

«Терапия прикрытия» печени при дисгормональных нарушениях у женщин репродуктивного периода

Ю.П. Вдовиченко¹, Г.А. Анохина², Е.Н. Гопчук¹, В.В. Харченко²

¹Кафедра акушерства, гинекологии №1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

²Кафедра гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

В статье приведена информация относительно этиопатогенетической необходимости включения фосфолипидных препаратов в терапию дисгормональных состояний у женщин с целью коррекции функционального состояния печени.

Ключевые слова: печень, эссенциальные фосфолипиды, гиперэстрогения, гиперандрогения, Форсаль®.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сегодня в мире насчитывается более 2 млрд человек, страдающих заболеваниями печени [1].

Специалисты наблюдают повышение частоты патологии гепатобилиарной системы у молодых женщин, что в 4–7 раз превышает количество данной патологии у мужчин.

На сегодняшний день не существует сомнений о наличии связи между репродуктивной и гепатобилиарной системами, что неоднократно описано в литературе [8, 12, 14]. С одной стороны, у пациенток с дисфункциональными состояниями репродуктивной системы часто выявляется патология печени и желчевыводящих путей, способствующая развитию нарушений метаболизма эстрогенов; с другой – избыток в крови некоторых половых стероидов неблагоприятно влияет на функцию печени.

Функциональная взаимосвязь состояния печени и уровня женских половых гормонов, часто встречающееся сочетание их нарушений, а также необходимость применения гормональной терапии, влияющей на деятельность печени, активизирует интерес к изучению функционального состояния печени в практике акушера-гинеколога [3, 13].

Стероидогенез

Общим предшественником стероидных гормонов является холестерин. Холестерин, необходимый для синтеза стероидных гормонов, поступает из разных источников в гормонсинтезирующие клетки желез в составе липопротеинов низкой плотности или синтезируется в клетках из ацетилкоэнзима А. Избыток холестерина откладывается в липидных каплях в виде эфиров жирных кислот. Запасной холестерин вновь быстро мобилизуется за счет гидролиза. Основными продуцентами стероидных гормонов у женщин являются яичники, кора надпочечников и плацента; отдельные этапы модификации стероидов могут происходить в жировой, нервной ткани и в печени [8].

Ферментативные реакции. Отдельные стадии биосинтеза стероидных гормонов катализируются высокоспецифичными ферментами. Биосинтез каждого гормона состоит из множества последовательных ферментативных реакций (гидроксилирование, дегидрирование, изомеризация, гидрирование, расщепление, ароматизация).

Стероиды объединены в подгруппы по числу углеродных атомов. Холестерин и кальцитриол являются C₂₇-сте-

роидами. Соединения с укороченной на 6 атомов углерода боковой цепью, прогестерон, кортизол и альдостерон составляют группу C₂₁-стероидов. В ходе биосинтеза тестостерон полностью утрачивает боковую цепь и поэтому его относят к C₁₉-стероидам. При биосинтезе эстрадиола на стадии образования ароматического цикла теряется ангулярная метильная группа и, следовательно, эстрадиол является C₁₈-стероидом [4, 8].

Процесс ферментативной инактивации стероидных гормонов происходит в печени. Молекулы стероидных гормонов подвергаются восстановлению или гидроксилированию, а затем переводятся в конъюгаты. Восстановление происходит по оксогруппе и двойной связи кольца А. Биосинтез конъюгатов заключается в образовании сернокислых эфиров или гликозилировании глюкуроновой кислотой и приводит к образованию водорастворимых соединений. При инактивации стероидных гормонов образуются производные с существенно более низкой гормональной активностью [2, 7].

Известно, что организм человека и млекопитающих лишен способности разрушать углеродный скелет молекул стероидов. Наконец, стероиды выводятся из организма с мочой и частично с желчью. Содержание стероидов в моче используют в качестве критерия при изучении их метаболизма [5, 8].

Существует множество механизмов, которые нарушают метаболизм стероидных половых гормонов в печени, тем самым усугубляют дисгормональную патологию в организме женщины.

Факторы, нарушающие метаболизм эстрогенов

Метаболизм эстрогенов нарушается при сочетании неблагоприятных факторов внешней среды, соматической патологии, нарушений обменных и алиментарно-транспортных процессов и генетической предрасположенности к ним [12, 14].

