

Оценка про- и антиоксидантного статуса у женщин с ВИЧ и коинфекцией

Л.И. КОЛЕСНИКОВА, С.И. КОЛЕСНИКОВ, М.А. ДАРЕНСКАЯ, Л.А. ГРЕБЕНКИНА, Е.В. ТИМОФЕЕВА, О.Я. ЛЕШЕНКО, О.А. ВАНТЕЕВА, М.А. РАШИДОВА

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

Резюме

Цель исследования. Выявить особенности изменений параметров липопероксидации — антиоксидантной защиты и состояния репродуктивной системы у женщин фертильного возраста с моноинфекцией (ВИЧ) и коинфекцией (ВИЧ и гепатиты В и/или С).

Материалы и методы. Обследована 81 женщина репродуктивного возраста, сформированы 3 группы: 1-я — 28 практически здоровых женщин (контроль), 2-я — 26 пациенток с моноинфекцией ВИЧ и 3-я — 27 пациенток с коинфекцией ВИЧ (ВИЧ + гепатиты В и/или С), ранее не получавших антиретровирусную терапию.

Результаты. В группе с ВИЧ-коинфекцией по сравнению с контрольными значениями и показателями пациенток с ВИЧ-моноинфекцией зарегистрированы повышенные значения первичных — диеновых конъюгат и вторичных — кетодиенов и сопряженных триенов продуктов липопероксидации, на фоне сниженной активности супероксиддисмутазы и выраженной недостаточности α -токоферола. Наличие коинфекции при ВИЧ у женщин репродуктивного возраста сопровождается высокой частотой встречаемости недостаточности лютеиновой фазы.

Заключение. Наличие коинфекции при ВИЧ характеризуется более выраженным окислительным стрессом, недостаточностью антиоксидантных факторов и высокой частотой развития недостаточности лютеиновой фазы у пациенток.

Ключевые слова: ВИЧ, коинфекция, гепатит, репродуктивная система, окислительный стресс, антиоксиданты.

Evaluation of the pro- and antioxidant status of women with HIV or coinfection

L.I. KOLESNIKOVA, S.I. KOLESNIKOV, M.A. DARENSKAYA, L.A. GREBENKINA, E.V. TIMOFEEVA, O.Ya. LESHCHENKO, O.A. VANTEEVA, M.A. RASHIDOVA

Research Centre for Problems of Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia

Aim. To reveal the specific features of changes in the parameters of lipid peroxidation – antioxidant defense and the status of the reproductive system in women of fertile age with mono-infection (HIV) or coinfection (HIV and hepatitis B and/or C).

Subjects and methods. 81 reproductive-aged women were examined and divided into 3 groups: 1) 28 apparently healthy women (controls); 2) 26 patients with HIV mono-infection; and 3) 27 patients with HIV coinfection (HIV + hepatitis B and/or C) who had not previously received antiretroviral therapy.

Results. The HIV coinfection group showed the higher values of primary (conjugated dienes) and secondary (ketodienes and conjugated trienes) lipid peroxidation products in the presence of lower superoxide dismutase activity and obvious α -tocopherol deficiency than the control and HIV mono-infection groups. HIV coinfection in reproductive-aged women was accompanied by the high frequency of luteal phase deficiency.

Conclusion. HIV coinfection is characterized by a more pronounced oxidative stress, antioxidant factor deficiency, and the high frequency of luteal phase deficiency in the patients.

Keywords: HIV, coinfection, hepatitis, reproductive system, oxidative stress, antioxidants.

АОА — антиокислительная активность
АОЗ — антиоксидантная защита
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
дв. св. — двойные связи
ДК — диеновые конъюгаты
ИФА — иммуноферментный анализ
КД — кетодиены

СОД — супероксиддисмутазы
СТ — сопряженных триенов
ТБК — тиобарбитуровая кислота
ТБК-АП — ТБК-активные продукты
HBV — вирус гепатита В
HCV — вирус гепатита С

Увеличение числа женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), — характерная черта распространяющейся эпидемии ВИЧ-инфекции в мире, при этом около 60% находятся в возрасте 20–30 лет [1]. Иркутская область является одним из лидирующих регионов, где на 1 января 2014 г. насчитывалось более 40 тыс. инфицированных ВИЧ. По данным Иркутского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, в общей структуре заболеваемости постоянно растет доля женщин, из них 91%

женщины детородного возраста, среди которых преобладает половой путь передачи инфекции (70,2%).

