

Фолатсодержащие антиандрогенные оральные контрацептивы: дерматологические аспекты

С.А.Монахов[✉]

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Рассмотрены биологические эффекты фолиевой кислоты и патологические состояния, развивающиеся в случае фолатного дефицита. Особое внимание уделено дерматологическим аспектам применения инновационных оральных контрацептивов с антиандрогенным и антиминералкортикоидным действием, обогащенных стабильной метаболитически активной формой фолиевой кислоты – левомефолатом кальция (Метафолин®). Представлены результаты лечения 67 женщин в возрасте от 16 до 32 лет с акне 2–3-й степени тяжести с локализацией патологического процесса на лице и/или туловище препаратами Джес® (43 женщины) и Джес® Плюс (24 женщины).

Ключевые слова: гиперандрогения, акне, дроспиренон, фолиевая кислота, Метафолин, Джес, Джес Плюс, Ярина Плюс.

[✉]samskin@yandex.ru

Для цитирования: Монахов С.А. Фолатсодержащие антиандрогенные оральные контрацептивы: дерматологические аспекты. Гинекология. 2016; 18 (4): 54–58.

Folate-containing antiandrogen oral contraceptives: dermatological aspects

S.A.Monakhov[✉]

M.F.Vladimirskiy Moscow regional research clinical institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2

Examined are the biological effects of folic acid and pathological conditions developing in the case of folate deficiency. Particular attention is paid to the application of innovative dermatological aspects of oral contraceptives with antiandrogenic action and antimineral-corticoid enriched stable metabolically active form of folic acid – calcium levomefolatom (Metafolin®). Results of treatment of 67 women aged 16 to 32 years old with acne 2–3 minutes with the severity of the localization of the pathological process of the face and / or body Yaz® drugs (43 women) and Yaz® Plus (24 women).

Key words: hyperandrogenism, acne, drospirenone, folic acid, Metafolin, Yaz, Yaz Plus, Yasmin Plus.

[✉]samskin@yandex.ru

For citation: Monakhov S.A. Folate-containing antiandrogen oral contraceptives: dermatological aspects. Gynecology. 2016; 18 (4): 54–58.

Акне (вульгарные угри) – хроническое воспалительное заболевание кожи, поражающее до 85–90% подростков, тяжелое течение процесса отмечается у 5–10%. Примерно более 40% пациентов демонстрируют нозогенные психоэмоциональные расстройства преимущественно депрессивного спектра как результат персистенции заболевания ввиду неадекватной терапии [1, 2].

В патогенезе акне инициальным звеном является наследственно обусловленная гиперандрогения (ГА), которая может проявляться в виде абсолютного увеличения количества гормонов или в виде повышенной чувствительности рецепторов к нормальному или сниженному количеству андрогенов в организме [1]. Если инициальным звеном патогенеза акне является повышение интенсивности салообразования, то ключевым – фолликулярный гиперкератоз как результат преобладания процессов кератинизации над процессами десквамации в устье сально-волосного фолликула (СВФ).

Высыпания акне представлены ложноподморфной сыпью, которой свойственна четкая стадийность в эволюции элементов. Первоначальные изменения кожи при акне – открытые и закрытые комедоны (по уровню обтурации протока СВФ). Присоединение воспалительной реакции в окружности комедона приводит к его разрушению и последующему формированию папулы, а затем пустулы. Развитие воспалительной реакции в дерме ведет к образованию узлов, а при их нагнаивании – кист [2].

До 80% женщин, больных акне, отмечают увеличение количества невоспалительных и воспалительных акне во II фазу цикла (за 10–12 дней до начала кровотечения). Это обусловлено микроотеком кожи (сужением устья СВФ), отягощением ключевого звена патогенеза акне – фолликулярного гиперкератоза и, как следствие, – усугублением оттока кожного сала. Патогенетически это состояние объясняется стимуляцией эстрогеном и прогестероном ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (РААС) с последующей задержкой натрия и воды (**рис. 1**) [2, 3].

