DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265470
УДК 618.177-084-08-039.71+614.2

Сучасні можливості та перспективи збереження здоров'я жінки

В.К. Кондратюк[1], К.О. Кондратюк[2], К.А. Гаспарян[3], Н.Є. Горбань[3], О.В. Трохимович[3], Г.А. Дзюба[1], Л.Д. Захурдаєва[1]

[1]Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
[2]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ
[3]ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Серед різноманіття впливу на жіночий організм ожиріння має вагоме значення у формуванні, становленні та функціонуванні репродуктивної системи, розвитку гінекологічних захворювань, де метаболічний синдром відіграє важливу патогенетичну роль (синдром полікістозних яєчників діагностують у 35–60 % жінок з ожирінням, у 6 разів частіше – порушення менструальної функції, у 2 рази частіше – первинне безпліддя). Вагомий вплив на організм мають компоненти метаболічного синдрому: інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, дисліпопротеїдемія, підвищений вміст факторів тромбоутворення.

У даній статті наведений огляд сучасної наукової літератури щодо ролі сиртуїнів у регуляторних клітинних процесах та метаболічних каскадах, особливий наголос зроблений на можливостях їхньої фармакологічної активації ресвератролом. Проаналізована роль ресвератролу як промотора сиртуїнової активності на різних рівнях порушення гомеостазу та проведено аналіз властивостей ресвератролу, його ефектів і впливу на жіночий організм за наявності метаболічної патології для призначення своєчасного лікування, уповільнення процесів репродуктивного старіння.

Дані літератури доводять важливість використання поліфенолів (ресвератрол) як ефективного та патогенетично зумовленого активатора сиртуїнів для регуляції окиснювального стресу, запалення, корекції дисбіозу та дисбалансу імунної системи у концепції лікування жінок із гінекологічними захворюваннями та метаболічними розладами. Саме ресвератрол має широкий спектр фармакологічних ефектів із доведеними антиліпогенними властивостями та безпечним гармонізуючим естрогеноподібним впливом на різні регуляторні рівні. Натуральний рослинний склад і тривала історія використання ресвератролу неодноразово виявляли його клінічні досягнення, у тому числі і під час лікування синдрому полікістозних яєчників.

Висока клінічна ефективність та профіль безпеки дозволяє рекомендувати включення ресвератролу у схеми лікування і профілактики рецидивів метаболічно зумовлених гінекологічних та соматичних захворювань у жінок різних вікових категорій.

Ключові слова: *ожиріння, метаболічний синдром, жіноче здоров'я, сиртуїни, ресвератрол, лікування.*

Modern opportunities and prospects for preserving woman's health

V.K. Kondratiuk, K.O. Kondratiuk, K.A. Gasparyan, N.Ye. Gorban, O.V. Trokhymovych, G.A. Dzuba, L.D. Zachurdaeva

Among the variety of factors that affect the female organism, obesity is of great importance in the formation, development and functioning of the reproductive system, the development of gynecological diseases in which metabolic syndrome plays an important pathogenetic role (polycystic ovary syndrome is diagnosed in 35-60% of obese women; menstrual dysfunction – in 6 times more often, primary infertility – 2 times more). The components of the metabolic syndrome have a significant effect on the body: insulin resistance, hyperinsulinemia, dyslipoproteinemia, elevated levels of thrombosis factors.

This article reviews the current scientific literature on the role of sirtuins in the regulatory cellular processes and metabolic cascades, with special emphasis on the possibilities of their pharmacological activation by resveratrol. The role of resveratrol as a promoter of sirtuin activity at different levels of homeostasis disturbance was analyzed, and the properties of resveratrol, its effects and impact on the female body in the presence of metabolic pathology were analyzed in order to prescribe timely treatment and slow down the reproductive aging process.

Literature data prove the importance of polyphenols (resveratrol) use as an effective and pathogenetically determined activator of sirtuins for the regulation of oxidative stress, inflammation, correction of dysbiosis and imbalance of the immune system in the concept of treatment of women with gynecological diseases and metabolic disorders. Resveratrol itself has a wide range of pharmacological effects with proven antilipogenic properties and a safe harmonizing estrogen-like effect on various regulatory levels. The natural plant composition and long history of use of resveratrol have repeatedly revealed its clinical achievements, including polycystic ovary syndrome treatment.

The high clinical effectiveness and safety profile allow to recommend the inclusion of resveratrol in treatment regimens and to prevent the relapses of metabolically determined gynecological and somatic diseases in women of various age periods.

