

Оксидативный стресс при синдроме поликистозных яичников: прогностическое значение, возможности коррекции

И.С.Захаров^{✉1}, Е.Л.Букреева²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А;

²ГАУЗ КО «Кемеровская городская клиническая больница №1 им. М.Н.Горбуновой». 650025, Россия, Кемерово, ул. Дарвина, д. 2

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является распространенной многофакторной эндокринной патологией, которая включает как нарушения со стороны репродуктивной системы, так и внепродуктивные расстройства. Среди звеньев патогенеза метаболических нарушений при СПКЯ важное место занимает так называемая «митохондриальная дисфункция», которая имеет тесную связь с формированием оксидативного (окислительного) стресса. В связи с этим маркеры оксидативного стресса целесообразно использовать в комплексной диагностике СПКЯ и связанных с ним осложнений. Заслуживает отдельного внимания вопрос использования антиоксидантов в комплексной коррекции и профилактике нарушений, сопровождающих данный синдром.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, оксидативный стресс.

✉ isza@mail.ru

Для цитирования: Захаров И.С., Букреева Е.Л. Оксидативный стресс при синдроме поликистозных яичников: прогностическое значение, возможности коррекции. Гинекология. 2018; 20 (1): 35–38. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.35-38

Oxidative stress in the syndrome of polycystic ovaries: prognostic value, correction possibilities

I.S.Zakharov^{✉1}, E.L.Bukreeva²

¹Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 650029, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22a;

²M.N.Gorbunova Kemerovo City Clinical Hospital №1. 650025, Russian Federation, Kemerovo, ul. Darvina, d. 2

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a widespread multifactorial endocrine pathology, which includes both reproductive system disorders and non-reproductive disorders. Among the links in the pathogenesis of metabolic disorders in PCOS, the so-called mitochondrial dysfunction plays an important role, which has a close connection with the formation of oxidative stress. In this regard, the markers of the oxidative stress should be used in the complex diagnosis of PCOS and associated complications. The use of antioxidants in complex correction and prevention of disorders accompanying this syndrome deserves special attention.

Key words: polycystic ovary syndrome, oxidative stress.

✉ isza@mail.ru

For citation: Zakharov I.S., Bukreeva E.L. Oxidative stress in the syndrome of polycystic ovaries: prognostic value, correction possibilities. Gynecology. 2018; 20 (1): 35–38. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.35-38

В настоящее время представителями разных медицинских специальностей уделяется значительное внимание синдрому поликистозных яичников (СПКЯ), распространенность которого составляет от 6 до 20% [1, 2]. СПКЯ является многофакторной эндокринной патологией, включающей как нарушения со стороны репродуктивной системы, так и внепродуктивные расстройства. Согласно рекомендациям Национального института здоровья США (US National Institute of Health, NIH), основными диагностическими критериями СПКЯ считаются гиперандрогения (подтвержденная клинически или/и лабораторно), олиго- или ановуляция и ультразвуковые признаки поликистозной трансформации яичников [3], что согласуется с консенсусом, принятым в 2003 г. на совместном заседании Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) в Роттердаме [4].

В настоящее время выделяется несколько клинических вариантов СПКЯ: гиперандрогения (клиническая и/или биохимическая) и хроническая ановуляция; гиперандрогения и поликистозная трансформация яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ), при этом овуляторный цикл сохранен; хроническая ановуляция и поликистозные изменения яичников без гиперандрогении; гиперандрогения, хроническая ановуляция и поликистозная трансформация яичников по данным УЗИ. Последний вариант является так называемым классическим фенотипом данного синдрома.

Наряду с описанными характеристиками одну из важных ролей в клинико-диагностическом сегменте у пациенток с

СПКЯ играют метаболические нарушения, в патогенезе которых важное место занимает так называемая «митохондриальная дисфункция», имеющая тесную связь с оксидативным (окислительным) стрессом (ОС). ОС развивается при чрезмерном накоплении в организме активных форм кислорода (АФК).