Применяемые сегодня противогерметические средства представлены как системными, так и наружными препаратами,

действующими преимущественно на какой-то один фактор патогенеза акне. Любые наружные противогерметические препараты (ретиноиды и ретиноидоподобные соединения, азелаиновая кислота, бензоила пероксид, антибиотики, препараты с цинком) не гарантируют пациенту стойкую и длительную ремиссию процесса после прекращения терапии, а применение большинства из них в первые месяцы терапии неизбежно сопряжено с явлениями медикаментозного дерматита (покраснение кожи, чувство жжения, обострение акне) [4].

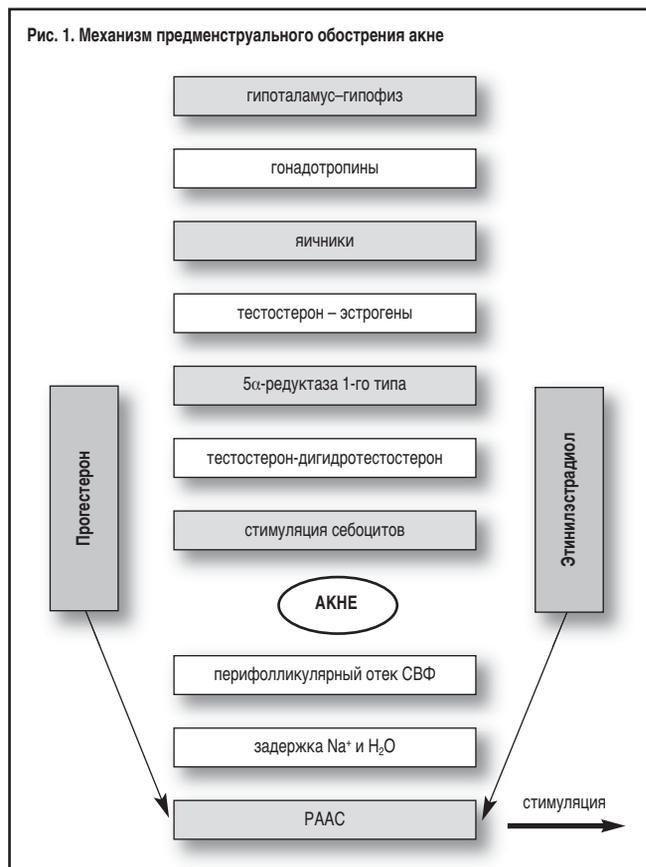
Исходя из основ этиологии и патогенеза акне, для лечения данного заболевания у женщин адекватными и патогенетически обоснованными являются вещества, оказывающие супрессивное действие на состояние ГА, т.е. антиандрогены, которые заняли прочные позиции в международных и отечественных алгоритмах ведения женщин с акне легкой и среднетяжелой степени тяжести как в режиме монотерапии, так и в комбинации с наружными противогерметическими препаратами [5–7].

В 2006 г. на российском фармацевтическом рынке появился инновационный низкодозированный комбинированный оральные контрацептивы (КОК), содержащий 0,02 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона в режиме «24 активные таблетки + 4 таблетки плацебо», – препарат Джес® (Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия), революционизировавший стратегию терапии акне у женщин.

Препарат Джес® сочетает преимущества низкой дозы эстрогенов (0,02 мг/сут по сравнению со стандартной дозой 0,03 мг/сут) и инновационного прогестагена дроспиренона. Снижение дозы эстрогенов повышает безопасность препарата и улучшает его переносимость.

Противогерметическая активность КОК Джес® обусловлена следующим:

- Прямое антиандрогенное действие (блокада рецепторов дигидротестостерона).
- Непрямое антиандрогенное действие.
- Антигонадотропная активность.
- Стимуляция этинилэстрадиолом и дроспиреноном синтеза секс-гормонсвязывающего глобулина (СГСП) печенью.



- Отсутствие вытеснения тестостерона из связи с СГСГ (так как дроспиренон переносится кровью в связанном виде с альбуминами).
- Супрессивное действие на РААС (блокада дроспиреноном альдостероновых рецепторов).

Последнее свойство препарата Джес® является очень важным, особенно у женщин, отмечающих обострение акне во второй половине цикла [5, 8].