Keywords: *obesity, metabolic syndrome, women's health, sirtuins, resveratrol, treatment.*

© The Author(s) 2022 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

Розвиток жіночого організму від народження до репродуктивного розквіту та згасання фертильної функції прийнято розділяти на окремі періоди, які характеризуються певними морфологічними та функціональними особливостями. У реаліях сьогодення, враховуючи багатофакторність патогенезу порушень жіночого здоров'я, саме ефективні стратегії та методи його збереження повинні бути мультитаргетними та патогенетично обґрунтованими задля корекції функціональних розладів як вищих регуляторних структур, так і кінцевих ефекторних клітинних відповідей [1–3].

Метаболічний синдром і його вплив на здоров'я жінки

Всесвітня організація охорони здоров'я визнає ожиріння та його ускладнення епідемією сучасності, що становить серйозну медико-соціальну проблему та економічний тягар суспільства [1, 2].

Серед різноманіття впливу на жіночий організм ожиріння має вагоме значення у формуванні, становленні та функціонуванні репродуктивної системи, розглядається з позицій ризику розвитку гінекологічних захворювань, порушень менструальної функції (нерегулярний менструальний цикл, гіпоменструальний синдром та вторинна аменорея найчастіше супроводжують ожиріння). Визначено, що при аліментарному ожирінні у 6 разів частіше діагностують порушення менструальної функції та майже у 2 рази частіше – первинне безпліддя. Існує пряма залежність між збільшенням маси тіла та вираженістю овуляторної дисфункції, що проявляється ановуляцією, недостатністю другої фази менструального циклу та зменшенням кількості вагітностей [3–5].

Установлено, що у жінок з ожирінням та ановуляцією виявляють більш високі концентрації естрону, естрадіолу та/або вільного естрадіолу, на відміну від жінок з аналогічною масою тіла та збереженою овуляцією, а також у жінок із нормальною масою тіла, у ранню фолікулярну фазу.

Тонічне підвищення рівня естрогенів, що утворюються у результаті периферійної конверсії андрогенів, за принципом «позитивного зворотного зв'язку» діє на гіпофіз, де підвищене вивільнення біологічно активного лютеїнізуючого гормону призводить до стимуляції продукування андрогенів у стромі яєчників. Андрогени, що утворюються у підвищених концентраціях, слугують додатковим попередником для подальшої ароматизації і перетворення в естрогени в адипоцитах – так замикається «хибне коло» [6, 7].

Сучасні науковці розглядають метаболічний синдром, а саме одну з його складових – синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), як пожиттєвий розлад, що «тягне» за собою довгострокові ризики для здоров'я. СПКЯ діагностують майже у половини жінок з ожирінням (у 35–60 %). Патогенетичним механізмом його розвитку визначено та доведено інсулінорезистентність, дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковалозної системи, ожиріння та хронічне запалення низької ефективності – low-gradient inflammation (рисунок) [8, 9].

Ризик розвитку супутніх ожирінню патологічних процесів значною мірою визначається особливостями відкладення жирової тканини в організмі. Так, найбільш несприятливим є абдомінальний тип ожиріння, що поєднується, як правило, з комплексом не тільки гормональних, а й метаболічних розладів функціонування жіночого організму [10, 11].

Саме абдомінальний характер розподілення жирової тканини корелює із високою частотою екстрагенітальних захворювань (захворювання щитоподібної залози, гепатобіліарної системи, цукровий діабет (ЦД), гіпертонічна хвороба), запальних захворювань органів малого таза та гіперпроліферативних процесів статевих органів, безплідності [12, 13].

Особливої значущості набуває проблема ожиріння у період пре- і менопаузи. Епідеміологічні дослідження чітко демонструють, що після настання менопаузи у 60 % жінок відбувається збільшення маси



Інсулінорезистентність, гіперандрогенія та хронічне запалення при СПКЯ: вплив на репродуктивну функцію (Leandro M. Velez, 2021)

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN
РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ
№5 (60)/2022
ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

тіла на 2,5–5 кг і більше, накопичення та перерозподілення жирової тканини в абдомінально-вісцеральній ділянці [14, 15].

Установлено, що у жінок з ожирінням підвищення рівня фолікулостимулювального гормону та зниження концентрації естрогенів настає у середньому на 4 роки раніше, тому вже у віці 40–44 років у них частіше діагностують вегетосудинні розлади порівняно з жінками, які мають нормальну масу тіла, а до 50–55 років ці відмінності нівелюються [16, 17].

Менопауза у жінок з метаболічними захворюваннями, зокрема ЦД, настає раніше, а час її виникнення чітко корелює з періодом, у якому діагностували метаболічне захворювання. Установлено, що інсулінорезистентність значно впливає на функцію яєчників, при цьому може мати важливе значення зміна активності таких факторів, як інсуліноподібний фактор росту-1 і лептин [18, 19].