Среди генетических факторов, которые повышают восприимчивость к нарушению метаболизма эстрогенов, можно выделить полиморфизмы генов, кодирующих ферменты первой и второй фаз детоксикации (CYP 1A1, CYP 1B1, CYP 3A4, COMT, MTHFR, GST и т.д.).

Среди неблагоприятных факторов внешней среды можно выделить [11, 14, 16–18, 21]:

1. Курение, химические факторы (инсектициды) – приводят к снижению активности цитохрома P₄₅₀ и провоцируют оксидативный стресс, что способствует превращению эстрогенов в метаболиты, обладающие канцерогенным действием (16α-гидроксиэстрон, 4α-гидроксиэстрон) на ткани матки, грудных желез и яичников. Токсические соединения, которые поступают в организм с пищей или ингаляци-

онно при их использовании в быту, попадая в организм, блокируют активность ферментов цитохрома P₄₅₀ и вызывают инверсию метаболизма эстрогенов в сторону увеличения «проканцерогенных» метаболитов. Фталаты – токсические соединения, которые обнаруживаются во всех пластмассовых изделиях и полимерных средствах для домашнего обихода (целлофан, пленка для упаковки продуктов, полиэтиленовые пакеты, освежители воздуха, полироли, краски, лаки и т.д.) – способны взаимодействовать с рецепторами эстрогенов и активизировать их, «маскируя» таким образом, действие самих эстрогенов.

2. Длительный прием гормональных контрацептивов или женских половых гормонов с лечебной или контрацептивной целью также вызывает ряд нежелательных эффектов в работе гепатобилиарной системы, что в дальнейшем отражается на утилизации «отработанных» гормонов.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) оказывают воздействие на микросомальную ферментативную систему печени, в результате чего уменьшается гидроксилирующая активность этих ферментов, замедляется метаболизм и повышается концентрация в плазме некоторых одновременно принимаемых препаратов. Также доказано неблагоприятное действие избытка половых гормонов на функцию печени (Hofmann G.E., 2011).

Прием гормональных препаратов является одним из ведущих факторов в развитии желчнокаменной болезни (ЖКБ), об этом свидетельствует более высокая частота встречаемости холелитиаза у женщин репродуктивного периода.

Профилактика нежелательных эффектов гормональных препаратов на гепатобилиарную систему основана на выявлении противопоказаний к приему эстрогенов и прогестинов, лабораторно-инструментальном обследовании пациенток, сведении к минимуму назначаемых одновременно гепатотропных и исключении гепатотоксических ксенобиотиков.

3. Пищевые продукты, содержащие дополнительные компоненты, – стабилизаторы, гормональные или антибактериальные средства. Поступая в организм женщины, они всасываются из пищеварительного тракта и конкурентно взаимодействуют с гормональными рецепторами матки, грудных желез и яичников, имитируя активность эстрогенов.

4. Избыточная масса тела, ожирение – жировая клетчатка содержит большое количество фермента ароматазы СYP 19, который превращает мужские половые гормоны, образующиеся в надпочечниках, в эстрогены, накопление их в организме.

6. Заболевания пищеварительного тракта.

7. Стрессы, гиподинамия – физические нагрузки стимулируют 2-гидроксилирование и нарушают детоксикацию эстрогенов.

8. Дефицит нутриентов – кофакторов ферментов, которые принимают участие в процессах превращения эстрогенов (β-каротин – провитамин А, фолиевая кислота, селен).

Согласно современным данным гиперандрогения наблюдается у 10–20% женщин и играет ведущую роль в патогенезе синдрома склерополикистозных яичников (СПКЯ), стромального текоза яичников, гирсутизма, акне, себореи, андрогенной аллопеции [2, 10, 11, 13].

Факторы, нарушающие метаболизм андрогенов

Гиперандрогения – причина нарушений овариально-менструального цикла (аменорея и др.), ановуляторного бесплодия и сопряжена с повышенным риском метаболических расстройств (ожирение, сахарный диабет 2-го типа, рак яичников и матки, сердечно-сосудистая патология). Особую группу гиперандрогенных состояний, которые можно назвать естественной, или возрастной, гиперандро-

генией, составляют пубертатные и постменопаузальные осложнения. Преждевременное адrenaрхе нередко является первым маркером ряда метаболических нарушений, приводящих у половозрелых женщин к развитию метаболического синдрома или Х-синдрома [11–13].