Благодаря антиминералокортикоидному действию дроспиренона препарат Джес® препятствует задержке натрия и воды в организме, уменьшая побочные эффекты, связанные с задержкой жидкости, такие как нагрубание молочных желез и увеличение массы тела, вследствие чего улучшаются переносимость препарата и возможность его длительного использования.

В исследовании, посвященном оценке косметических аспектов приема антиандрогенного КОК на основе дроспиренона, к концу 6 мес терапии было продемонстрировано уменьшение себореи (на 71%), акне (на 75%) и гипертрихоза (показатель Ферримана–Галлвея – на 43%), повышение гидратации эпидермиса на 26% и снижение трансэпидермальной потери жидкости (на 35%) [12].

Новый режим приема «24+4» продлевает действие дроспиренона на 3 дополнительных дня (в сравнении со стандартным режимом других КОК: 21 активная таблетка и 7 дней перерыва), что усиливает его антиандрогенный и антиминералокортикоидный эффекты. Кроме того, продленное действие дроспиренона обеспечивает более стабильный гормональный фон и уменьшает симптомы, наблюдающиеся во время перерывов в приеме стандартных КОК (в период менструации), такие как дисменорея, головная боль, дисфория.

В конце 2012 г. на отечественном фармацевтическом рынке появились модифицированные формы дроспиренонсодержащих КОК – препараты Джес® Плюс и Ярина® Плюс (Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия). По сравнению со своими предшественниками в состав каждой таблетки (включая 4 или 7 таблеток плацебо соответственно) помимо этинилэстрадиола (20 или 30 мкг соответственно) и дроспиренона (3 мг) введен левомефолат кальция (Метафолин®) в дозе 451 мкг – стабильная и метаболически активная кальциевая соль фолиевой кислоты (ФК).

История изучения биологического воздействия ФК и ее солей – фолатов (от лат. *folium* – лист) на организм человека насчитывает 85 лет. В 1931 г. британский исследователь Люси Уиллс установила, что дрожжевой экстракт помогает устранить анемию беременных, в 1941 г. ФК была выделена из листьев шпината, а в 1945 г. – группой биохимиков из Японии под руководством Йеллапрагад Суббарао синтезирована химическим путем [5].

ФК, или птероилглутаминовая кислота (син. витамин *B9*, *Bc*, *M*), практически не синтезируется в организме человека, и ее суточная норма должна восполняться алиментарным путем с пищевыми продуктами, содержащими фолаты, продуктами питания, обогащенными фолатами или с медикаментозными добавками. Суточная физиологическая потребность в фолатах беременных составляет 600 мкг, для кормящих грудью – 500 мкг, для остальных людей – 400 мкг. В небольших количествах ФК образуется в ободочной кишке в результате метаболических процессов микроорганизмов и не вносит существенного вклада в обеспечение суточной потребности человека, так как абсорбция ФК происходит в верхней части тощей кишки. Более того, прием сульфаниламидных препаратов резко снижает эндогенную продукцию ФК микрофлорой кишечника, а некоторые медикаменты (метотрексат, противосудорожные препараты, фенобарбитал, противомаларийные препараты) ингибируют ферменты, расщепляющие фолаты. Таким образом, основным источником ФК являются продукты питания растительного и животного происхождения. Наиболее богаты фолатами петрушка (1042 г/сут для покрытия фолатной нормы в 400 мкг), пшеничный хлеб (1600 г/сут), цветная и белокочанная капуста (1800 г/сут), шпинат (400 г/сут), брокколи (635 г/сут), лесной орех (635 г/сут), листья салата (833 г/сут), спаржа (340 г/сут), яичный желток (282 г/сут), печень говяжья (133 г/сут), пивные дрожжи (73 г/сут). В дополнение к невозможности соблюдения указанного пищевого рациона для обеспечения организма суточной нормой ФК это вещество практически полностью (до 90%) инактивируется под воздействием ультрафиолетового (УФ) излучения и после термической обработки продуктов питания (>40°C) [5].

Трудно переоценить значение фолатов в физиологии организма человека. Согласно современным данным, в основе атеросклеротических изменений, приводящих к инфарктам и инсультам, лежит повышенный уровень гомоцистеина в крови, который является неутралированным промежуточным компонентом дефицитного фолатного цикла. Согласно обновленному метаанализу 2012 г., объединившему результаты 26 рандомизированных клинических исследований с участием 58 804 пациентов, прием ФК снижает риск инсульта. По данным других исследователей, прием фолатов уменьшает вероятность парезов, параличей и заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [9, 10].

