

Терапія репродуктивних порушень з позицій подолання оксидативного стресу

В.І. Пирогова, С.О. Шурпак, О.О. Ошуркевич

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

При багатьох патологічних станах рівень продукції кисневих радикалів перевищує нейтралізуючу здатність антиоксидантного захисту, що призводить до розвитку оксидативного стресу. Інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) залежить від вираженості патологічного процесу, а патофізіологічна значущість вільних радикалів пов'язана насамперед з їхнім впливом на структурний стан і функції біологічних мембран. Виходячи з механізмів розвитку оксидативного стресу і його наслідків, ефективна терапія має бути спрямована на ключові ланки патогенезу.

Мета дослідження: оцінювання ефективності застосування натурального вітаміну Е (Єнат 400) у пацієток із запальними захворюваннями статевих органів і репродуктивними втратами в анамнезі на етапі прегравідарної підготовки.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 65 жінок віком від 22 до 35 років з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом (хронічні запальні захворювання органів малого таза та невиношування вагітності). До основної групи увійшли 40 пацієток, обстеження та ведення яких здійснювали на підставі прегравідарного алгоритму з використанням відповідно до фаз менструального циклу антиоксиданту Єнат 400, препаратів мікронізованого прогестерону, холекальциферолу у дозі 4000 МО за наявності рівня 25(ОН)D нижче 30 нг/мл; до групи порівняння – 25 жінок, які отримували традиційну преконцепційну терапію. **Результати.** Для жінок з порушеннями репродуктивної функції притаманний виражений дисбаланс системи ПОЛ-АОЗ, який проявляється зниженням активності ланки антиоксидантного захисту (АОЗ) та інтенсифікацією процесів ПОЛ (активація вільнорадикальних реакцій з проявами оксидативного стресу).

Заключення. Застосування у комплексі прегравідарної підготовки препарату натурального вітаміну Е, що містить 400 МО D-альфа-токоферилу ацетату (Єнат 400), дозволяє не тільки досягти подолання оксидативного стресу, але й покращити репродуктивні наслідки у 3,85 разу.

Ключові слова: оксидативний стрес, запальні захворювання органів малого таза, невиношування вагітності, антиоксиданти, вітамін Е, Єнат 400.

На тлі погіршення демографічної ситуації в Україні одним з пріоритетних медико-соціальних завдань є збереження репродуктивного здоров'я жінок. Значний вплив на здоров'я жінок найбільш активного репродуктивного віку внаслідок особливостей патогенезу справляють запальні захворювання органів малого таза, що реалізуються комплексом негативних наслідків, серед яких безплідність і звичне невиношування вагітності посідають ключове місце [14].

У патогенезі та розвитку запальних захворювань органів репродуктивної системи суттєве значення мають неспецифічні біохімічні процеси, що визначають реактивність організму, його адаптивний потенціал у відповідь на дію ендогенних і екзогенних факторів. Одним з таких регуляторних метаболічних механізмів є процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ), що представляють собою єдину систему і забезпе-

чують окисно-відновний гомеостаз на оптимальному для цілісного організму рівні [7].

Формування вільних радикалів є важливим захисним механізмом, що лежить в основі неспецифічного імунітету: фагоцитоз призводить до багаторазового збільшення вмісту вільних радикалів у фагоцитуючих клітинах з одночасним підвищенням у разі споживання кисню [5]. Разом з тим активні пошкоджувальні агенти (вільні радикали, прооксиданти) виступають як ключові ланки патогенезу багатьох патологічних процесів, мають антигенні властивості, запускають автоімунні процеси пошкодження тканин тощо [5].

Оксидативний стрес і запалення нерозривно пов'язані – запалення призводить до активації чутливих до окисно-відновного потенціалу шляхів трансдукції сигналів і загальних факторів транскрипції для прозапальних цитокінів, хемокінів і адгезивних молекул. У нормальних умовах кисневі радикали, що утворюються у процесі метаболізму, нейтралізуються системою АОЗ, яка складається з численних ферментів, ендогенних і харчових антиоксидантів. Однак при багатьох патологічних станах рівень продукції кисневих радикалів перевищує нейтралізуючу здатність АОЗ, що призводить до розвитку оксидативного стресу. Інтенсивність процесів ПОЛ залежить від вираженості запального процесу, а патофізіологічна значущість вільних радикалів пов'язана насамперед з їхнім впливом на структурний стан і функції біологічних мембран [2].

