norwegian women in relation to concurrent use of conventional drugs and pregnancy outcome. *Complement Ther Clin Pract*. 2011;17(3):147–151. doi: 10.1016/j.ctcp.2010.09.002.
12. Smith C.A., Bateson D.J., Weisberg E. A survey describing the use of complementary therapies and medicines by women attending a family planning clinic. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13(1):224. doi: 10.1186/1472-6882-13-224.
13. Grant P., Ramasamy S. An Update on Plant Derived Anti-Androgens. *Int J Endocrinol Metabol*. 2012;10(2):497–502. doi: 10.5812/ijem.3644.
14. Veyn A.M. (ed.). *Vegetative disorders: Clinic symptoms, treatment, diagnosis*. M.: Medial News Agency; 2000. 752 p. (In Russ.)
15. Gritsenko A.I. Efficacy of Time Factor bioactive complex in women, who underwent ovarian apoplexy. *Lekarstvennyy vestnik = Drug Information*. 2012;6(8):30–31. (In Russ.) Available at: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1356691097-drugs-bulletin-2012-8-1666.pdf>.
16. Batishcheva G.A., Mubarakshina O.A., Dronova Yu.N., Mubarakshin E.A., Prokudina Yu.A. Additional possibilities for pharmacological correction of menstrual irregularities. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;(10):125–129. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Novye-vozmozhnosti-farmakologicheskoi-korrekcii-narusenii-menstrualnogo-cikla.html>.
17. Tatarova N.A., Linde V.A., Hayrapetyan M.S., Zhigalova E.V. Hormone modulating and cyclic vitamin therapy of menstrual disorders and premenstrual syndrome. *RMZH. Mat' i ditya = RMI*. 2017;(2):86–90. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Gormonomoduliruyuschaya_i_ciklicheskaya_vitaminoterapiya_naruseniy_menstrualnogo_cikla_i_predmenstrualnogo_sindroma/#ixzz6IT6vcQqU.
18. Tkachenko L.V., Khamad N.P., Yakhontova M.A. Revising the issue of rehabilitation of patients with uterine bleeding in puberty. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i подростков = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2016;(3):53–54. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-probleme-reabilitatsii-patsientok-s-matochnymi-krovotocheniyami-pubertatnogo-perioda>.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Pagano G., Talamanca A.A., Castello G., Cordero M.D., d'Ischia M., Gadaleta M.N. et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction across broad-ranging pathologies: toward mitochondria-targeted clinical strategies. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:541230. doi: 10.1155/2014/541230.
23. Moores J. Vitamin C: a wound healing perspective. *Br J Community Nurs*. 2013;(Suppl):S6, S8–11. doi: 10.12968/bjcn.2013.18.sup12.s6.
24. 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.
25. 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.
26. Van Die M.D., Burger H.G., Teede H.J., Bone K.M. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med*. 2013;79(7):562–575. doi: 10.1055/s-0032-1327831.

Информация об авторах:

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., профессор, негосударственное образовательное частное учреждение дополнительного профессионального образования «Высшая медицинская школа»; 107023, Россия, Москва, ул. Малая Семеновская, д. 3а, стр. 2, оф. 410; e-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Хаджиева Нуржанна Хусейновна, врач акушер-гинеколог, частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» поликлиника; 107078, Россия, Москва, ул. Новая Басманная, д. 5, e-mail: Nurzhanna@yandex.ru

Information about the authors:

Irina V. Kuznetsova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Non-State Educational Private Institution of Continuing Professional Education "Higher Medical School"; Office 410, 3A/2, Malaya Semenovskaya St., Moscow, 107023, Russia; e-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Nurzhanna Kh. Khadzhieva, Obstetrician-Gynecologist, Private Healthcare Institution "Central Clinical Hospital "RZD-Medicine Outpatient Clinic"; 5, Novaya Basmannaya St., Moscow, 107078, Russia; e-mail: Nurzhanna@yandex.ru