С каждым годом растет количество исследований, доказывающих связь фолатного дефицита с разными онкологическими заболеваниями. На сегодняшний день четко выявлена связь фолатного дефицита и риска развития колоректального рака, рака молочной железы, меланомы, рака шейки матки, рака яичников, рака пищевода, рака легких [9, 11].

Фолатный дефицит проявляется усталостью, бессонницей, чувством беспокойства, потерей аппетита, а также сопряжен с риском развития эндогенной депрессии, манифестации шизофрении и болезни Альцгеймера [9, 12].

ФК принимает активное участие в пролиферации и дифференцировке делящихся клеток. Особенно ее влияние выражено на стволовые клетки костного мозга: эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, а также эпителий желудочно-кишечного тракта. Таким образом, фолатный дефицит лежит в основе мегалобластической анемии, тромбоцитопении, лейкопении, стоматита, гастрита, энтерита, повышает риск туберкулеза кишечника [5, 9].

Результаты недавних исследований, выявив эстрогеноподобную активность ФК, продемонстрировали, что регулярное потребление суточной нормы фолатов позволяет нормализовать неустановившейся менструальный цикл в период пубертата, а также снивелировать проявления кли-

мактерического симптомокомплекса в период менопаузы. Установлено, что у мужчин ФК в синергизме с витамином Е принимает активное участие в сперматогенезе, препятствуя развитию анеуплоидии [5, 9].

Со стороны кожи и ее придатков хроническая фолатная недостаточность ведет к снижению регенеративной функции кожи и слизистых, поседению и поредению волос, ломкости ногтей, нарушению пигментации [5].

Установлена ключевая роль ФК в процессах репарации ДНК кератиноцитов и фибробластов кожи, в частности после фотолиза, индуцированного УФ-излучением. Эти данные позволяют рассматривать фолаты как важный компонент в профилактике фотостарения кожи и меланомы (эндогенный фотопротектор), особенно учитывая тот факт, что эндогенные эстрогены, как и входящие в состав КОК, повышают чувствительность кожи к УФ-излучению [5, 13].