Відомо, що після менопаузи естрогенний захист швидко зникає, а наявність некоригованих факторів ризику різко підвищує ймовірність серцево-судинних ускладнень у цей віковий період. Існування ілюзії жіночої захищеності, яка полягає в тому, що серцево-судинні захворювання розвиваються у жінок на десятиліття пізніше, ніж у чоловіків, може ввести в оману клініциста просто на підставі гендерної приналежності, що призведе до відстроченого надання допомоги таким пацієнткам [20, 21].

Слід пам'ятати, що зниження якості життя – не єдиний негативний результат ожиріння. Поширеними є компоненти метаболічного синдрому: абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, дисліпопротеїдемія та підвищений вміст факторів тромбоутворення у крові. Зазначені вище зміни взаємопов'язані і в період менопаузи, багато з них також є синергічними факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань та їхніх ускладнень, що спонукало дослідників ввести термін «менопаузальний метаболічний синдром» [22, 23].

Доведено, що важливими патогенетичними чинниками серед різноманіття у розвитку метаболічних порушень є оксидантний (окиснювальний) стрес та функція кишкової мікробіоти.

Кишкова мікробіота – це «другий геном» у людському організмі, він досить чутливий до метаболічних розладів, за яких відзначають зростання частоти інфекційної патології різних біотопів організму, зокрема урогенітального тракту. Дисбаланс кишкової мікробіоти може бути тригером ожиріння, інсулінорезистентності, порушення вуглеводного обміну тощо. Сучасні наукові дані пов'язують патогенез наведених метаболічних порушень з хронічним запаленням низької ефективності та оксидантним стресом – порушенням балансу між активними формами кисню та активністю захисних механізмів антиоксидантних систем [26–30].

Зважаючи на актуальність проблеми сьогодення – метаболічні порушення, головним завданням лікаря є максимально раннє виявлення жінок з груп ризику для призначення своєчасного лікування та профілактики ускладнень метаболічних порушень, уповільнення процесів репродуктивного старіння.

Сиртуїни – нові важливі гравці у жіночому гінекологічному здоров'ї

Сиртуїни (англ. sirtuins або Silent Information Regulator) – ***клас ферментів,*** виявлених у всіх живих організмах, від бактерій до людини. Сиртуїни експресуються у багатьох тканинах: у печінці, скелетних м'язах, жировій тканині, підшлунковій залозі, головному мозку, органах репродуктивної системи тощо [31, 32].

Сиртуїни відіграють значну роль в дизрегуляторних клітинних процесах та метаболічних шляхах багатьох захворювань репродуктивної системи: СПКЯ, ендометріозу, гіперпроліферативних та неопластичних процесах ендометрія, яєчників й грудних залоз [32–34].

Утрата сиртуїнової активності є доведеним етіопатогенетичним фактором широкого спектра серцево-судинних та метаболічних захворювань, включаючи атеросклероз, ендотеліальну дисфункцію, гострі серцеві синдроми, кардіоміопатію, гіпертрофію та серцеву недостатність, аритмію, гіпертонію та дисліпідемію [35, 36].

Доведено роль сиртуїнів у регуляції окисного стресу та запалення, корекції дисбіозу, дисбалансу імунної системи. Сиртуїни регулюють важливі фізіологічні процеси, у тому числі клітинний метаболізм та старіння, головним чином шляхом захисту клітини і тканини від пошкодження вільними радикалами (окисного пошкодження) [35–38].

Сиртуїни беруть участь в процесах регуляції та передачі гормональних сигналів через безліч молекулярних механізмів: модифікують рецептори стероїдних гормонів за допомогою фосфорилування, діють як корегуляторні фактори транскрипції, гістони у промоторах генів. Поряд з цим, сиртуїни беруть участь у контролі функцій яєчників на різних регуляторних рівнях: проліферація, апоптоз, секреторна активність клітин яєчників, їхня відповідь на вищі гормональні регулятори, фолікуло- і оогенез яєчників тощо.

Дослідження властивостей сиртуїнів, відкриття їхніх нових функції та залежності є значущим, особливо коли йдеться про жіноче репродуктивне здоров'я. Активність цих важливих ферментів можна підвищити за допомогою фармацевтичних препаратів, відомих як активатори сиртуїнів [39, 40].

Ефекти ресвератролу крізь призму жіночого здоров'я

Ресвератрол – природний фітоалексин (стильбен, поліфенол), що у природних умовах продукується певними рослинами та існує в двох ізомерних формах: транс- і цисресвератрол (з перетворенням трансізомеру у цис-форму при ультрафіолетовому опроміненні); при цьому транс-ресвератрол є основною біологічно активною формою [41, 42].