У свою чергу, гіпоксія та ішемія тканин репродуктивних органів, що виникли як наслідок запального процесу, супроводжуються активацією ПОЛ. Під дією вільних радикалів відбувається зміна функціональних властивостей низки ферментів, вуглеводів і білків, у тому числі білків ДНК і РНК [3].

На противагу вільнорадикальним процесам в організмі існує система АОЗ, що представляє собою сукупність захисних механізмів клітин, тканин, органів і систем, спрямованих на збереження і підтримання гомеостазу в організмі [5]. Рівновага між цими двома протилежними складовими у стані фізіологічного оптимуму утримує перекисне окиснення на певному рівні, перешкоджаючи розвитку ланцюгового окисного процесу. Неферментативна ланка АОЗ представлена сполуками низькомолекулярної і білкової природи.

Серед жиророзчинних антиоксидантних мембранопротекторів вітамін Е (токоферол) відіграє одну з найважливіших ролей, оскільки володіє здатністю підвищувати рівень природних ліпідних антиоксидантів. Вітамін Е належить до істинних антиоксидантів або «пасток» вільних радикалів, він взаємодіє з гідроксильним радикалом, інактивує супероксидні та інгібує ліпідні радикали, захищає від токсичної дії озону, блокуючи породжувані ним радикальні реакції [7]. Токоферол сприяє збереженню активності мембранозв'язаних ферментів клітинних мембран за рахунок гідроксильної групи бензольного ядра та водночас – підвищенню рівня природних ліпідних антиоксидантів [7].

Вітамін Е – це загальна назва групи речовин, які мають біологічну активність d-альфа-токоферолу. У природі активність вітаміну Е мають вісім речовин. Крім d-альфа-токоферолу, це d-бета-, d-гамма і d-дельта-токоферол, а та-

кож d-альфа, d-бета-, d-гамма- і d-дельта-токотриенол. З усіх форм вітаміну Е найбільшим біологічним потенціалом володіє d-альфа-токоферол. Його активність є стандартом, з яким порівнюють інші форми. D-альфа-токоферол є необхідним для стабілізації біологічних мембран (особливо з великою кількістю поліненасичених жирних кислот).

Хоча синтезована синтетична форма вітаміну Е позначається маркуванням dl-альфа-токоферол, біодоступність і відповідно ефективність вище у натурального вітаміну Е [4]. Низка досліджень свідчить, що при вживанні ізольованого α -токоферолу (синтетичного вітаміну Е) збільшується потреба організму в інших ізомерах токоферолів. Тому під час вибору медикаментозного супроводу слід розрізняти натуральний (маркування «d») і синтетичний вітамін Е (маркування «dl») [6]. Вітамін Е вимірюється у міжнародних одиницях (МО) або міліграмах (мг), що є рівнозначним. Добова потреба у вітаміні Е для дорослої людини коливається від 30 МО (мінімальне споживання) до 400 МО, лікувальні дози становлять від 600 до 1600 МО.

Натуральний вітамін Е (d-альфа-токоферол) є природною формою вітаміну Е, жиророзчинного вітаміну з потужними антиоксидантними властивостями, який як потужний пероксидильний радикальний акцептор неконкурентно пригнічує циклооксигеназу активність у багатьох тканинах, що приводить до зниження продукції простагландину. Вітамін Е запобігає утворенню кінцевих продуктів глікозилювання нативних ліпопротеїдів низької щільності, стабілізує плазматичні мембрани клітин і лізосом, сприяючи тим самим збереженню їхньої цілісності і функціональної активності. В організмі вітамін Е пригнічує ПОЛ і видаляє вільні радикали, включаючи синглетний кисень, який є потужним окисником. Вітамін Е при взаємодії з пероксидними радикалами ліпідів відновлює їх у гідропероксид, перетворюючись у токоферол-хінон, який виводиться нирками [11].