Основными причинами относительной гиперандрогении являются следующие [11]:

- повышенная активность фермента 5α-редуктазы I типа;
- повышенная плотность ядерных дигидротестостерон-рецепторов;
- увеличение свободной фракции тестостерона в крови как результат уменьшения синтеза гормона, связывающего половые стероиды в печени.

Гормон, связывающий половые стероиды (ГСПС), связывает свободные фракции эстрогенов и андрогенов и транспортирует их к органам-мишеням. Известно, что эстрогены стимулируют синтез ГСПС в печени, а избыток андрогенов – блокирует продукцию секс-связывающего глобулина [12, 13]. В условиях эстрогенного дефицита может наблюдаться относительное повышение уровня свободных андрогенов, поэтому при диагностике важно учитывать определение уровня эстрогенов и фракций андрогенов, а не только их общего содержания, которое может оставаться нормальным.

У 20–30% пациенток с гирсутизмом в крови определяется нормальный уровень общего тестостерона, в связи с этим необходимо учитывать наличие такого состояния, как относительная гиперандрогения [3, 11, 14].

Важным диагностическим критерием является исследование индекса свободного тестостерона (ИСТ), Free androgen index (FAI) – расчетный показатель, определяющий соотношение молярной концентрации общего тестостерона к молярной концентрации к ГСПС, выраженное в процентах [16].

По данным авторов [17, 18], женщины с СПКЯ имеют более высокую распространенность жировой дистрофии пе-

Принципы терапии синдрома гиперандрогении в зависимости от формы [9]

Формы гиперандрогении	Патогенетическое лечение
Яичникового генеза	<ul style="list-style-type: none"> • При отсутствии инсулинорезистентности – антиандрогены +/- эстроген-гестагенные препараты, фитокорректоры с гормонокорригирующим действием • При наличии инсулинорезистентности независимо от массы тела – сенситайзеры инсулина (для полных + нормализация массы тела) • Гепатопротекторы
Надпочечникового генеза	<ul style="list-style-type: none"> • Глюкокортикоиды • Гепатопротекторы
Транзиторная форма	<ul style="list-style-type: none"> • Гепатопротекторы • Снижение массы тела • Компенсация гипотиреоза
Рецепторная форма	<ul style="list-style-type: none"> • Нестероидные антиандрогены (флутамид, финастерид, пермиксон, спиронолактон) • Фитокорректоры с гормонокорригирующим действием • Гепатопротекторы

чени (67% против 25%, $p=0,001$) и повышенный уровень печеночных трансаминаз (31% против 7%, $p=0,03$). Женщины с СПКЯ и стеатогепатозом отличаются более выраженным абдоминальным ожирением и более высоким уровнем инсулинорезистентности, чем пациентки без НЖБП [17, 18].

Лечение гиперандрогении проводят с учетом этиологического фактора и является комплексным, с применением гормонотерапии и симптоматических препаратов (таблица). Обязательным компонентом терапии гиперандрогении является применение гепатопротекторов.

Обратившись к данным современных исследований (La Colaboraciun Cochrane Revisiões Cochrane), мы получили доказательные данные о взаимосвязях функции репродуктивной, гепатобилиарной, нервной системы. Гастроинтестинальные пептиды (холецистокинин, вазоактивный интестинальный полипептид и др.) продуцируются как в ЦНС, так и в пищеварительном тракте.

Хронические воспалительные процессы в печени через прямые и обратные нервные и гуморальные связи могут вызывать развитие гипоталамического синдрома и дисгормональные нарушения (Burghen G.A., Givens J.R., 2008).

Гипоталамические нарушения любой этиологии могут привести к дистрофическим изменениям в печени или дискinezии желчевыводящих путей (Tulandi T., 2009).

Воспалительные заболевания генитальной и экстрагенитальной локализации, в том числе вирусной этиологии, – причина функциональной гиперандрогении (Mogin-Rapunen L.C., 2007).