В последнее десятилетие отмечается увеличение числа пациенток с коинфекцией — ВИЧ + гепатит В и С. Вопрос о влиянии гепатитов на течение ВИЧ-инфекции изучен недостаточно, хотя имеется мнение, что гепатит приводит к быстрому прогрессированию ВИЧ-инфекции и развитию СПИДа [2]. Доказана возможность внеклеточной репликации вируса, в частности в иммунокомпетентных клетках, которые могут становиться резервуаром ин-

фекции, источником повторного инфицирования гепатитов и причиной стойкой иммунной недостаточности [3]. Крайне мало информации о сочетанном влиянии гемоконтактных вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции на репродуктивное здоровье женщин [4]. Имеются лишь отдельные работы, посвященные течению и исходам беременности на фоне данных инфекций [5, 6].

Известно, что основой невосприимчивости к возбудителям инфекции являются реакции неспецифической резистентности организма [7–9]. Ряд исследований свидетельствуют о превалирующей роли параметров окислительного стресса в патогенезе ВИЧ-инфекции, причем прием антиоксидантов оказывает ингибирующее влияние на ее прогрессирование [10]. Большой интерес представляют исследования по изучению развития окислительного стресса и активности антиоксидантной защиты (АОЗ) у больных с ВИЧ-инфекцией и коинфекцией [11, 12]. Особенно это актуально для женщин фертильного возраста с ВИЧ, так как многие планируют рождение детей.

Цель работы: выявить особенности изменений параметров липопероксидации — антиоксидантной защиты и состояния репродуктивной системы у женщин фертильного возраста с моноинфекцией (ВИЧ) и коинфекцией (ВИЧ и гепатиты В и/или С).

Материалы и методы

Обследованы 53 женщины репродуктивного возраста с ВИЧ-инфекцией, которых разделили на 2 группы: 1-группа — 26 пациенток с моноинфекцией (средний возраст $30,58 \pm 5,35$ года) и 2-группа — 27 пациенток с коинфекцией — ВИЧ + гепатиты В и/или С (средний возраст $31,67 \pm 3,51$ года). Группу пациенток с ВИЧ коинфекцией составляли 6 (22,2%) женщин с ВИЧ и хроническим гепатитом В, 10 (37,1%) с ВИЧ и хроническим гепатитом С, 11 (40,7%), ВИЧ и хроническими гепатитами В и С ($p > 0,05$). В качестве контроля использовались данные 28 практически здоровых женщин (средний возраст $31,33 \pm 3,46$ года) с отрицательными результатами анализов для выявления ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов, в отсутствие острых или обострения хронических заболеваний на момент обследования. Пациенток с ВИЧ наблюдали амбулаторно в Иркутской областной инфекционной клинической больнице (главный врач — к.м.н. В.А. Хабудаев) и Иркутском областном центре СПИД (главный врач — к.м.н. Ю.К. Плотникова). Диагноз ВИЧ-инфекции установлен на основании эпидемиологических, клинических данных и подтвержден обнаружением специфических антител к белкам ВИЧ 1-го типа методом иммуноферментного анализа (ИФА) и иммунного блоттинга. Содержание в сыворотке крови лимфоцитов CD4⁺ определяли с помощью метода проточной цитофлуориметрии на оборудовании «FACSCount» с использованием моноклональных антител фирмы «Beckton Dickinson» (США), вирусная нагрузка (РНК ВИЧ, ДНК вируса гепатита В — HBV, РНК вируса гепатита С — HCV) определялась с помощью метода полимеразной цеп-

ной реакции. Диагноз гепатита устанавливали на основании эпидемиологического анамнеза, клинических данных (наличие симптомов комплекса хронического гепатита, увеличение и уплотнение печени), результатов биохимико-серологических исследований (пигментные, ферментные, белковые тесты) и при выявлении маркеров HCV, HBV методом ИФА. Обследуемые клинические группы статистически значимо не различались по уровню вирусной нагрузки ($2,5 \pm 0,31$ и $5,85 \pm 1,53 \log_{10}$ копий/мл соответственно; $p > 0,05$) и количеству лимфоцитов CD4⁺ (обе группы до 200 клеток/мл соответственно; $p > 0,05$). Клинические группы сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, употреблению алкоголя, табакокурению, употреблению наркотических средств, ранее не получали антиретровирусную терапию. При обследовании пациенток проведен анализ гормонального статуса с помощью радиоиммунологического и иммуноферментного методов с использованием приборов «Иммунотест» (Россия) Elx808 Ultra Microplate Reader Bio-Tek Instruments, inc (США). Использовали инструментальные методы исследования: кольпоскопия, ультразвуковое исследование органов малого таза, щитовидной железы, молочных желез на приборе Aloka-650.