Отже, вітамін Е – це антиоксидант, який володіє цілою низкою унікальних властивостей:

- перешкоджає утворенню токсичних біохімічних продуктів у крові у процесі перекисного окиснення;
- сприяє зниженню активності окисного стресу;
- стабілізує клітинну мембрану;
- захищає клітинні структури від руйнування вільними радикалами;
- регулює синтез білків і проліферацію клітин;
- бере участь у біосинтезі гему;
- покращує процеси тканинного дихання;
- активує синтез білка, імуноглобулінів і факторів неспецифічного захисту.

Вагітність супроводжується додатковою потребою в антиоксидантах для боротьби з оксидативним стресом [1, 10]. При цьому дія вільних радикалів й інших молекул оксидативного стресу може перевищувати антиоксидантну буферну здатність матері та плода, який росте, що супроводжується пошкодженням і апоптозом клітин та розвитком ускладнень вагітності (невиношування, плацентарна недостатність тощо) [9, 12]. Активні форми кисню і азоту можуть спричинювати цитотоксичне пошкодження протеїнів, ліпідів і ДНК, а для балансу цих побічних ефектів необхідні ферментативні і неферментативні антиоксиданти [13].

Передчасне переривання вагітності – одне з найбільш частих і серйозних ускладнень процесу гестації. У 25% жінок репродуктивного віку хоча б один раз в анамнезі зазначено випадок загрози переривання вагітності. Незважаючи на досягнуті в останні роки успіхи у профілактиці і лікуванні загрози переривання вагітності, частота мимовільних викиднів залишається стабільною і досить високою, становлячи від 2% до 55%. До 85% втрат вагітностей припадає на I триместр

гестації (до 13 тиж), інші 15% – на II і III триместри. Окрім частоти ранніх репродуктивних втрат, актуальність проблеми невиношування вагітності зумовлена високим рівнем перинатальної захворюваності і смертності [8]. Ураховуючи, що у більшості пацієнток обстеження і лікування з приводу загрози втрати вагітності доводиться здійснювати під час гестаційного процесу, це не завжди дозволяє усунути наявні порушення.

Виходячи з механізмів розвитку оксидативного стресу і його наслідків, ефективна терапія повинна бути спрямована на ключові ланки патогенезу, при цьому згідно з сучасними уявленнями оптимальним є об'єднана етапність лікування. Відповідно у пацієнток з обтяженим репродуктивним анамнезом надзвичайно важливою є адекватна прегравідарна підготовка.

Мета дослідження: оцінювання ефективності застосування натурального вітаміну Е (Єнат 400) у пацієнток із запальними захворюваннями статевих органів і репродуктивними втратами в анамнезі на етапі прегравідарної підготовки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 65 жінок віком від 22 до 35 років. Критерієм включення пацієнток у дослідження були обтяжені акушерсько-гінекологічний анамнез (хронічні запальні захворювання органів малого таза та невиношування вагітності) та підписання інформованої згоди.

До основної групи увійшли 40 пацієнток, обстеження та ведення яких здійснювали на підставі лікувального прегравідарного алгоритму з використанням відповідно до фаз менструального циклу антиоксиданту Єнат 400, препаратів мікронізованого прогестерону, холекальциферолу у дозі 4000 МО за наявності рівня 25(OH)D нижче 30 нг/мл.

До групи порівняння увійшли 25 жінок, які отримували традиційну прекоцепційну підготовку.

До контрольної групи увійшли 10 жінок аналогічного віку без гінекологічної патології та порушень фертильності.

Комплекс обстежень, проведених у динаміці, включав загальноклінічне, лабораторне (загальний і біохімічний аналізи крові, коагулограма), ультразвукографічне дослідження, клінічне обстеження грудних залоз. УЗД органів малого таза методом трансабдомінальної та трансвагінальної ехографії у режимі реального часу проводили за стандартною методикою конвексними датчиками з частотою 3,5 МГц і 7,5 МГц на ультразвуковому апараті «Simens SL-450» у першу та другу фази менструального циклу.