Поддержание постоянного уровня гормонов в циркулирующей крови обусловлено их энтерогепатическим действием.

Возвращаясь к вопросу терапии, на основании изложенного выше патогенетически обосновано применение средств, оказывающих восстанавливающее и регенерирующее действие на структуру и функции клеточных мембран печени, в условиях дисгормональной патологии, особенно на фоне приема гормональных препаратов.

Такой направленностью действия обладают различные классы гепатопротекторов. Однако несмотря на значительный регистр лекарственных средств, ни один из существующих ныне препаратов не может соответствовать критериям «идеального» гепатопротектора [5], которые были сформулированы R. Preisig:

- достаточно полная абсорбция;
- наличие эффекта «первичного прохождения» через печень;
- выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

Среди гепатопротекторов препараты фосфолипидов играют важную роль и доказали свою эффективность в многочисленных клинических исследованиях, среди которых мультицентровые, простые открытые, простые и двойные слепые исследования во многих странах мира. Фосфолипиды (или фосфоглицериды) входят в состав клеточных мембран всех органов и тканей. С этой позиции интерес к препаратам фосфолипидов значительно увеличивается и не ограничивается только применением при патологии печени, их назначение рекомендовано также при нарушениях обмена веществ, гормональной дисфункции и заболеваниях

многих органов и систем. Фосфолипиды также называют эссенциальными, что отображает их значение для организма как незаменимых факторов роста и развития, необходимых для функционирования всех без исключения клеток. Основное их назначение в том, что они, наряду с холестерином, являются структурной основой клеточных мембран и мембран органелл. Фосфолипиды – это важные составляющие сурфактанта в альвеолах легких, липопротеидов плазмы крови и желчи, они принимают участие в работе нервной системы, участвуя в процессах возбудимости и передачи нервных импульсов. Фосфолипиды мембран тромбоцитов необходимы в процессе свертывания крови для остановки кровотечения [16].

Итак, главная функция фосфолипидов – формирование двойного липидного слоя в мембранах клеток. Нарушение функционирования биомембран может быть не только причиной, но и следствием развития патологических процессов. Согласно общепринятой в настоящее время жидкостно-мозаичной модели, структура биомембран представляет собой жидкокристаллический бимолекулярный слой липидов, с гидрофобными группами снаружи и гидрофильными с внутренней стороны, в котором свободно движутся периферические и интегральные белки. Наиболее распространенные мембранные липиды относятся к классу фосфолипидов, двойной слой их стабилизируется молекулами холестерина, протеинами и гликолипидами [18].

Известно, что роль липидного компонента в системе заключается в создании определенного гидрофобного матрикса для ферментов, а жидкое состояние самой мембраны придает ей динамичность. Если фермент лишить липидной фазы, он становится нестабильным, агрегирует и быстро теряет активность, зависящую в значительной мере от физико-химического состояния именно липидной фазы мембраны. Следовательно, вязкость липидного бимолекулярного слоя и состав липидов – важнейшие факторы, от которых зависит активность ферментов, встроенных в мембраны. Мембраны клеток связаны с различными энзимными системами – аденилатциклазой (клеточная мембрана), цитохромоксидазой (митохондриальная мембрана), а также триглицеридлипазой, липопротеинлипазой, холестеролацилтрансферазой [18].

В настоящее время выяснена роль фосфатидов в процессах передачи информации: при соединении сигнальных молекул (нейромедиаторы, гормоны, иммуноглобулины) с рецепторами, которые расположены на внешней стороне мембраны, на ее внутренней поверхности катализируется образование под влиянием фосфолипазы С внутриклеточных посредников – инозитолтрифосфата и диацилглицерола [19]. Таким образом, в клетках регулируются процессы метаболизма и пролиферации.

Путем эндоцитоза мембраны принимают активное участие в переносе макромолекул. Для нормального функционирования гепатоциты особенно нуждаются в фосфолипидах, поскольку в этих клетках постоянно происходит образование эндоплазматических везикул путем инвагинации плазмолеммы и их внутриклеточная миграция. В цитоплазме везикулы сливаются с другими мембранными структурами. Большинство эндоцитоплазматических везикул соединяются с лизосомами, которые содержат гидролитические ферменты. Макромолекулы в них расщепляются до аминокислот, олигосахаров и нуклеотидов и утилизируются в цитоплазме. Клеточные мембраны принимают участие в процессах экзоцитоза, с помощью которого клетка секретирует макромолекулы [23].