В физиологических условиях АФК принимают участие в деятельности фагоцитов, в борьбе с бактериями, иммунологически несовместимыми, злокачественными клетками, играют значимую роль в течении воспалительного процесса. В то же время на фоне воздействия различных эндо- и экзогенных факторов происходит чрезмерное образование АФК. К проявлениям ОС относятся активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), инактивирование ферментов, а также окислительная модификация белков и ДНК. Продуктами ПОЛ являются диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид (МДА), гидроперекиси, основания Шиффа [5], избыточность которых способствует формированию разных патологических процессов [6–9]. К ключевым маркерам проокислительной системы относится МДА. Ряд исследований показал важное значение МДА в диагностике и прогнозировании некоторых заболеваний и патологических процессов [10–12].

В литературе встречаются работы, демонстрирующие важное место ОС в патогенетической концепции СПКЯ. При проведении метаанализа 68 исследований (n=8604, где n – общее число обследованных женщин) у лиц с СПКЯ наблюдались более высокие концентрации МДА (в среднем на 47%), повышение активности супероксиддисмутазы – СОД (среднее увеличение на 34%) и снижение уровня глутатиона (на 50%) и параоксоназы 1 (на 32%) по сравнению с женщинами, не имеющими СПКЯ [13].

Е.П.Хашченко (2017 г.) выявила увеличение концентрации МДА и активности глутатионредуктазы у подростков с СПКЯ, имеющих избыточную массу тела [14]. Интересен тот факт, что у пациенток с СПКЯ с нормальными показателями индекса массы тела отмечались более низкие показатели МДА, что объяснялось усилением антиоксидантного компонента. А само наличие избыточной массы тела в подростковом периоде на фоне СПКЯ является наиболее значимым фактором в формировании ОС.

Ключевую роль в патогенезе СПКЯ играет инсулинорезистентность, которая имеет значимую корреляцию с формированием ОС [15]. К.Park и соавт. (2009 г.) продемонстрировали, что ОС способствует развитию резистентности к инсулину независимо от того, имеется или нет ожирение [16]. Y.Enli и соавт. (2013 г.) отметили высокий уровень МДА плазмы крови у женщин с СПКЯ, а также выявили связь между многофункциональным плазменным агентом Fetuin-A и процессами, ведущими к инсулинорезистентности и гиперандрогении [17].

A.Ezer и соавт. (2016 г.) определили у женщин с СПКЯ более низкую концентрацию каталазы, более высокие уровни МДА и глутатиона, чем у представительниц контрольной группы. При этом пациентки с СПКЯ, имеющие инсулинорезистентность, имели значительно более высокий уровень МДА и более низкую активность каталазы, чем у женщин с СПКЯ без инсулинорезистентности. Также представляет интерес тот факт, что у лиц с бесплодием на фоне СПКЯ определялся статистически значимо более высокий уровень МДА и более низкая активность каталазы, чем у фертильных женщин с СПКЯ [18].

A.Onyango (2017 г.) расценивает повышенное синглетное кислород-опосредованное ПОЛ как прогностический фактор инсулинорезистентности [19].

V.Fenkci и соавт. (2003 г.) отметил, что ОС и снижение антиоксидантной активности у женщин с СПКЯ способствуют не только инсулинорезистентности, но также могут приводить к увеличению риска кардиоваскулярной патологии [20].

T.Sabuncu и соавт. (2001 г.) отметили повышение концентрации проокислителей у женщин с СПКЯ. Была выявлена связь ОС с ожирением, возрастом, артериальным давлением, уровнем глюкозы в сыворотке, уровнем триглицеридов и резистентностью к инсулину, что способствует повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с СПКЯ [21].

Существуют публикации, свидетельствующие о значимой роли ОС при СПКЯ в формировании онкопатологии, в частности рака эндометрия и рака яичников [22–24].