Рівень 25(OH)D у сироватці крові визначали імунохімічним методом з хемілюмінесцентною детекцією (СМІА) на аналізаторі Architect i2000 (тест-система АВВOT Diagnostics, США). Нестачу і дефіцит вітаміну D оцінювали відповідно до рекомендацій Ендокринологічної асоціації США (Holick M.F. et al., 2011) та європейських експертів (Płudowski P. et al., 2013): оптимальний рівень 25(OH)D – більше 30 нг/мл (40–50 нг/мл оптимально), нестача вітаміну D – 29–20 нг/мл 25(OH)D, дефіцит вітаміну D – менше 20 нг/мл 25(OH)D, тяжкий дефіцит вітаміну D – менше 10 нг/мл 25(OH)D у сироватці крові. Визначали вміст продуктів ПОЛ: проміжних – дієнових кон'югат (ДК) та кінцевого – малонового діальдегіду (МДА), а також активність ферментів системи АОЗ – супероксиддисмутази (СОД) та каталази (КТ) спектрофотометрично.

Критеріями ефективності лікування вважали настання та виношування запланованої вагітності.

Статистичне оброблення матеріалу проводили з використанням пакета прикладних програм Microsoft Excel і Statistica 6.0 for Windows з дотриманням рекомендацій для медичних і біологічних досліджень.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження стану системи ПОЛ-АОЗ в обстежених жінок засвідчило наявність вираженого дисбалансу, який проявлявся зниженням активності ланки АОЗ та інтенсифікацією процесів ПОЛ (активація вільнорадикальних реакцій з проявами оксидативного стресу), що вимагало відповідної корекції – стимуляції природних антиоксидантних систем та застосування екзогенних антиоксидантів.

Було встановлено підвищення активності процесів ліпопероксидації та водночас пригнічення активності ферментів системи АОЗ. Концентрація кінцевого продукту ПОЛ-МДА становила у середньому $5,62 \pm 0,13$ мкмоль/л при $3,14 \pm 0,11$ мкмоль/л у жінок контрольної групи ($p < 0,05$). При цьому разом з активацією процесів ПОЛ спостерігалися різноспрямовані зсуви з боку активності ферментів системи АОЗ. Так, в 11 (16,9%) обстежених жінок відзначено підвищення активності каталази; у межах норми фермент виявляли у 9 (13,9 %) випадках, тоді як зниження – у 45 (69,2%) хворих. У цілому середній показник активності каталази до початку лікування становив $227,6 \pm 15,0$ МО/мгНб при $343,6 \pm 9,0$ МО/мгНб у жінок контрольної групи.

У першому менструальному циклі у першу фазу – застосування протягом 9 дів ректальних супозиторіїв (один супозиторій містить 15 000 МО стрептокінази та 1250 МО стрептодорнази) у рекомендованому дозуванні (по 1 свічці 3 рази на добу протягом 3 дів з наступним введенням по 1 свічці 2 рази на добу 3 доби і по 1 свічці 1 раз на добу 3 доби – загальна тривалість 9 дів) з паралельним вживанням Єнат 400 мг 1 раз на добу. Стрептокіназа і стрептодорназа мають тромболітичний і фібринолітичний ефекти, сприяють ліквідації сладж-синдрому, поліпшують мікроциркуляцію та зменшують набряк у вогнищі ураження за рахунок зростання концентрації макрофагів. На наступних етапах лікування протягом 4 менструальних циклів використовували відповідно до фаз менструального циклу препарати мікронізованого прогестерону, вітаміну D з продовженням зазначеної терапії до настання вагітності і під час I триместра гестації.

Синтетичні добавки містять dl-альфа-токоферил (DL), а 1 капсула Єнат 400 (Мега Лайфсаєнсіз ЛТД) (препарат натурального вітаміну E) містить 400 МО D-альфа-токоферилу ацетату.

Пацієнтки групи порівняння отримували антибактеріальну та розсмоктувальну терапію згідно з чинними клініч-

ними протоколами МОЗ України, які стосуються ведення хворих із запальними захворюваннями органів малого таза, безплідністю та невиношуванням вагітності.

Після завершення лікування у 35 (87,5%) пацієнток основної групи було відзначено нормалізацію активності процесів ліпопероксидації та активності ферментів системи АОЗ за відсутності позитивної динаміки стану системи ПОЛ-АОЗ у групі порівняння.