Ресвератрол був відкритий у 1939 році в Японії, міститься у шкірці червоного винограду та червоному/рожевому вині, у червоній оболонці арахісу, арахісовій олії, фісташках, горіхах, какао-бобах, у ягодах, що містять рослинні пігменти та комплекс антиоксидантів (шовковиця, чорниця, лохина, журавлина, суниця та ін.), у листі та квітках орхідеї, евкаліпта. У 1963 році

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

ресвератрол був отриманий з коріння горця гребінчастого (Polygonum cuspidatum) – ця рослина широко застосовується у традиційній японській та китайській медицині, є найбагатшим джерелом ресвератролу (вміст у корінні сягає 2,8 мг/г сухої маси) [42].

Доведено, що саме поліфеноли (ресвератрол) є ефективними активаторами сиртуїнів, тобто альтернативними варіантами покращення репродуктивного та соматичного здоров'я, профілактики та лікування багатьох захворювань [43, 44].

Ресвератрол має широкий спектр фармакологічних ефектів. Крізь призму жіночого здоров'я, у контексті медикаментозної корекції ожиріння та його ускладнень ресвератрол є потенційно важливим нутрієнтом з доведеною ефективністю. Препарат має доведені антиліпогенні властивості, діє на преадипоцити (індукція апоптозу, пригнічення їхньої проліферації та диференціювання, активація бурої жирової тканини) [44, 45].

Ресвератрол чинить естрогеноподібну дію – через його структурну схожість з діетилстильбестролом. Завдяки цьому ресвератрол може зв'язуватися з рецептором естрогену, активуючи транскрипцію естрогензалежних генів. Доведено, що у високих концентраціях ресвератрол є агоністом естрадіолу та ефективно знижує рівень холестерину сироватки крові. Фітоестрогенна активність ресвератролу зумовлює його позитивний ефект при остеопорозі, пов'язаному з менопаузою. Цей поліфенол одночасно зменшує кількість адипоцитів та збільшує кількість остеобластів у кістковій тканині, стимулюючи остеогенез [46,47].

Сучасна багатофакторна теорія СПКЯ потребує розроблення нових підходів до лікування даного патологічного процесу. Прицільно увага як науковців, так і практиків прикута до вивчення клінічної ефективності поліфенолів (ресвератролу) у лікуванні СПКЯ, за наявності якого застосування ресвератролу є ефективним та перспективним. В експерименті на тваринах доведено позитивний його вплив на гістоморфологічні особливості яєчників, рівні гонадотропінів та статевих гормонів, глікемічний профіль, запалення та показники окиснювального стресу. Окрім того, за результатами клінічних досліджень, ресвератрол покращував якість ооцитів, раннє виживання ембріонів [48].

За результатами застосування ресвератролу у молодих жінок з СПКЯ протягом трьох місяців (подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження) встановлено зниження рівнів загального тестостерону (на 23%), дегідроепіандростерону (на 22%), а також рівня інсуліну натще (на 32%) порівняно з показниками жінок з СПКЯ, у яких його не застосовували [49].

Результати дослідження потенційного синергічного терапевтичного впливу комбінованої терапії ресвератролом та метформіном на овариальний резерв і структуру яєчників при СПКЯ свідчать про те, що така комбінована терапія індукує антиоксидантну та протизапальну системи, покращує гормональний профіль і структуру фолікулярного апарату яєчників [50].

Відповідно до багатообіцяючих результатів досліджень, ресвератрол є ефективним агентом у боротьбі з СПКЯ, особливо щодо гормональних та репродуктивних порушень, які впливають на фертильність та ембріогенез [51–55].

Ресвератрол захищає клітини від окисного стресу завдяки його безпосередній антиоксидантній дії та непрямому індукуванню клітинної антиоксидантної системи. Ресвератрол знижує експресію прозапальних цитокінів, продукування активних форм кисню макрофагами та інгібує активність фактора некрозу пухлин (ФНП-α) та С-реактивного білка у плазмі крові [56].

Активно вивчається позитивна дія ресвератролу на β-клітини підшлункової залози за допомогою активації гена SIRT1, що може відігравати важливу роль у профілактиці ожиріння, ЦД та метаболічного синдрому. Ресвератрол справляє противірусний, антитромботичний, антиканцеронний, нейропротекторний вплив, посилює вазодилатацію та кліренс β-амілоїдних пептидів, затримує старіння [37, 42, 51, 59, 60].