Материалом служили сыворотка крови и гемолизат. Интенсивность окислительного стресса оценивали по содержанию его субстратов с сопряженными двойными связями (дв. св.), а также продуктов — диеновых конъюгатов (ДК) и кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ) по методу И.А. Волчегорского (1989). Содержание ТБК*-активных продуктов (ТБК-АП) определяли флуориметрически по методу В.Б. Гаврилова и соавт. (1987). О состоянии системы АОЗ судили по общей антиокислительной активности (АОА) крови (метод Г.И. Клебанова и соавт., 1988), а также по содержанию ее компонентов: α -токоферола и ретинола по методу Р.Ч. Черняускене и соавт. (1984), активности фермента супероксиддисмутазы (СОД) методом Н.Р. Misra, I. Fridovich (1972). Регистрацию оптических плотностей и флуоресценцию проводили с помощью спектрофлуорометра SHIMADZU-1501 (Япония), состоящего из двух блоков: спектрофотометра UV-1650PC и спектрофлуориметра RF-1501.

Все пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В работе с больными соблюдали этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, ред. Сеул, 2008).

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета статистических и прикладных программ Statistica 6.1 («Stat-Soft Inc», США). Для определения близости к нормальному закону распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерий согласия Колмогорова—Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро—Уилка. Для анализа статистически значимых различий в случае нормального распределения использовали параметрический критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, — непараметрический критерий Манна—Уитни. Для сравнения непараметрических показателей использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Результаты представлены в виде среднегрупповых значений показателей и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, σ — стандартное отклонение). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Данные, свидетельствующие об изменениях содержания компонентов про- и антиоксидантного статуса, представлены в **таблице**. Средние уровни первичных продуктов ПОЛ — ДК — статистически значимо увеличивались в группе с коинфекцией как по сравнению с контролем (в

*Тиобарбитуровая кислота.

Контактная информация:

Даренская Марина Александровна — д.б.н., в.н.с. лаб. патофизиологии; 664003 Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: +7(395)220-7367, факс +7(395)220-7636; e-mail: mops_my@front.ru

Сведения об авторах:

Колесникова Любовь Ильинична — д.м.н., проф., науч. рук., чл.-корр. РАН

Колесников Сергей Иванович — г.н.с., акад. РАН

Гребенкина Людмила Анатольевна — д.б.н., г.н.с. лаб. патофизиологии

Тимофеева Елена Валентиновна — аспирант

Лещенко Ольга Ярославна — д.м.н., зав. лаб. социально-значимых инфекций

Вантеева Ольга Андреевна — к.б.н., м.н.с. лаб. патофизиологии

Рашидова Мария Александровна — и.о. м.н.с. лаб. физиологии и патологии эндокринной системы

Содержание компонентов про- и антиоксидантного статуса у пациенток с ВИЧ-моно- и ВИЧ-коинфекцией

Показатель	Контроль (n=28) (1)	ВИЧ-моноинфекция (n=26) (2)	ВИЧ-коинфекция (n=27) (3)	P
Дв.св., усл. ед.	2,05±0,7	1,98±1,52	2,24±1,18	
ДК, мкмоль/л	1,21±0,59	1,36±0,9	1,9±0,81	p_{1-3}
КД и СТ, усл. ед.	0,37±0,27	0,8±0,48	0,9±0,42	p_{2-3} p_{1-2} p_{1-3}
ТБК-АП, мкмоль/л	1,03±0,52	0,91±0,55	1,06±0,72	
АОА, усл. ед.	15,03±5,86	11,74±4,71	12,52±5,85	p_{1-2}
СОД, усл. ед.	1,79±0,19	1,8±0,15	1,65±0,19	p_{1-3} p_{2-3}
α-Токоферол, мкмоль/л	9,35±2,64	9,63±2,86	7,68±2,65	p_{1-3} p_{2-3}
Ретинол, мкмоль/л	0,52±0,13	0,56±0,19	0,67±0,32	p_{1-3}

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$. p_{1-2} — статистически значимые различия между показателями контрольной группы и пациенток с ВИЧ-моноинфекцией; p_{1-3} — статистически значимые различия между показателями контрольной группы и пациенток с ВИЧ-коинфекцией; p_{2-3} — статистически значимые различия между показателями пациенток с ВИЧ-моноинфекцией и ВИЧ-коинфекцией.