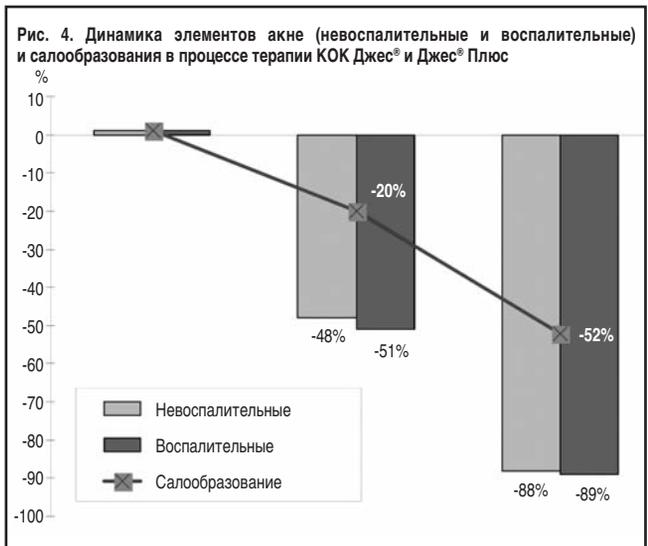
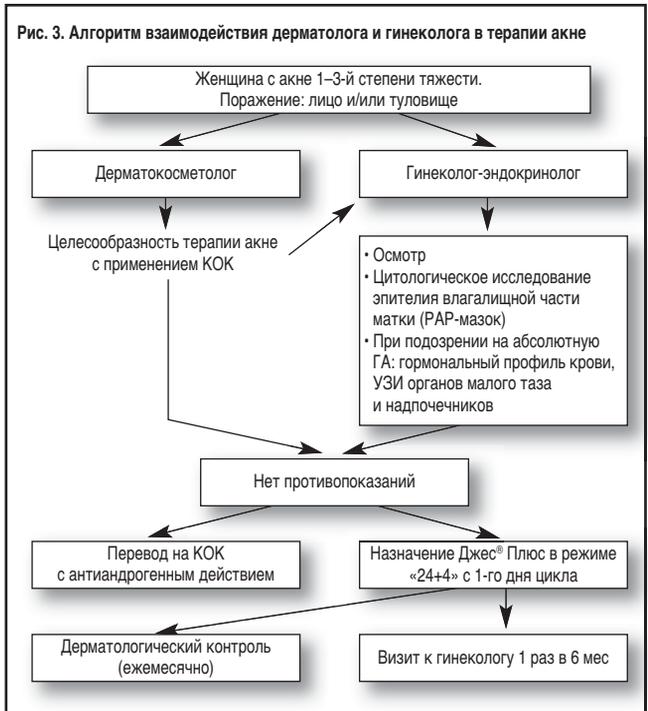
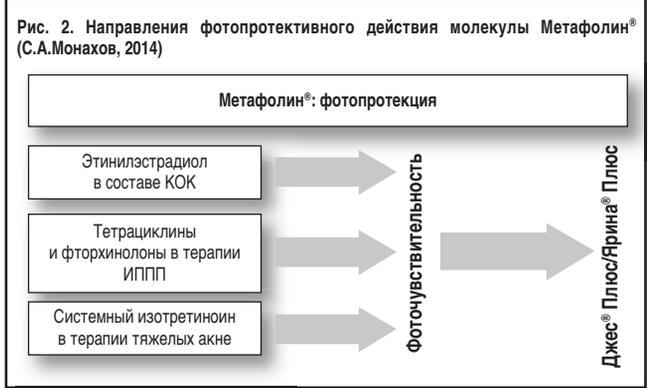
В целом можно заключить, что все биологические эффекты фолатов реализуются посредством их влияния на процессы репарации и дупликации ДНК, транскрипции РНК за счет их активного участия в обмене аминокислот, биосинтезе пуриновых и пиримидиновых оснований [5, 9].

Исключительно важная роль фолатов в течение 1-го месяца развития эмбриона заключается в их влиянии на пролиферацию и дифференцировку стволовых нервных клеток, т.е. формирование нервной трубки эмбриона – предшественника центральной нервной системы плода. Недостаток ФК в организме беременной (когда женщина еще не знает, что беременна: для 36% женщин первая беременность незапланирована) приводит к дефектам нервной трубки эмбриона – врожденным порокам развития, несоместимым с жизнью (анэнцефалия) или приводящим к инвалидности (расщелина позвоночника). Следовательно, женщинам детородного периода, принимающим КОК и планирующим в скором времени беременность, потребление фолатов необходимо начинать заблаговременно до зачатия для достижения достаточного уровня содержания фолатов в период закладки нервной трубки. Учитывая, что 21,1% женщин беременеют после первого цикла приема КОК, а 45,7% – после третьего, возникла необходимость создания КОК с содержанием стабильной формы фолата. Преконцепционное и гестационное использование фолатов достоверно сокращает также риск пороков сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы, расщелины верхнего неба, дефектов конечностей, крупных артерий, пупочной грыжи и даже синдрома Дауна [9, 14].

Для достижения достаточного уровня фолатов во время нейруляции применение ФК необходимо начинать задолго до зачатия. Поэтому многие организации здравоохранения рекомендуют прием фолатных добавок в период зачатия. Государственные органы стран Европы и национальные общества рекомендуют использование добавок ФК в период зачатия в дозе 400 мкг ежедневно на протяжении минимум месяца до зачатия. После прекращения приема фолатов их уровень в течение некоторого времени поддерживается за счет медленного высвобождения из тканей. Исследования показали, что после 24 нед ежедневного приема препарата Ярина® Плюс медленное высвобождение поддерживает концентрации фолата в плазме, превышающие базовый уровень, в течение 20 нед у значительной части женщин [8, 5, 9].