Під час дослідження транс-ресвератролу клінічно підтверджено активуючу дію останнього на ген SIRT1, який іноді називають геном довголіття. На думку вчених, ресвератрол стимулює експресію гена SIRT1, тим самим посилюючи утворення його продуктів – деацетилаз гістонових білків. Ген SIRT1 відіграє ключову роль у регуляції обміну ліпідів та глюкози, контролює секрецію інсуліну, запалення, оксидантний стрес та ендотеліальні функції [61, 62].

Порівняно з іншими відомими фенольними сполуками (кверцетин, катехін), транс-ресвератрол відрізняється найкращою біодоступністю у разі перорального застосування. Найбільший вміст ресвератролу у сироватці крові після перорального застосування у дозі 1 мг/кг спостерігався через 1,5 години (2,7 мг в обсязі плазми крові), екскреція з сечею тривала більше 10 год і становила 26% отриманої дози [63]

Що ж важливо при виборі засобу на основі ресвератролу для покращення репродуктивного здоров'я жінки?

По-перше, звернути увагу на використання саме транс-ресвератролу, як основного біологічно активного ізомеру.

По-друге, враховуючи позицію експертів, обирати транс-ресвератрол, який екстрагований з коріння горця японського.

По-третє, виходячи з даних публікацій, орієнтуватись на можливість забезпечити добове дозування на рівні 250-500 мг транс-ресвератролу.

По-четверте, орієнтуватись на GMP-стандарти виробництва (навіть для саплементів дієти), які забезпечують чітку відповідність дозування та безпечність при тривалому застосуванні .

Зважаючи на такі критерії, слід звернути увагу на вироблений українським GMP-підприємством препарат «РЕВЕРС», капсули якого містять 250 мг транс-ресвератролу.

Питання корекції метаболічних розладів, відновлення та збереження репродуктивного здоров'я і довголіття актуальні у роботі лікаря будь-якої спеціальності. Для досягнення поставлених цілей необхідними є розроблення та впровадження у практику нових патогенетично обґрунтованих стратегій із застосуванням безпечних інструментів, зокрема фітоалексину ресвератролу, що має доведені множинні позитивні терапевтичні та захисні ефекти на рівнях як окремої клітини, так і цілого організму.

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Відомості про авторів

Кондратюк Валентина Костянтинівна – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 334-53-87. *E-mail: kondratiuk1968valentina@ gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6220-2116

Кондратюк Катерина Олексіївна – канд. мед. наук, доцент, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 353-98-94. *E-mail: kate.kondratiuk88@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-5915-1821

Гаспарян Каріне Артурівна – аспірант, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 743-93-67. *E-mail: karine_gasp@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-2894-1411

Горбань Наталія Євгенівна – д-р мед. наук, головний науковий співробітник, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 547-16-92. *E-mail: n.gorban@i.ua*
ORCID: 0000-0001-8175-6579

Трохимович Ольга Віталіївна – д-р мед. наук, керівник відділення планування сім'ї, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (099) 411-22-00. *E-mail: o.trohimovich@ gmail.com*
ORCID: 0000-0001-7423-528

Дзюба Галина Анатоліївна – канд. мед. наук, доцент, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 608-65-21. *E-mail: dzuba_ga88@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-2807-6352

Захурдаєва Лариса Дем'янівна – канд. мед. наук, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 934-24-38. *E-mail: zachurdaevald@gmail.net*
ORCID: 0000-0002-5279-8238

Information about authors

Kondratiuk Valentyna K. – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 334-53-87. *E-mail: kondratiuk1968valentina@ gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6220-2116

Kondratiuk Kateryna O. – MD, PhD**,** Associate Professor, OO Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 353-98-94. *E-mail: kate.kondratiuk88@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-5915-1821

Gasparyan Karine A. – MD, PhD student, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 743-93-67. *E-mail: karine_gasp@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-2894-1411

Gorban Nataliia Ye. – MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Department of Medical and Psychosocial Problems of Family Health , SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 547-16-92. *E-mail: n.gorban@i.ua*
ORCID: 0000-0001-8175-6579

Trokhymovych Olha V. – MD, PhD, DSc, Head of Department of Family Planning, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukiyanova NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (099) 411-22-00. *E-mail: o.trohimovich@ gmail.com*
ORCID: 0000-0001-7423-528

Dzuba Galina A. – MD, PhD**,** Associate Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 608-65-21. *E-mail: dzuba_ga88@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-2807-6352

Zachurdaeva Larysa D. – MD, PhD**,** Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 934-24-38. *E-mail: zachurdaevald@gmail.net*
ORCID: 0000-0002-5279-8238