Ряд исследователей выявил высокий уровень ОС у женщин с СПКЯ, фенотип которых включал признаки повышенного уровня андрогенов, по сравнению с лицами, не имеющими гиперандрогении [25, 26].

Проявления ОС у пациенток с СПКЯ были ассоциированы с нарушением овуляции, что приводило к уменьшению вероятности оплодотворения [27–29].

Заслуживает внимания исследование A.de Melo и соавт. (2017 г.). Снижение фертильности у женщин с СПКЯ связывают с наличием ОС, который усиливается при выполнении вспомогательных репродуктивных технологий в связи с повышенной метаболической активностью яичников и возникающей транзиторной гипоэстрогенией на фоне использования агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. В указанном исследовании были определены более высокие показатели прооксидантов у женщин с СПКЯ, имеющих бесплодие и подвергнутых индукции овуляции [30].

Роль антиоксидантов

Как уже отмечалось, СПКЯ сопутствует не только увеличению уровня проокислителей, но также изменение активности антиоксидантной системы. Антиоксиданты условно делятся на ферментные (СОД, каталаза, глутатионпероксидаза – ГлП, глутатионредуктаза) и низкомолекулярные (аскорбиновая кислота, токоферолы, ретинолы, флавоноиды). Ряд авторов к группе антиоксидантов причисляют стероидные гормоны, в том числе и эстрогены [5, 31], которые модулируют экспрессию антиоксидантных

ферментов. Антиоксиданты снижают избыточное формирование реактивных форм кислорода и продуктов ПОЛ.

Одним из важных представителей антиоксидантной системы является СОД, которая способствует преобразованию супероксидных радикалов в менее активную гидроперекись. Среди представителей СОД ключевыми считаются медь- и цинксодержащие ферменты.

N.Kuscu и соавт. (2009 г.) выявили, что концентрация МДА и активность СОД были значимо выше у лиц, имеющих СПКЯ [32].

A.Seleem и соавт. (2014 г.) отметили изменение у женщин с СПКЯ активности СОД как в сыворотке крови, так и в фолликулярной жидкости. Но авторы не отметили связи уровня активности СОД в фолликулярной жидкости с эффективностью оплодотворения и качеством эмбрионов после проведения интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов [33].

J.Vausenwein и соавт. (2010 г.) определили, что у женщин с ожирением (независимо от наличия или отсутствия у них СПКЯ) в связи с выраженными проявлениями ОС определялась более высокая активность каталазы (catalase) в фолликулярной жидкости по сравнению с женщинами, имеющими нормальную массу тела [34].

В процессах преобразования гидроперекиси важную роль играет ГлП. Существует несколько типов данного фермента: селенсодержащая ГлП-1 и не содержащая селен ГлП-2. Таким образом, эффективность антиоксидантной активности ГлП во многом обусловлена поступлением селена в организм [35].

В проведенных исследованиях была отмечена отрицательная корреляция между активностью ГлП, каталазы и прооксидантами (гидроперекисью, диеновыми конъюгатами) [36].

Среди низкомолекулярных неферментных антиоксидантов важное значение в коррекции ОС имеют токоферолы, ретинолы, аскорбиновая кислота.

И.Данусевич (2000 г.) выявила, что формированию СПКЯ может способствовать снижение защитного действия α-токоферола [37]. Ряд авторов продемонстрировал важную роль в процессах оплодотворения антиоксидантной системы [38].

T.Zuo и соавт. (2016 г.) в обзорной статье резюмировали, что при СПКЯ отмечается снижение общего антиоксидантного статуса (total antioxidant status), активности глутатиона, параоксоназы 1, а также витаминов С и Е, но увеличение активности СОД как в плазме крови, так и в фолликулярной жидкости [22].