Повреждение тканей, в том числе печени, начинается с мембраны. Она раньше других клеточных структур сталкивается с повреждающими агентами и ограждает внутрен-

ную среду клетки от вредных воздействий. Результаты исследований свидетельствуют, что при всех заболеваниях печени в первую очередь страдают мембраны, потому восстановление клеточных мембран является важной частью лечения гепатитов и циррозов печени, независимо от этиологии.

Применение препаратов эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) как источников структурных элементов клеточных мембран патогенетически обосновано и подтверждено в многочисленных исследованиях. В настоящее время в мире накоплен более чем 50-летний положительный опыт изучения и терапевтического применения препаратов, содержащих ЭФЛ [17, 19].

С целью получения ЭФЛ интересны источники, содержащие их высокие концентрации. Из животных продуктов наиболее богаты фосфолипидами (лецитином) яйца, но этот источник достаточно дорогой. К растительным источникам относятся семена масличных культур – подсолнечника, арахиса, кукурузы, бобов сои (соевый лецитин).

Основные терапевтические эффекты ЭФЛ [15, 17]

- восстановление поврежденных мембран гепатоцитов;
- улучшение клеточной проницаемости;
- восстановление клеточного метаболизма;
- активация расположенных в мембране фосфолипид-зависимых ферментов и рецепторов;
- ингибирование перекисного окисления липидов (ПОЛ);
- стимуляция регенерации гепатоцитов.

Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие ЭФЛ достигается путем непосредственного встраивания их молекул в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного бислоя мембран. Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов способствуют повышению активности и текучести мембран, в результате чего уменьшается плотность фосфолипидных структур, нормализуется их проницаемость. Экзогенные фосфолипиды активируют расположенные в мембране фосфолипидзависимые ферменты. Это, в свою очередь, оказывает поддерживающее влияние на обменные процессы в клетках печени, повышая ее детоксикационный и экскреторный потенциал [5, 12, 19, 23].

Гепатозащитное действие эссенциальных фосфолипидов основывается также на ингибировании процессов ПОЛ, которые рассматриваются как один из ведущих патогенетических механизмов развития поражений печени. Восстанавливая «упаковку» полиненасыщенных жирных кислот в мембране гепатоцитов, ЭФЛ уменьшают доступ кислорода к ним, тем самым снижая скорость образования свободных радикалов [20, 21].

Установлено, что фосфатидилхолин значительно ускоряет восстановление печени при токсическом воздействии, замедляет фиброз и жировую инфильтрацию ткани печени, увеличивает синтез клетками РНК и белка, ускоряет регенерацию. Фосфатидилхолин совместим с другими фармацевтическими препаратами и питательными веществами. Его биодоступность составляет приблизительно 90% от введенного количества. Кроме того, фосфатидилхолин увеличивает биодоступность питательных веществ, с которыми он вводится совместно [4, 18, 25].

По данным авторов, применение ЭФЛ у женщин со склерополикистозом яичников позволяет восстановить и/или поддержать состояние печени путем улучшения ее белоксинтетической функции (снижение индекса свободного тестостерона за счет увеличения глобулина, связывающего половые стероиды [9, 11, 17–19, 21].

По данным Европейского общества по изучению печени (EASL) и Американской гастроэнтерологической ас-

социации (AGA) результаты клинических исследований доказали, что при пероральном применении ЭФЛ 2700–6000 мг/сут (при степени очистки фосфотидилхолина 92–96%) удается достигнуть следующих клинически значимых эффектов [20, 21]:

- ускорить регенерацию гепатоцитов (↓ АЛТ/АСТ);
- активизировать работу микросомальной системы печени (↑ продукцию секс-связывающего глобулина, утилизация метаболитов гормонов);
- ограничить ПОЛ;
- увеличить количество рецепторов к инсулину и снизить инсулинорезистентность.