Поскольку природные фолаты, поступающие в организм человека с пищей, нестабильны и для реализации своего биологического эффекта нуждаются в трансформации в активную форму, возникла необходимость создать активную и при этом стабильную форму фолата. Путем биохимического синтеза была разработана стабильная кальциевая соль ФК – левомефолат кальция (Метафолин®)*, которая является биологически активной, т.е. не требующей дополнительной активации ферментными системами организма человека. Метафолин® – стабильная форма натуральных фолатов, присутствующих в продуктах питания, и доминирующих фолатов, обнаруживаемых в норме в циркулирующей крови. После приема Метафолин® диссоциирует на L-5-метилтетрагидрофолат и кальций. Метафолин®

Метафолин® – зарегистрированная торговая марка Merck KGaA, Германия.



непосредственно используется организмом в неизменном виде, независимо от генетических вариантов фолат-превращающих ферментов, которые контролируют активацию ФК. Биодоступность Метафолина и ФК сопоставимы в эквивалентных дозах (1 мкг ФК из пищи равен 0,6 мкг син-

Рис. 5. Больная М., 18 лет. Состояние до лечения и спустя 3 мес терапии акне КОК Джес® Плюс



Рис. 6. Больная О., 21 год. Состояние до лечения и спустя 6 мес комбинированной терапии акне КОК Джес® Плюс и эмульсией Себиум Mat



тетической ФК). Биодоступность синтетической ФК выше таковой из пищевых продуктов [8].

Объединение КОК Джес®/Ярина® с Метафолином в виде препаратов Джес® Плюс и Ярина® Плюс соответственно – один из способов регуляции фолатного статуса женщин, предохраняющихся от беременности, но планирующих ее в ближайшем будущем. Как следствие, это позволит предупредить разные формы дефектов нервной трубки даже в случае незапланированного зачатия или сразу после прекращения приема КОК и обеспечить профилактику наиболее значимых акушерских осложнений, улучшение здоровья потомства и самих женщин в долговременной перспективе.

В России препарат Джес® Плюс зарегистрирован по показаниям:

- Контрацепция, предназначенная в первую очередь для женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме.
- Контрацепция и лечение умеренной формы акне.
- Контрацепция у женщин с дефицитом фолатов.
- Контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома.

Дополнительными преимуществами препарата Ярина® Плюс являются клинические данные о влиянии препарата на состояния абсолютной ГА, в том числе при синдроме поликистозных яичников [5].

Особенно ценно использование препаратов Ярина® Плюс и Джес® Плюс в качестве контрацепции у женщин детородного периода, получающих терапию по поводу тяжелых форм акне системным изотретиноином (Акнекутан®) на протяжении всего срока лечения (8 мес) и 1–2 мес по его окончании благодаря метаболической нейтральности дроспиренона (не вмешиваясь в метаболизм триглицеридов и холестерина, в отличие от прочих гестагенов, входящих в состав КОК, не потенцирует неизбежное негативное влияние изотретиноина на липидно-холестериновый профиль) и фотопротективного действия молекулы Метафолин® (лучшая переносимость лечения в весенне-летний период, а также у пациенток со светлым фототипом кожи). Кроме того, антиандрогенное действие дроспиренона позволяет снивелировать обострение акне, отмечаемое у большинства пациентов в первые месяцы приема изотретиноина, и тем самым существенно повысить переносимость терапии [5, 15]. Также необходимо фотопротективного действия молекулы Метафолин® обусловлена фактом неизбежного фотосенсибилизирующего действия эндогенных эстрогенов (особенно у женщин со светлым фототипом кожи, а также имеющих веснушки) и этинилэстрадиола, являющегося неизменной составляющей КОК. И, наконец, третьей, не менее важной причиной необходимого сочетания КОК с молекулой Метафолин® является факт фотосенсибилизирующего действия антибактериальных средств группы тетрациклина и фторхинолонов, применяемых женщинами для

терапии инфекций, передаваемых половым путем – ИППП (как результат пренебрежения средствами барьерной контрацепции), а также бактериальных инфекционных заболеваний иных органов и систем (рис. 2).

Минимальный курс лечения акне препаратами Джес®, Джес® Плюс и Ярина® Плюс составляет 6 мес. При необходимости контрацепции, а также для поддержания кожи, волос и ногтей в оптимальном состоянии в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (2009 г.) препарат может применяться длительное время [5].