Использование антиоксидантов способствует нивелированию ОС. В исследовании M.Hernandez-Valencia (2013 г.) женщины, находящиеся в возрастном интервале от 18 до 40 лет, в течение 6 мес принимали антиоксидантные препараты. В результате не только были выявлены изменения со стороны показателей ОС, но и отмечено положительное влияние в отношении чувствительности к инсулину [39].

Проведенный метаанализ 11 исследований продемонстрировал, что антиоксиданты оказывают положительное влияние на коррекцию осложнений, сопутствующих СПКЯ [40].

Существует большое количество работ, показывающих важную роль витамина D в обменных процессах, происходящих в организме. Активация рецепторов витамина D способствует экспрессии различных генов. В свою очередь, недостаточность или дефицит данного витамина ассоциируется с нарушениями в организме, увеличивая риск метаболических, сердечно-сосудистых, инфекционных, аутоиммунных, онкологических заболеваний, депрессивных расстройств, остеопоротических изменений [41–43].

В работе S.Тао (2017 г.) получены данные о предикторной роли дефицита витамина D в формировании резистентности к инсулину, что было связано с формированием ОС в гепатоцитах на фоне низких показателей уровня данного витамина в организме [44].

В эксперименте с мышами при создании состояния дефицита витамина D отмечалось увеличение реактивных форм кислорода. В то же время использование n-ацетилцистеина, обладающего антиоксидантными свойствами, спо-

собствовало ингибированию ОС и устранению инсулинорезистентности [45].

Однако существуют работы, в которых не было выявлено значимых различий в уровнях сывороточного 25(ОН) витамина D между пациентами с СПКЯ и лицами, находящимися в контрольной группе. Также не было обнаружено связи между уровнями 25(ОН) витамина D в сыворотке и маркерами ОС в обеих группах [46]. Данное обстоятельство свидетельствует о необходимости дальнейших исследований, направленных на оценку связи уровня витамина D, показателей ОС и особенностей течения СПКЯ.

В литературе представлены данные о важной роли мелатонина в патогенезе инсулинорезистентности и СПКЯ, в том числе опосредовано через влияние на баланс между окислительной и антиокислительной системами [47].

V.Tagliaferri (2017 г.) и соавт. показали, что, используя мелатонин у лиц с СПКЯ в течение 6 мес, возможно стабилизировать менструальный цикл и снизить уровень андрогенов. В исследовании F.Nikmard (2017 г.) было продемонстрировано, что мелатонин способен индуцировать созревание ооцитов и повысить потенциал оплодотворения [48].

При проведении коррекции ОС в клинической практике нашел широкое применение антиоксидантный витаминно-минеральный комплекс Селцинк® Плюс. В его состав входят как ферментные низкомолекулярные антиоксиданты: α-токоферол (47 мг), β-каротин (4,8 мг), аскорбиновая кислота (180 мг), так и микроэлементы – цинк (7,2 мг) и селен (50 мкг), влияющие на активность СОД и ГлП. Указанное сочетание позволяет осуществлять антиоксидантное воздействие в комплексной терапии осложнений, связанных с СПКЯ. Согласно инструкции, Селцинк® Плюс рекомендуется принимать по 1 таблетке в день, что полностью обеспечивает среднесуточную потребность в содержащихся в указанном препарате микроэлементах и витаминах.

Селцинк® Плюс прошел широкую апробацию, продемонстрировав эффективность в качестве антиоксидантного комплекса при различных патологических состояниях [49, 50].

Заключение

Таким образом, представленный в литературе широкий спектр публикаций демонстрирует важную роль дисбаланса между прооксидантами и активностью антиоксидантов в формировании ряда нарушений, сопутствующих СПКЯ. В связи с этим маркеры ОС целесообразно использовать в комплексной диагностике СПКЯ и прогнозировании связанных с ним осложнений. Заслуживает отдельного внимания вопрос использования антиоксидантов в комплексной коррекции и профилактике нарушений, сопровождающих СПКЯ.