Еще одной из важных функций фосфатидов является участие в передаче информации в клетку. При передаче информации нейромедиаторы, гормоны, иммуноглобулины и другие сигнальные молекулы связываются с особыми рецепторами (интегральными белками), которые расположены на внешней стороне мембраны и через них информация поступает внутрь клетки. При соединении сигнальной молекулы с рецептором на цитоплазматической стороне мембраны усиливается киназная активность, которая вызывает **фосфорилирование фосфатидилинозитола до фосфатидилинозитол-4-фосфата, который преобразуется в фосфатидил-4,5-тиофосфат**. Фосфатидил-4,5-тиофосфат под влиянием фосфолипазы С гидролизует до инозитолтрифосфата и 1,2-диацилглицерола. Диацилглицерол обладает способностью активизировать протеинкиназу С и повышать концентрацию ионов Са в цитоплазме, что в свою очередь приводит к активации натрий/калиевого насоса и выхода протонов из цитоплазмы. В результате этого происходит пролиферация клеток и возникают другие специфические ответы. Из приведенной информации понятно, что важным является использование не только классических препаратов фосфатидилхолина, но более перспективно назначение целостного комплекса всех фосфатидов. Таким средством является инновационный гепатопротектор Форсаль (Novastell, Франция), который содержит все виды фосфатидов: в 1 саше содержится 10 г лецитина, из них 3 г фосфатидилхолина и 1,2 г фосфатидилинозитола.

Кроме того, ключевой проблемой применения пероральных ЭФЛ в форме капсул является то, что они имеют низкую биодоступность, поскольку фосфолипиды в составе хиломикроннов поступают не в печень, а в лимфатическую систему, по которой транспортируются в жировую ткань организма, где накапливаются и метаболизируются. Кроме того, не соблюдается суточная доза ЭФЛ из-за низкого COMPLAINT (6–12 капсул в сутки). Однако современной фармацевтической промышленности удалось решить эту проблему – спиртовой проводник в составе препарата Форсаль® доставляет ЭФЛ непосредственно в клетки печени, каждое саше Форсаль® содержит суточную концентрацию и применяется однократно, а удобная схема применения – 1 раз в день (каждое саше содержит 3000 мг фосфатидилхолина) позволяет добиться удовлетворительного COMPLAINT.

Исходя из приведенного анализа современных данных, очевидна необходимость использования ЭФЛ в качестве терапии «прикрытия» при гиперэстрогенных состояниях, когда нарушается процесс утилизации эстрогенов; при функциональной гиперандрогении и в сочетании с СПКЯ; на фоне приема КОК, гестагенов и при другой экстрагенитальной и генитальной патологии у женщин различных возрастных групп. Спектр гепатопротекторных средств широк, однако на фоне экстрагенитальных заболеваний необходимо выбирать препарат с наименьшим воздействием на *locus minoris* и наибольшим этиологическими и симптоматическими эффектами, к которым, несомненно, относится новый гепатопротектор Форсаль®.

«Терапія прикриття» печінки в разі дисгормональних порушень у жінок репродуктивного віку

Ю.П. Вдовиченко, Г.А. Анохіна, О.М. Гопчук, В.В. Харченко

У статті наведена інформація відносно етіопатогенетичної необхідності включення фосфоліпідних препаратів в терапію дисгормональних станів у жінок з метою корекції функціонального стану печінки.

Ключові слова: печінка, есенціальні фосфоліпіди, гіперестрогенія, гіперандрогенія, Форсал[®].

«Therapy cover» liver when dishormonal disorders in women of reproductive age

Y.P. Vdovychenko, G.A. Anohina, E.N. Gopchuk, V.V. Harchenko

The article presents information regarding the need to include etiopathogenetic phospholipid preparations in therapy dishormonal states in women for the purpose of correction of the functional state of the liver.

Key words: essential phospholipids, liver, hyperestrogenism, hyperandrogenism, therapy, Forsal[®].

Сведения об авторах

Вдовиченко Юрий Петрович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

Анохина Галина Анатольевна – Кафедра гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л.Шупика, 04201, г.Киев, ул. Ю.Кондратюка, 8.