1,57 раза; $p=0,001$), так и по отношению к данным группы с моноинфекцией (в 1,4 раза; $p=0,027$). Уровень вторичных продуктов — КД и СТ — возрастал у пациенток обеих клинических групп по сравнению с контролем в 2,16 раза ($p=0,0002$) и 2,43 раза ($p<0,0001$) соответственно. При этом показатели изолированных дв.св. и конечных ТБК-АП статистически значимо не менялись.

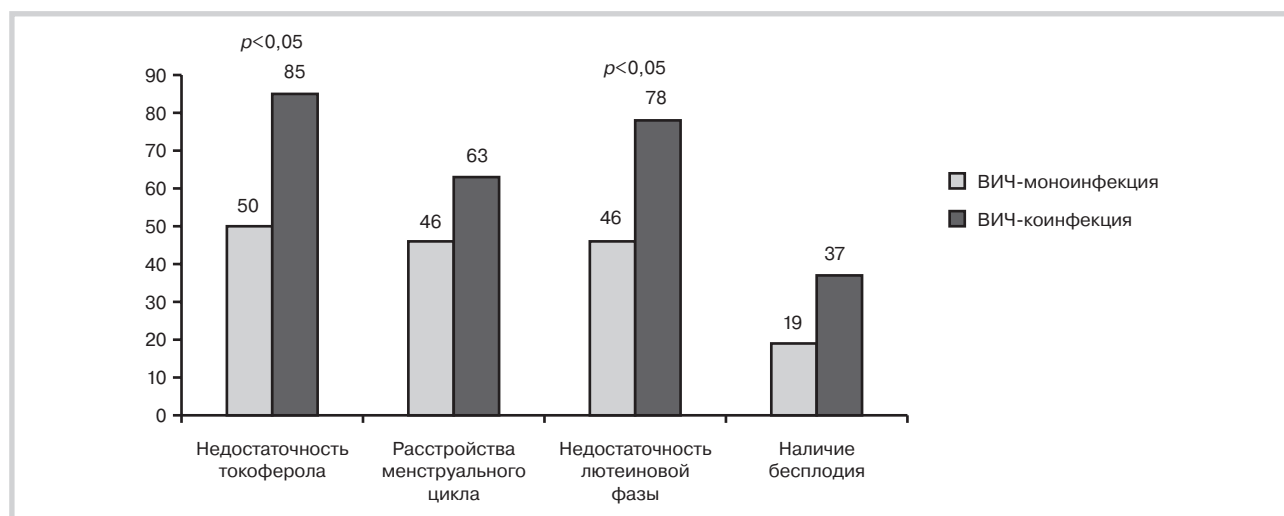
Анализ антиоксидантного статуса показал статистически значимые различия по общей АОА в сторону снижения его значений в группе с моноинфекцией в 1,28 раза ($p=0,0273$). Незначительное снижение активности основного антиоксидантного фермента — СОД ($p=0,0077$ при сравнении с контролем и $p=0,0035$ при сравнении с группой с моноинфекцией), а также уровня α-токоферола в 1,22 раза ($p=0,0235$ при сравнении с контролем) и в 1,25 раза ($p=0,0130$ при сравнении с моноинфекцией) обнаруживалось в группе с коинфекцией. При этом отмечали повышенное содержание ретинола в данной группе (в 1,29 раза выше, чем в контроле; $p=0,0322$).

В группах с моно- и коинфекцией нами проведена оценка частоты развития нарушений репродуктивной си-

стемы (см. рисунок). Обнаружено статистически значимое увеличение числа пациенток с недостаточностью лютеиновой фазы в группе с коинфекцией по сравнению с таковой у женщин с моноинфекцией (46 и 78%, соответственно; $p=0,0354$). В отношении частоты расстройств менструального цикла и наличия бесплодия статистически значимых различий в группах не выявлено. В группе с коинфекцией у большинства пациенток зарегистрирована недостаточность важнейшего антиоксидантного фактора — α-токоферола (в 85%; $p=0,0153$).