Литература/References

1. Ebrmann D. Polycystic ovary syndrome. *New Eng J Med* 2005; 352 (12): 1223–36.
2. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014; 71 (4): 1–29.
3. Final Report National Institute of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. December 3–5, 2012. Program Book. URL: <https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>
4. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19 (1): 41–7.
5. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина, 1989. / Bilenko M.V. Ischemic and reperfusion injury of organs. M.: Meditsina, 1989. [in Russian]
6. Цветикова Л.Н., Будневский А.В., Провоторов В.М., Филатова Ю.И. Особенности клинического течения бронхиальной астмы на фоне ингибирования оксидативного стресса. *Лечащий врач*. 2017; 2: 79. / Tsvetikova L.N., Budnevsky A.V., Provotorov V.M., Filatova Yu.I. Features of the clinical course of bronchial asthma on the background of inhibition of oxidative stress. *Lecbaschby vrach*. 2017; 2: 79. [in Russian]
7. Пасько В.Г., Ардашев В.Н., Титарова Ю.Ю., Тихонравов А.В. Оксидативный стресс при реперфузионном синдроме и методы его коррекции. *Кремлевская медицина. Клин. вестн.* 2017; 1: 150–3. / Pasko V.G., Ardashev V.N., Titarova Yu.Yu., Tikhonravov A.V. The oxidative stress at the reperfusion syndrome and ways for its correction. *Kremlevskaya meditsina. Klin. vestn.* 2017; 1: 150–3. [in Russian]
8. Цой И.В. Оксидативный стресс и состояние сосудистого эндотелия при атеросклеротических стенозах внутренних сонных артерий. *Мед. алфавит*. 2017; 1 (4): 52–3. / Tsoy I.V. Oxidative stress and state of vascular endothelium in atherosclerotic internal carotid artery stenosis. *Med. alfavit*. 2017; 1 (4): 52–3. [in Russian]
9. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А., Вавин Г.В. Роль оксидативного стресса в формировании постменопаузального остеопороза. *Гинекология*. 2014; 16 (1): 41–3. / Zakharov I.S., Kolpinskiy G.I., Ushakova G.A., Wavin G.V. The role of oxidative stress in the formation of postmenopausal osteoporosis. *Gynecology*. 2014; 16 (1): 41–3. [in Russian]
10. Eleuterio N.M., Palei A.C., Machado J.S. et al. Role of adiponectin on antioxidant profile: evaluation during healthy and hypertensive disorders of pregnancy. *Blood Press* 2016; 2: 1–3.
11. Smriti K, Pai K.M., Ravindranath V, Pentapati K.C. Role of salivary malondialdehyde in assessment of oxidative stress among diabetics. *J Oral Biol Craniofac Res* 2016; 6 (1): 41–4.
12. Babae N, Hosseinkazemi H, Pouramir M et al. Salivary oxidant/antioxidant status and hematological parameters in patients with recurrent apthous stomatitis. *Caspian J Intern Med* 2016; 7 (1): 13–8.