Спостереження за пацієнтками продовжували протягом 6 міс після завершення лікування. Серед 40 пацієнток основної групи частота настання вагітності протягом періоду спостереження становила 33 (82,5%) випадки. Загрозою невиношування був ускладнений перебіг 4 (12,1%) вагітностей, одна (3,0%) вагітність завершилась мимовільним викиднем до 12 тиж гестації, в одному випадку – пізнім мимовільним викиднем (3,0%), у двох (6,1%) випадках відбулись передчасні пологи у 28 та 34 тиж гестації. У терміні 37–40 тиж гестації пологами завершилися 30 (87,9%) вагітностей.

Серед пацієнток групи порівняння вагітність в аналізованій період діагностована у 17 (68,0%) жінок, однак загрозою переривання у I триместрі було ускладнено 6 (35,3%) вагітностей ($p < 0,001$ порівняно з основною групою), при цьому половина – з утворенням ретрохоріальної гематоми. До терміну 37–40 тиж гестації було доношено 11 (64,7%) вагітностей: завмерла вагітність – 3 (17,5%) випадки, один (5,9%) пізній викидень, двоє передчасних пологів (11,8%). Отже, рівень репродуктивних втрат у групі порівняння становив 23,5% при 6,1% в основній групі ($p < 0,001$).

Підсумовуючи отримані результати, слід констатувати, що для жінок з порушеннями репродуктивної функції притаманний виражений дисбаланс системи ПОЛ-АОЗ, який проявляється зниженням активності ланки АОЗ та інтенсифікацією процесів ПОЛ (активація вільнорадикальних реакцій з проявами оксидативного стресу). Це вимагає проведення відповідної корекції із застосуванням екзогенних природних антиоксидантів.

ВИСНОВКИ

1. Для жінок з порушеннями репродуктивної функції притаманний виражений дисбаланс системи ПОЛ-АОЗ.

2. Застосування у комплексі прегравідарної підготовки препарату натурального вітаміну E, що містить 400 МО D-альфа-токоферилу ацетату (Єнат 400), дозволяє не тільки подолати оксидативний стрес, але й покращити репродуктивні наслідки у 3,85 разу.

Терапія репродуктивних порушень з позицій
преодолення оксидативного стресу
В.И. Пирогова, С.А. Шурпяк, А.А. Ошуркевич

При многих патологических состояниях уровень продукции свободных радикалов превышает нейтрализующую способность антиоксидантной защиты, что приводит к развитию оксидативного стресса. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) зависит от выраженности патологического процесса, а патофизиологическая значимость свободных радикалов связана прежде всего с их влиянием на структурное состояние и функции биологических мембран. Исходя из механизмов развития оксидативного стресса и его последствий, эффективная терапия должна быть направлена на ключевые звенья патогенеза.

Цель исследования: оценка эффективности применения натурального витамина E (Енат 400) у пациенток с воспалительными заболеваниями половых органов и репродуктивными потерями в анамнезе на этапе прегравидарной подготовки.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 65 женщин в возрасте от 22 до 35 лет с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (хронические воспалительные заболевания органов малого таза и невынашивание беременности). В основную

группу вошли 40 пациенток, ведение которых осуществляли на основе прегравидарного алгоритма с использованием в соответствии с фазами менструального цикла антиоксиданта Енат 400, препаратов микронизированного прогестерона, холекальциферола в дозе 4000 МЕ при уровне 25(ОН)D в сыворотке крови ниже 30 нг/мл; в группу сравнения – 25 женщин, получавших традиционную пре-концепционную терапию.

Результаты. Для женщин с нарушениями репродуктивной функции присущ выраженный дисбаланс системы ПОЛ-АОЗ, который проявляется снижением активности звена АОЗ и интенсификацией процессов ПОЛ (активация свободнорадикальных реакций с проявлениями оксидативного стресса).

Заключение. Применение в комплексе прегравидарной подготовки препарата натурального витамина E, содержащего 400 МЕ D-альфа-токоферилу ацетата (Енат 400), позволяет не только преодолеть оксидативный стресс, но и улучшить репродуктивные результаты в 3,85 раза.