ПОСИЛАННЯ

1. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017-2018. NCHS Data Brief. 2020;360:1-8.
2. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obes.2008;32:1431-7. doi: 10.1038/ijo.2008.102.
3. Cook J, Caudell C, Cai B, Lane-Cordova AD. Perception of body mass index and health issues related to overweight/obesity in an outpatient women's clinic. Women Health. 2021;61(2):171-7. doi: 10.1080/03630242.2020.1831684.
4. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sørensen TI, Olsen J. \ Subfecundity in overweight and obese couples. Hum Reprod. 2007;22(6):1634-7.
5. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JDF, Hompes PGA, Burggraaff JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. Hum Reprod. 2008;23(2):324-8. doi: 10.1093/humrep/dem371.
6. Talmor A, Dunphy B. Female obesity and infertility. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015;29(4):498-506. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.10.014.
7. Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(8):e2695-709. doi: 10.1210/clinem/dgaa285.
8. Macut D, Bjekić-Macut J, Rahelić D, Doknić M. Insulin and the polycystic ovary syndrome. Diabetes Res Clin Pract. 2017;130:163-70. doi: 10.1016/j.diabres.2017.06.011.
9. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(5):270-84. doi: 10.1038/nrendo.2018.24.
10. Paley CA, Johnson MI. Abdominal obesity and metabolic syndrome: exercise as medicine? BMC Sports Sci Med Rehabi. 2018;(10):7. doi: 10.1186/s13102-018-0097-1.
11. Deepika D, Sheel S. Abdominal Obesity, Adipokines and Non-communicable Diseases J Steroid Biochem Mol Biol. 2020;203:105737. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105737.
12. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021;143(21):e984-e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973.
13. Silveira EA, Mohammadifard N, Sarrafzadegan N, de Oliveira C. Which Diets Are Effective in Reducing Cardiovascular and Cancer Risk in Women with Obesity? Nutrients. 2021;13(10):3504. doi: 10.3390/nu13103504.
14. Marques MS, Freitas RF, Popoff DAV. Health conditions associated with over-