13. Murri M, Luque-Ramirez M, Insenser M. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19 (3): 268–88.
14. Хащенко Е.П. Клинико-диагностические особенности синдрома поликистозных яичников с учетом провоспалительных факторов и оксидативного стресса. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. / Khaschenko E.P. Clinical and diagnostic features of the syndrome of polycystic ovaries in adolescents, taking into account proinflammatory factors and oxidative stress: abstract of thesis ... candidate of medical sciences. M., 2017. [in Russian]
15. Chen L, Xu WM, Zhang D. Association of abdominal obesity, insulin resistance, and oxidative stress in adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2014; 102 (4): 1167–74.
16. Park K, Gross M, Lee D-H et al. Oxidative stress and insulin resistance. *Diabetes Care* 2009; 32 (7): 1302–7.
17. Enli Y, Fenkci SM, Fenkci V, Oztekin O. Serum Fetuin-A levels, insulin resistance and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29 (12): 1036–9.
18. Özer A, Bakacak M, Kçyan H et al. Increased oxidative stress is associated with insulin resistance and infertility in polycystic ovary syndrome. *Ginekologia Polska* 2016; 87 (11): 733–8.
19. Onyango AN. The Contribution of Singlet Oxygen to Insulin Resistance. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 8765972. DOI: 10.1155/2017/8765972. URL: <http://doi.org/10.1155/2017/8765972>
20. Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril* 2003; 80 (1): 123–7.
21. Sabuncu T, Vural H, Harma M, Harma M. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin Biochem* 2001; 34 (5): 407–13.
22. Zuo T, Zhu M, Xu W. Roles of oxidative stress in polycystic ovary syndrome and cancers. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 1–14.
23. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids* 2013; 78 (8): 782–5.
24. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos EA et al. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1996; 88 (4-1): 554–9.
25. Zhang R, Liu H, Bai H et al. Oxidative stress status in Chinese women with different clinical phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86 (1): 88–96.
26. Suresh S, Vijayakumar T. Correlations of insulin resistance and serum testosterone levels with LH: FSH ratio and oxidative stress in women with functional ovarian hyperandrogenism. *Indian J Clin Biochem* 2015; 30 (3): 345–50.
27. Prasad S, Tiwari M, Pandey AN et al. Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome. *J Biomed Sci* 2016; 23 (36): 1–12.
28. Rojas J, Chavez M, Olivar L. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiological labyrinth. *Int J Reprod Med* 2014; 1–17.
29. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ et al. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 10: 49–135.
30. De Melo AS, Rodrigues JK, Jordao Junior AA. Oxidative stress and polycystic ovary syndrome: an evaluation during ovarian stimulation for intracytoplasmic sperm injection. *Reproduction* 2017; 153: 97–105.
31. Lean JM, Davies JT, Fuller K et al. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss. *J Clin Invest* 2003; 112 (6): 915–23.
32. Kuscu NK, Var A. Oxidative stress but not endothelial dysfunction exists in non-obese, young group of patients with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88 (5): 612–17.
33. Seleem AK, Refaey AA, Shaalan D. Superoxide dismutase in polycystic ovary syndrome patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet* 2014; 31 (4): 499–504.
34. Bausenwein J, Serke H, Eberle K. Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein and of catalase activity in follicular fluid of obese women. *Mol Hum Reprod* 2010; 16 (2): 117–24.
35. Тутельян ВА, Княжев ВА, Хотимченко СА и др. Селен в организме человека: метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе. М.: Изд-во РАМН, 2002. / Tutelyan VA, Knyazhev VA, Khotimchenko SA et al. Selenium in the human body: metabolism, antioxidant properties, a role in carcinogenesis. M.: Izdatel'stvo RAMN, 2002. [in Russian]