Обсуждение

Анализ полученных результатов свидетельствует о дисбалансе в системе ПОЛ—антиоксиданты у пациенток обеих клинических групп, что подтверждается увеличением токсичных метаболитов липопероксидации и снижением активности факторов АОЗ. При этом наибольшая степень накопления продуктов ПОЛ отмечалась в группе с коинфекцией в виде статистически значимого увеличения содержания первичных (ДК) и вторичных (КД и СТ)



Частота нарушений (вертикаль) репродуктивной системы и недостаточности α-токоферола у пациенток с ВИЧ-моно- и коинфекцией (в %).

продуктов липопероксидации. Выявлено, что оба вируса, находясь одновременно в организме человека, оказывают на него более выраженное воздействие и в дальнейшем могут провоцировать развитие фиброза печени [13]. Аналогичные данные получены в других исследованиях по коинфекции ВИЧ и гепатитов [14]. Известно, что в зависимости от силы и длительности патологического процесса окислительный стресс может вызывать как гибель клеток, так и включение адаптивных защитных механизмов, которые приводят к росту клеточного редокс-статуса и появлению нового соотношения активные формы кислорода/антиоксиданты [15]. Установлено, что у пациенток с коинфекцией по сравнению как с контролем, так с ВИЧ-моноинфекцией отмечалось статистически значимое уменьшение уровня основного фермента — СОД и неферментативного компонента — α -токоферола. При вирусном поражении печени происходит активация фагоцитарных клеток и соответственно усиление цитотоксического действия свободных радикалов на мембраны клетки, что может лежать в основе дефицита АОЗ при гепатитах [16]. Сходные результаты получены в ряде подобных исследований [17, 18].

При оценке репродуктивной системы у пациенток двух групп мы не обнаружили статистически значимых различий по частоте нарушений менструального цикла и бесплодия, хотя незначительная тенденция к их росту и у пациенток с коинфекцией наблюдалась. Ранее проведены исследования, согласно которым у ВИЧ-инфицированных женщин развиваются нарушения менструального цикла, овуляции, снижение овариального резерва [19, 20]. При этом у пациенток с низким уровнем лимфоцитов CD4⁺ и высокой вирусной нагрузкой отмечалось развитие поли-

менореи [21]. В нашем исследовании мы выявили повышенную частоту развития и недостаточность лютеиновой фазы (78% случаев) у пациенток с коинфекцией. Данный синдром относят к причинам репродуктивных расстройств, связанных с нарушением функции яичников. Имеются исследования, свидетельствующие о взаимосвязи антиоксидантной недостаточности и репродуктивной системы женщины вследствие причастности антиоксидантов к работе всех звеньев регуляции гонадотропной функции гипофиза [10]. Мы можем предположить, что нарушения менструального цикла у пациенток с коинфекцией могут быть связаны в 85% случаев с выраженной недостаточностью α -токоферола. Выяснено, что активность СОД — фермента, играющего центральную роль в АОЗ, также тесно связана со стероидогенезом в яичниках человека [22].

Заключение

Наличие коинфекции при ВИЧ характеризуется более выраженным окислительным стрессом и недостаточностью антиоксидантных факторов, чем у пациенток с ВИЧ-моноинфекцией. Данные изменения могут способствовать развитию нарушений репродуктивной системы, в частности недостаточности лютеиновой фазы. Вероятно, у женщин с ВИЧ и коинфекцией (гепатиты В и/или С) в комплексную патогенетическую терапию необходимо включать препараты антиоксидантного действия, что будет способствовать сохранению способности к деторождению.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Соколова Е.В., Покровский В.В., Ладная Н.Н. Ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2013;11:10-15.
- Potter M, Klein MB. Co-infections and co-therapies: treatment of HIV in the presence of hepatitis C and hepatitis B. *HIV Therapy*. 2009;3(2):189-207. doi:10.2217/17584310.3.2.189
- Piroth L, Duong M, Quantin C, Abrahamowicz M, Michardiere R, Aho L-S, Grappin M, Buisson M, Waldner A, Portier H, Chavanet P. Does hepatitis C virus co-infection accelerate clinical and immunological evolution of HIV-infected patients? *AIDS*. 1998;12(4):381-388. doi:10.1097/00002030-199804000-00006
- Baecher-Lind LE, Miller WC, Wilcox AJ. Infectious disease and reproductive health: a review. *Obstet Gynecol Survey*. 2010;65(1):53-65. doi:10.1097/ogx.0b013e3181c9e7a1
- Штейман А.А., Охупкин М.Б., Ершова Ю.В. Прогнозирование риска преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(2):182-186. doi:10.17750/kmj2015-182
- Landes M, Newell ML, Barlow P. Hepatitis B or hepatitis C coinfection in HIV-infected pregnant women in Europe. *HIV Med*. 2008;9:526-534. doi:10.1111/j.1468-1293.2008.00599.x
- Schieber M, Chandel NS. ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. *Cur Biol*. 2014;24(10):R453-R462. doi:10.1016/j.cub.2014.03.034
- Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Кислород-транспортная функция крови у беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012;67(6):66. doi:10.15690/vramn.v67i6.286
- Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Первушина О.А. Гены ферментов антиоксидантной системы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;68(12):83. doi:10.15690/vramn.v68i12.865
- Kashou AH, Agarwal A. Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of HIV/AIDS. *The Open Reprod Sci J*. 2011;3:154-161. doi:10.2174/1874255601103010154
- Baum M, Sales S, Jayaweera D, Lai S, Bradwin G, Rafie C, Page J, Campa A. Coinfection with hepatitis C virus, oxidative stress and antioxidant status in HIV-positive drug users in Miami. *HIV Med*. 2011;12(2):78-86. doi:10.1111/j.1468-1293.2010.00849.x
- Rajopadhye S, Marita A, Ansari M, Chowdhary A, Dandekar S. Assessment of oxidative stress parameters in HIV infection. *BMC Infect Dis*. 2014;14(3):E28. doi:10.1186/1471-2334-14-s3-e28