Перед назначением женщине с акне препаратов Джес®, Джес® Плюс и Ярина® Плюс в качестве базисного противотугревого средства необходимо убедиться в отсутствии противопоказаний как со стороны гинекологического статуса, так и по другим органам и системам.

Рекомендовать терапию акне КОК с антиандрогенным действием может и гинеколог-эндокринолог, и дерматокосметолог (рис. 3). Перед началом терапии, а также по ее окончании необходимы гинекологический осмотр, обследование молочных желез и цитологическое исследование эпителия влагалищной части шейки матки для исключения неоплазии (мазок по Папаниколау – PAP-мазок). При подозрении на состояния абсолютной ГА может потребоваться оценка гормонального профиля крови (лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол, прогестерон, тестостерон, пролактин и дегидроэпандростерон сульфат), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и надпочечников, рентгено-/томография черепа. Необходимо разъяснить женщине режим приема препарата, особенности контрацепции на протяжении 1-го месяца приема, возможные побочные явления на протяжении первых двух циклов, а также действия пациентки в случае пропуска приема очередной таблетки в зависимости от дня цикла [5].

Под нашим наблюдением находились 67 женщин в возрасте от 16 до 32 лет с акне 2–3-й степени тяжести. У 25 женщин патологический процесс локализовался только на лице, у 42 – на лице и туловище. КОК Джес® (43 женщины) и КОК Джес® Плюс (24) назначались по непрерывной схеме (первая таблетка – в 1-й день менструации и в течение последующих 23 дней – по 1 таблетке, с последующим приемом на протяжении 4 дней таблеток плацебо (Джес®) или 4 таблеток с Метафолином (Джес® Плюс) на срок 6 мес. К концу 3-го месяца в целом по группе был отмечен регресс невоспалительных элементов на 46%, воспалительных – на 55% по сравнению с исходными показателями. Уровень секреции кожного сала уменьшился на 31%. К концу срока лечения невоспалительные и воспалительные элементы регрессировали на 85 и 89% соответственно по сравнению с исходным уровнем; секреция кожного сала снизилась на 56% (рис. 4). Состояние клинического излечения удалось достичь у 30 (44,8%) пациенток, значительного улучшения –

у 25 (37,3%), улучшения – у 12 (17,9%). Отмечена хорошая переносимость терапии, побочных явлений не зарегистрировано. Осмотр у гинеколога через 6 мес ни у одной женщины патологии не выявил; атипичных клеток в PAP-мазке обнаружено не было. Особо следует отметить уменьшение массы тела пациенток на $1,7 \pm 0,3$ кг к концу 6-го месяца терапии, что объясняется антиминералокортикоидным действием препаратов. Большинство женщин в процессе лечения отмечали улучшение состояния волос на голове, уменьшение роста пушковых волос на зонах, присущих мужчинам, а также исчезновение эмоциональной лабильности.

Опираясь на собственный многолетний опыт лечения акне антиандрогенными препаратами, следует заключить, что клинически значимое противоугревое действие КОК проявляется не ранее 3–4 мес терапии (**рис. 5**), что диктует целесообразность назначения некоторым пациенткам наружных противоугревых средств, в частности, противоугревой линии лечебной косметики Себиум (при ограниченных высыпаниях; **рис. 6**) или раствора «цинк-эритромициновый комплекс» (при распространенном процессе), на протяжении первой половины курса терапии (первые 2–3 мес).

Таким образом, совместное наблюдение больных акне гинекологом-эндокринологом и дерматокосметологом позволило разработать следующие эстетические направления применения КОК Джес® и Джес® Плюс:

- Ликвидация акне и себореи.
- Улучшение состояния волос.
- Улучшение показателей качества кожи (повышение гидратации и тургора кожи благодаря стимуляции эстрогенном синтезе гиалуроновой кислоты; снижение уровня испарения влаги с поверхности эпидермиса).
- Приостановка гипертрихоза (снижение показателя Ферримана–Галлвея).
- Нормализация пищевого поведения.
- Препятствие задержке жидкости в организме.
- Стабилизация или уменьшение массы тела.
- Улучшение общего самочувствия (более чем у 85%).
- Купирование психоэмоциональной лабильности.
- Фотопротекция структур эпидермиса за счет молекулы Метафолин® (см. **рис. 2**).