36. Казан ВЕ, Савов ВМ, Диденко ВВ и др. Соотношение активности антиоксидантных систем и эндогенного перекисного окисления липидов в миокарде левого и правого желудочков сердца. Бюл. эксперим. биологии. 1984; 6: 664–6. / Kagan VE, Savov VM, Didenko VV et al. The ratio of the activity of antioxidant systems and endogenous lipid peroxidation in the myocardium of the left and right ventricles of the heart. *Byul. eksperim. biologii*. 1984; 6: 664–6. [in Russian]
37. Данусевич И.Н. Нарушение овариальной функции у девушек с гипоталамическим синдромом (вопросы патогенеза и диагностики). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2000. / Danusevich I.N. Violation of ovarian function in women with hypothalamic syndrome (problems of pathogenesis and diagnosis). Abstract of thesis ... candidate of med. sciences. Irkutsk, 2000. [in Russian]
38. Agarwal A, Gupta S, Sharma R. Oxidative stress and its implications in female infertility – a clinician's perspective – review. *Reprod Bio Medicine Online* 2005; 11 (5): 641–50.
39. Hernández-Valencia M, Hernández-Quijano T, Vargas-Girón A et al. Decreased insulin resistance with amino acids, extracts and antioxidants in patients with polycystic ovary syndrome. *Ginecol Obstet Mex* 2013; 81 (10): 573–77.
40. Amini L, Tebranian N, Movabedin M. Antioxidants and management of polycystic ovary syndrome in Iran: A systematic review of clinical trials. *Iran J Reprod Med* 2015; 13 (1): 1–8.
41. Климова О.Ю., Бердникова Н.Г., Казаков Р.Е. Клинико-фармакологические аспекты применения витамина D: от известных факторов к поиску новых мишеней. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 109–16. / Klimova O.Yu., Berdnikova N.G., Kazakov R.E. Clinical and pharmacological aspects of the use of vitamin D: from the known facts to look for new targets. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 109–16. [in Russian]
42. Плесцева АВ, Пигарова ЕА, Дзеранова ЛК. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. Ожирение и метаболизм. 2012; 2: 33–42. / Plescheva AV, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin D and metabolism: facts, myths and misconceptions. *Ozbireniye i metabolism*. 2012; 2: 33–42. [in Russian]
43. Колпинский Г.И., Захаров И.С. Диагностика и прогнозирование постменопаузального остеопороза. Кемерово, 2015. / Kolpinskiy G.I., Zakharov I.S. Diagnostika i prognozirovanie postmenopauzal'nogo osteoporoz. Kemerovo, 2015. [in Russian]
44. Tao S, Yuan Q, Mao L et al. Vitamin D deficiency causes insulin resistance by provoking oxidative stress in hepatocytes. *Oncotarget* 2017; 40 (8): 67605–13.
45. Cui ZH, Yuan Q, Mao L. Insulin resistance in vitamin D-deficient mice is alleviated by n-acetylcysteine. *Oncotarget* 2017; 38 (8): 63281–9.
46. Rabsepar M, Mahjoub S, Esmaelzadeh S. Evaluation of vitamin D status and its correlation with oxidative stress markers in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Reprod Biomed* 2017; 15 (6): 345–50.
47. Абсатарова Ю.С., Андреева Е.Н. Роль витамина D и мелатонина в патогенезе синдрома поликистозных яичников. Ожирение и метаболизм. 2014; 1: 20–3. / Absatarova Yu.S., Andreeva E.N. Rol' vitamina D i melatonina v patogeneze sindroma polikistoznykh yaichnikov. *Ozbireniye i metabolism*. 2014; 1: 20–3. [in Russian]
48. Nikmard F, Hosseini E, Bakhtiyari M. Effects of melatonin on oocyte maturation in PCOS mouse model. *Anim Sci J* 2017; 88 (4): 586–92.
49. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова ГА, Вавин Г.В. Комплексный подход к диагностике и коррекции остеопоротических изменений у женщин в постменопаузе. *Гинекология*. 2015; 17 (3): 26–9. / Zakharov I.S., Kolpinskiy G.I., Ushakova GA, Vavin G.V. An integrated approach to the diagnosis and correction of osteoporotic changes in postmenopausal women. *Gynecology*. 2015; 17 (3): 26–9. [in Russian]
50. Борисов В.В. Причины расстройств и перспективы улучшения репродуктивного здоровья населения России. Клиническая лекция. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (7): 70–5. / Borisov V.V. Causes of disorders and prospects for improving reproductive health in Russia. *Clinical lecture. Consilium Medicum*. 2017; 19 (7): 70–5. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Захаров Игорь Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО КеМГМУ. E-mail: isza@mail.ru

Букреева Елена Леонидовна – зав. женской консультацией ГАУЗ КО «Кемеровская ГКБ №1 им. М.Н.Горбуновой»