13. Lin W, Weinberg EM, Chung RT. Pathogenesis of Accelerated Fibrosis in HIV/HCV Co-infection. *J Infect Dis.* 2013;207(suppl.1):S13-S18.
doi:10.1093/infdis/jis926
14. Stehbens WE. Oxidative stress in viral hepatitis and AIDS. *Exper Mol Pathol.* 2004;77(2):121-132.
doi:10.1016/j.yexmp.2004.04.007
15. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Labygina AV, Suturina LV, Dolgikh MI, Shiphineeva TI, Darzhaev ZYu, Tsyrenov TB, Rinchindorzhieva MP. Activity of lipid peroxidation in infertile women from different populations. *Bull Exper Biol Med.* 2012;154(2):203-205.
doi:10.1007/s10517-012-1912-4
16. Paracha U, Fatima K, Alqahtani M, Chaudhary A, Abuzenadah A, Damanhoury G, Qadri I. Oxidative stress and hepatitis C virus. *Virology.* 2013;10(1):251.
doi:10.1186/1743-422x-10-251
17. Костюшов В.В., Бокал И.И., Петров С.А. Изучение активности ферментов антиоксидантной системы крови при ВИЧ-инфекции. *Биомедицинская химия.* 2010;56(5):596-601.
doi:10.18097/pbmc20105605596
18. Mehta S, Spiegelman D, Aboud S, Giovannucci EL, Msamanga GI, Hertzmark E, Mugusi FM, Hunter DJ, Fawzi WW. Lipid-soluble vitamins A, D, and E in HIV-infected pregnant women in Tanzania. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(8):808-817.
doi:10.1038/ejcn.2010.76
19. Harlow SD, Schuman P, Cohen M, Ohmit SE, Cu-Uvin S, Lin X, Anastos K, Burns D, Greenblatt R, Minkoff H, Munderspach L, Rompalo A, Warren D, Young MA, Klein RS. Effect of HIV Infection on Menstrual Cycle Length. *J Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 2000;24(1):68-75.
doi:10.1097/00042560-200005010-00012
20. Clark RA, Mulligan K, Stamenovic E, Chang B, Watts H, Andersen J, Squires K, Benson C. Frequency of Anovulation and Early Menopause among Women Enrolled in Selected Adult AIDS Clinical Trials Group Studies. *J Infect Dis.* 2001;184:1325-1327.
doi:10.1086/323999
21. Massad LS, Evans CT, Minkoff H, Watts DH, Greenblatt RM, Levine AM, Anastos K, Young M, Seifer DB, Golub E, Cohen M. Effects of HIV Infection and Its Treatment on Self-Reported Menstrual Abnormalities in Women. *J Women's Health.* 2006;15(5):591-598.
doi:10.1089/jwh.2006.15.591
22. Agarwal A, Gupta S, Sharma R. Oxidative stress and its implications in female infertility — a clinician's perspective. *Reprod Biomed Online.* 2005;11(5):641-650.
doi:10.1016/S1472-6483(10)61174-1

Поступила 03.12.2015