Гопчук Елена Николаевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: gopchuk@gmail.com

Харченко Вячеслав Викторович – Кафедра гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л.Шупика, 04201, г.Киев, ул. Ю.Кондратюка, 8.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асецкая И.Л. Роль гестагенов в клинико-фармакологических эффектах гормональных контрацептивов / И.Л. Асецкая, Ю.Б. Белоусов // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 3–4. – С. 129–131.
2. Бороян Р.Г. Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов / Р.Г. Бороян. – М.: Мед. информ. агентство, 1999. – 224 с.
3. Дубоссарская З.М. Оптимизация заместительной гормональной терапии у больных с патологией гепатобилиарной системы / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 2 (22). – С. 92–96.
4. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / В.Т. Ивашкин. – М.: Издат. дом «М-Вести», 2005. – 536 с.
5. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей / А.А. Ильченко. – М.: «Анахарсис», 2006. – 448 с.
6. Караченцев А.Н. Гепатобилиарная система как мишень нежелательных эффектов лекарственных эстрогенов и гестагенов / А.Н. Караченцев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 6. – С. 20–25.
7. Колганова К.А. Применение гепатопротекторов в клинической практике / К.А. Колганова // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16. – № 1. – С. 26–29.
8. Кольман Я. Наглядная биохимия: Пер. с нем. / Я. Кольман, К.-Г. Рем. – М.: Мир, 2000. – 469 с.
9. Кузнецова И.В. Заместительная гормональная терапия. Влияние препаратов половых стероидных гормонов на углеводный и липидный обмен / И.В. Кузнецова // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 9. – С. 15–16.
10. Межевитинова Е.А. Прогестагены в контрацепции / Е.А. Межевитинова // Гинекология. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 12–13.
11. Примак А.В. Метаболизм эстрогенов у женщин (общие представления и клиническая практика) / А.В. Примак // Эстетическая медицина. – 2006. – Т. V, № 2. – С. 208–214.
12. Татарчук Т.Ф. Эндокринная гинекология (клинические очерки), часть 1 / Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольский. – К., 2003. – 300 с.
13. Татарчук Т.Ф. Функциональные заболевания печени в практике гинеколога / Т.Ф. Татарчук, Т.В. Шевчук // Здоровье женщины. – 2006. – № 3 (27). – С. 250–260.
14. Теория и практика гинекологической эндокринологии / Под ред. профессора Дубоссарской З.М. – Днепропетровск: Лира ЛТД, 2005. – 412 с.
15. Шульпекова Ю.О. Препараты растительного происхождения в лечении заболеваний печени / Ю.О. Шульпекова // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 4. – С. 337–340.
16. Caro AA, Cederbaum AI. Oxidative stress, toxicology, and pharmacology of CYP2E1. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2004;44:27–42.
17. Hossain N et al. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with polycysticovariansyndrome (PCOS)//Scand J Gastroenterol. 2011 Apr; 46(4):479–84/
18. Karoli R. et al. Prevalence of hepatic steatosis in women with polycystic ovary syndrome //J Hum Reprod Sci. 2013 Jan; 6(1):9–14
19. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Caravati EM, et al. 1998 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med 2009;17:435–87.
20. Ratziu V. et al. A proposal for current and future therapeutic strategies for NAFLD // EASL Special Conference «NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease», Bologna, Italy, 2009.
21. Chalasani N., Younossi Z. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by AGA, AASLD, ACG // Gastroenterology. 2012. – Vol. 142. P. 1592–1609].
22. Lieber CS, Robin SL, Li J, et al. Phosphatidyletholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. Gastroenterology 2009;106:152–9.
23. Abittan Ch, Lieber CS. Alcohol liver disease. Clin Perspect Gastroenterol 2011;Sept-Oct:257–63.
24. Bird GLA, Panos MZ, Poison R, et al. Activity of polyunsaturated phosphatidylcholine in HbsAg negative chronic active hepatitis and active alcoholic hepatitis. Z Gastroent 2010;29(suppl. 2):21–4.
25. Szirmai E, Hajdukovic S, Haley TJ, et al. [Studies on radiation protection in rats treated with essential phospholipids of the EPL-substance after roentgen irradiation with 750, 850 and 1200 r]. Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed 2011;109:786–93.

Статья поступила в редакцию 17.09.2014