Ключевые слова: оксидативный стресс, воспалительные заболевания органов малого таза, невынашивание беременности, антиоксиданты, витамин E, Енат 400.

Therapy of reproductive disorders from the point of oxidative stress overcoming

V.I. Pyrohova, S.A. Shurpyak, A.A. Oshurkevich

In many pathological conditions, the level of production of oxygen radicals exceeds the neutralizing ability of antioxidant protection, which leads to the development of oxidative stress. The intensity of lipid peroxidation processes depends on the severity of the pathological process, and the pathophysiological significance of free radicals is primarily associated with their effect on the structural state and function of biological membranes. Based on the mechanisms of development of oxidative stress and its consequences, effective therapy should be focused on key pathogenesis.

The purpose of the study is to evaluate the effectiveness of the use of natural vitamin E (Enat 400) in patients with inflammatory diseases of the genital organs and reproductive losses in history at the stage of preconception care.

Materials and methods. Under the supervision there were 65 women aged from 22 to 35 years with a burdened obstetric and gynecological history (PID and miscarriage). The main group consisted of 40 patients who were administered on the basis of the preconception algorithm using the Enat 400 antioxidant in accordance with the phases of the MC, micronized progesterone preparations, and 4,000 IU colexicaliferol in the serum blood serum level below 30 ng/ml; comparison group – 25 women who received traditional preconception therapy.

Results. For women with impaired reproductive function, there is a pronounced imbalance of the LP-AOS, which is manifested by a decrease in the activity of the antioxidant defense link and the intensification of lipid peroxidation processes (activation of free-radical reactions with manifestations of oxidative stress).

Conclusion. The use of natural vitamin E containing 400 IU D-alpha-tocopheryl acetate (Enat 400) in the preconception complex allows not only to overcome oxidative stress, but also to improve reproductive results by 3.85 times.

Key words: oxidative stress, pelvic inflammatory diseases, miscarriage, antioxidants, vitamin E, Enat 400.

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79000, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: vira.pyrohova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Шурпак Сергей Александрович – Кафедра семейной медицины ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79000, г. Львов, ул. Пекарская, 69

ORCID: 0000-0002-5445-6375

Ошуркевич Оксана Орестовна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79000, г. Львов, ул. Пекарская, 69

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доброхотова Ю.Э., Иванова Т.А., Гуляева Н.В. и др. Окислительный стресс в плаценте при физиологической и патологически протекающей беременности. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2008; 6: 33–6.
2. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. – М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. – 343 с.
3. Курашвили В.А., Майлэм Л. Новые возможности предотвращения оксидативного стресса. Журнал натуральной медицины. 2001; 1: 7–14.
4. Луцкак В.И. Окислительный стресс и механизмы защиты от него. Биохимия. 2001; 66 (5): 592–609.
5. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. [и др.]. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. – Новосибирск: АРТА, – 2008. – 284 с.
6. Ребров В.Г. Витамины и микроэлементы. М.: АЛЕВ-В, 2003. 670 с.
7. Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма. Патологич. физиол. эксперим. терапия. 2007; 3: 2–18.
8. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Потеря беременности. Медицинское информационное агентство. – Москва, 2007. – 224 с.
9. Сыркашева А.Г., Коротченко О.Е. Окислительный стресс. Антиоксидантная терапия при прегравидарной подготовке и/или при беременности. Медицинский совет. 2017; 13: 150–156.
10. Шалина Р.И., Канзапетов М.Р. Антиоксиданты и их роль в акушерской практике. Гинекология. 2013; 15 (5): 3–7.
11. Burton G.J., Jauniaux E. Oxidative stress. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2010; doi:10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016
12. Mistry HD, Williams PJ. The importance of antioxidant micronutrients in pregnancy. Review article. Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2011. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/841749>
13. Ruder EH, Hartman TJ, Blumberg J, Goldman BM. Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. Hum Reprod Update. 2008; 14(4): 345–57.
14. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA [et al.]. Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease. Obstet Gynecol. 2002; 100:456-463.

Статья поступила в редакцию 21.12.2018