Литература/References

1. Монахов С.А. Альянс дерматокосметологов и гинекологов: комбинированные оральные контрацептивы в терапии акне. *Вестн. эстетической медицины*. 2010; 9 (4): 21–7. / Monakhov SA. *Al'ians dermatokosmetologov i ginekologov: kombinirovannyye oral'nye kontratseptivy v terapii akne. Vestn. esteticeskoi meditsiny*. 2010; 9 (4): 21–7. [in Russian]
2. Самгин М.А., Монахов С.А. Акне (лекция). *Рос. журн. кожных и венерических болезней*. 2005; 3: 55–66. / Samgin MA, Monakhov SA.

3. Суворова К.Н., Гомболевская С.Л., Камакина М.В. Гиперандрогенные акне у женщин. Новосибирск: Экор, 2000. / Suvorova KN, Gombolevskaia SL, Kamakina MV. *Giperandrogennyye akne u zhenshchin*. Novosibirsk: Ekor, 2000. [in Russian]
4. Монахов С.А. Гормоны и кожа: от пубертата до климакса. Научно-практическая конференция дерматовенерологов ЦФО «Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии». *Сборник статей*. М.: МОНИКИ, 2013; с. 59–63. / Monakhov SA. *Gormony i kozhba: ot pubertata do klimaksa. Nauchno-prakticheskaya konferentsiya dermatovenerologov TsFO «Aktual'nye voprosy dermatovenerologii i dermatoonkologii»*. *Sbornik statei*. М.: MONIKI, 2013; s. 59–63. [in Russian]
5. Монахов С.А., Иванов О.Л. Эстроген-гестагенные препараты в дерматологической практике (методическое пособие для врачей). М.: Чай Принт, 2014. / Monakhov SA, Ivanov OL. *Estrogen-gestagemnye preparaty v dermatologicheskoi praktike (metodicheskoe posobie dlia vrachei)*. М.: Cbai Print, 2014. [in Russian]
6. Maloney MJ et al. Treatment of Acne Using a 3-Milligram Drospirenone/20-Microgram Ethinyl Estradiol Oral Contraceptive Administered in a 24/4 Regimen. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 4.
7. Tan JKL, Degreef H. Oral contraceptives in the treatment acne. *Skin Ther Letter* 2001; 5 (6): 1–3.
8. Джес Плюс. Монография по продукту. М.: Bayer HealthCare, 2012. / Dzbes Plus. *Monografiya po produktu*. М.: Bayer HealthCare, 2012. [in Russian]
9. Фолаты в XXI веке вне беременности. Только доказательные факты. Под ред. В.Е.Радзинского. М.: StatusPraesens, 2014. / Folaty v XXI veke vne beremennosti. Tol'ko dokazatel'nye fakty. Pod red. VE.Radzinskogo. М.: StatusPraesens, 2014. [in Russian]
10. Van HT, Lee MM, Hong KS et al. Efficacy of folic acid supplementation in cardiovascular disease prevention: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med* 2012; 23 (8): 745–54.
11. Piyatbilake CJ, Macaluso M, Alvarez RD et al. Lower risk of cervical intraepithelial neoplasia in women with high plasma folate and sufficient vitamin B12 in the post – folic acid fortification era. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009; 2 (7): 658–64.
12. Beydoun MA, Fanelli Kuczmarzski MT, Beydoun HA et al. The sex-specific role of plasma folate in mediating the association of dietary quality with depressive symptoms. *J Nutr* 2010; 140 (2): 338–47.
13. Knott A, Mielke H, Koop U et al. Folic Acid: Cellular Uptake and Penetration into Human Skin. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2463–6.
14. Bukowski R, Malone FD, Porter FT et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *PLoS Med* 2009; 6 (5).
15. Монахов С.А. Акне: этиопатогенез, клиника, лечение, изотретиноин (методическое пособие для врачей). М.: Ядран, 2015. / Monakhov SA. *Akne: etiopatogenez, klinika, lechenie, izotretinoin (metodicheskoe posobie dlia vrachei)*. М.: Iadran, 2015. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Монахов Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского.
E-mail: samskin@yandex.ru