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

weight in climacteric women. PLoS One. 2019;14(12):e0218497. doi: 10.1371/journal.pone.0218497.
15. Gonçalves JTT, Silveira MF, Campos MCC, Costa LHR. Overweight and obesity and factors associated with menopause. Ciência & Saúde Coletiva. 2015;21(4):1145-56.doi:10.1590/1413-81232015214.16552015.
16. Szegda KL, Whitcomb BW, Purdue-Smithe AC, Boutot ME. Adult adiposity and risk of early menopause. Hum Reprod. 2017;32(12):2522-31. doi: 10.1093/humrep/dex304.
17. Bernardi L, Carnethon M, de Chavez P, Ikhena D, Neff L, Baird D, Marsh E. Relationship between obesity and anti-Müllerian hormone in reproductive-aged African American women. Obesity (Silver Spring). 2017;25(1):229-35. doi: 10.1002/oby.21681.
18. Ko S-H, Kim H-S. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. Nutr. 2020;12(1):202. doi: 10.3390/nu12010202.
19. Meeta M, Digumarti L, Agarwal N. Clinical Practice Guidelines on Menopause: An Executive Summary and Recommendations: Indian Menopause Society 2019-2020. J Midlife Health. 2020;11(2):55-95. doi: 10.4103/jmh.JMH_137_20.
20. Marlatt KL, Pitynski-Miller DR, Gavin KM. Body composition and cardiometabolic health across the menopause transition Obesity (Silver Spring). 2022;30(1):14-27. doi: 10.1002/oby.23289.
21. Ghulam A, Bonaccio M, Costanzo S. Psychological Resilience, Cardiovascular Disease, and Metabolic Disturbances: A Systematic Review Front Psychol. 2022;13:817298. doi: 10.3389/fpsyg.2022.817298.
22. Hidalgo-Mora JJ, Cortés-Sierra L, García-Pérez M-Á. Diet to Reduce the Metabolic Syndrome Associated with Menopause. Nutr. 2020;12(10):3184. doi: 10.3390/nu12103184.
23. Min SH, Yang Q, Min SW. Are there differences in symptoms experienced by midlife climacteric women with and without metabolic syndrome? Womens Health (Lond). 2022;18:17455057221083817. doi: 10.1177/174550572 21083817.
24. Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. Obesity Res Clinical Practice. 2013;7(5):e330-e341. doi: 10.1016/j.orcp.2013.05.004.
25. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies Metab Syndr Relat Disord. 2015;13(10):423-44. doi: 10.1089/met.2015.0095
26. Greathouse KL, Faucher MA, Hastings-Tolsma M. The Gut Microbiome, Obesity, and Weight Control in Women's Reproductive Health. West J Nurs Res. 2017;39(8):1094-119.
27. Mayneris-Perxachs J, Arnoriaga-Rodríguez M, Luque-Córdoba D. Gut microbiota steroid sexual dimorphism and its impact on gonadal steroids: influences of obesity and menopausal status Microbiome. 2020;(8):136. doi: 10.1186/s40168-020-00913-x.
28. Gao X, Zhang M, Xue J, Huang J, Zhuang R, Zhou X, et al. Body mass index differences in the gut microbiota are gender specific. Front Microbiol. 2018;(9):1250. doi: 10.3389/fmicb.2018.01250.
29. Santos-Marcos JA, Rangel-Zuñiga OA, Jimenez-Lucena R, Quintana-Navarro GM, Garcia-Carpintero S, Malagon MM, et al. Influence of gender and menopausal status on gut microbiota. Maturitas. 2018;116:43-53. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.07.008.
30. El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, Avis NE, Brooks MM, Thurston RC. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Menopause. 2019;26(10):1213-227. doi: 10.1097/GME.0000000000001424.
31. Wang Y, He J, Liao M, Hu M, Li W, Ouyang H, Wang X, Ye T, Zhang Y, Ouyang L. An overview of Sirtuins as potential therapeutic target: Structure, function and modulators. Eur. J. Med. Chem. 2019;161:48-77. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.10.028.
32. Kokot I, Piwowar A, Jędryka M, Kratz EM. Is There a Balance in Oxidative-Antioxidant Status in Blood Serum of Patients with Advanced Endometriosis? Antioxidants (Basel). 2021;10(7):1097. doi: 10.3390/antiox10071097.
33. Bartosch C, Monteiro-Reis S, Almeida-Rios D. Assessing sirtuin expression in endometrial carcinoma and non-neoplastic endometrium. Oncotarget. 2016;7(2):1144-54. doi: 10.18632/oncotarget.6691.
34. Costa-Machado LF, Fernandez-Marcos PJ. The sirtuin family in cancer. Cell Cycle. 2019;18(18):2164-96. doi: 10.1080/15384101.2019.1634953.
35. Di Emidio G, Falone S, Artini PG. Mitochondrial Sirtuins in Reproduction. Antioxidants (Basel). 2021;10(7):1047. doi: 10.3390/antiox1007 1047.
36. Vachharajani V, Liu T, Wang X, Hoth JJ, Yoza BK, McCall CE. Sirtuins Link Inflammation and Metabolism. J Immunol Res. 2016;2016:1-10. doi: 10.1155/2016/8167273.
37. Pålsson-McDermott EM, O'Neill LAJ. Targeting immunometabolism as an anti-inflammatory strategy. Cell Res. 2020;30:300-14. doi: 10.1038/s41422-020-0291-z.
38. Liu TF, Vachharajani V, Yoza BK, McCall CE. NAD+-dependent Sirtuin 1 and 6 Proteins Coordinate a Switch from Glucose to Fatty Acid Oxidation during the Acute Inflammatory Response. J Biol Chem. 2012;287:25758-69. doi: 10.1074/jbc.M112.362343.
39. Gehm BD. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 1997;(94):14138-43. doi: 10.1073/pnas.94.25.14138.
40. Vazquez BN, Vaquero A, Schindler K. Sirtuins in female meiosis and in reproductive longevity: Mol Reprod Dev. 2020;87(12):1175-87. doi: 10.1002 / mrd.23437.
41. Lee BH, Hwang SH, Choi SH, Kim HJ, Jung SW, Kim HS, et al. Resveratrol inhibits glycine receptor-mediated ion currents. Biol Pharm Bull. 2014;37(4):576-80. doi: 10.1248/bpb.b13-00808.
42. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. Nat Rev Drug Discov. 2006;5(6):493-506. doi: 10.1038/nrd2060.
43. Frombaum M. Antioxidant effects of resveratrol and other stilbene derivatives on oxidative stress and NO bioavailability: Potential benefi ts to cardiovascular diseases. Biochimie. 2012;94(2):269-76. doi: 10.1016/j.biochi.2011.11.001.
44. Zhang XH, Huang B, Choi SK, Seo JS. Anti-obesity effect of resveratrol-amplified grape skin extracts on 3T3-L1 adipocytes differentiation. Nutr Res Pract. 2012;6(4):286-93. doi: 10.4162/nrp.2012.6.4.286.
45. Murphy KP, Hendley MA, Patterson AT. Modulation of Adipocyte Size and Fat Pad Weight via Resveratrol Releasing Scaffolds Implanted into the Epididymal Adipose Tissue. J Biomed Mater Res A. 2021;109(5):766-78. doi: 10.1002/jbm.a.37063.
46. Kong XX. Resveratrol, an effective regulator of ovarian development and oocyte apoptosis. J Endocrinol Invest. 2011;34(11):374-81. doi: 10.3275/7853.
47. Rayalam S, Della-Fera MA, Baile CA. Synergism between resveratrol and other phytochemicals: implications for obesity and osteoporosis. Mol Nut. Food Res. 2011;55(8):1177-85. doi: 10.1002/mnfr.201000616.
48. Shojaei-Zarghani S, Rafraf M. Resveratrol and markers of polycystic ovary syndrome: a systematic review of animal and clinical studies. Answer science.2021:1−11. doi: 10.1007/s43032-021-00653-9.
49. Banaszewska B, Wrotynska-Barczynska J, Spaczynski RZ, Pawelczyk L, Duleba AJ. Effect of resveratrol on polycystic ovary syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J. Klin. Endocrinol. Metab. 2016;101:4322-8. doi: 10.1210/jc.2016-1858.
50. Furat RS, Kurnaz OS, Eraldemır C, Sezer Z, Kum T, Ceylan S, Guzel E. Effect of resveratrol and metformin on ovarian reserve and ovarian ultrastructure in PCOS: an experimental study. J Yaichnyk Res. 2018;11:55. doi: 10.1186/s13048-018-0427-7.
51. Novakovic R, Rajkovic J, Gostimirovic M. Resveratrol and Reproductive. Health Life (Basel). 2022;12(2):294. doi: 10.3390/life12020294.
52. Brenjian S, Moini A, Yamini N. Resveratrol treatment in patients with polycystic ovary syndrome decreased pro-inflammatory and endoplasmic reticulum stress markers. Am J Reprod Immunol. 2020;83(1):13186. doi: 10.1111/aji.13186.
53. Panti AA, Shehu CE, Saidu Y, Tunau KA, Nwobodo EI. Oxidative stress and outcome of antioxidant supplementation in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2018;7:1667.
54. Bahramrezaie M, Amidi F. Effects of resveratrol on VEGF & HIF1 genes expression in granulosa cells in the angiogenesis pathway and laboratory parameters of polycystic ovary syndrome: a triple-blind randomized clinical trial. J Assist Reprod Genet. 2019;36(8):1701-12. doi: 10.1007/s10815-019-01461-6.
55. Chen M, He C. Resveratrol ameliorates polycystic ovary syndrome via transzonal projections within oocyte-granulosa cell communication. Theranostics. 2022;12(2):782-95. doi: 10.7150/thno.67167.
56. Ghowsi M, Khazali H. The effect of resveratrol on oxidative stress in the liver and serum of a rat model of polycystic ovary syndrome: An experimental study. Int J Reprod Biomed. 2018;16(3):149-58.
57. Nishigaki HT, Tsuzuki-Nakao T, Okada H. Hypoxia: the role of SIRT1 and the protective effect of resveratrol on ovarian function. Reprod Med Biol. 2022;21(1).
58. Sun Y-L, Tang S-B, Shen W. Roles of Resveratrol in Improving the Quality of Postovulatory Aging Oocytes In Vitro. Cells. 2019;8(10):1132. doi: 10.3390/cells8101132.
59. Konings E, Timmers S, Boekschoten MV, Goossens GH, Jocken JW, Afman LA, et al. The effects of 30 days resveratrol supplementation on adipose tissue morphology and gene expression patterns in obese men. Int J Obes (Lond). 2014;38(3):470-3. doi: 10.1038/ijo.2013.155.
60. Tiao MM, Lin YJ, Yu HR, Sheen J-M, Lin I-C, Lai Y-J, et al. Resveratrol ameliorates maternal and post-weaning high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease via renin-angiotensin system. Lipids Health Dis. 2018;17(1):178. doi: 10.1186/s12944-018-0824-3.
61. Li YR, Li S, Lin CC. Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity. Biofactors. 2018;44(1):69-82.
62. Zhou DD, Luo M, Huang SY. Effects and Mechanisms of Resveratrol on Aging and Age-Related Diseases. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021:9932218. doi: 10.1155/2021/9932218.
63. Soleas GJ, Yan J, Goldberg D.M. Ultrasensitive assay for three polyphenols (catechin, quercetin and resveratrol) and their conjugates in biological fl uids utilizing gas chromatography with mass selective detection. J. Chromatogr. B: Biomed. Sci. Appl. 2001; 757(1):161−72.

Стаття надійшла до редакції 17.06.2022. – Дата першого рішення 23.06.2022. – Стаття подана до друку 18.07.2022