

## **Опыт применения препарата Менопейс в комплексной послеоперационной реабилитации гинекологических больных.**

***Леваков С.А.<sup>1,2</sup>, Кедрова А.Г.<sup>2</sup>, Ванке Н.С.<sup>1,2</sup>, Кожурина Е.В.<sup>1,2</sup>.***

*1 - ФГУЗ Клиническая больница № 83 ФМБА России*

*2 - Кафедра акушерства и гинекологии ФГОУ ДПО ИПК ФМБА России.*

Негативные тенденции последних лет, рост пролиферативных гормонозависимых гинекологических заболеваний, приводят к необходимости радикальных хирургических вмешательств в группе сравнительно молодых женщин 35-50 лет. Это приводит к развитию искусственной менопаузы даже при частично сохраненных яичниках. Отличительной чертой такого перехода является выраженный вегето-сосудистый симптомокомплекс с ранним развитием метаболических изменений, что требует гормональной и седативной коррекции. Частота различной степени тяжести постовариоэктомического синдрома (ПОЭС) отмечается у каждой второй пациентки, иногда он протекает с выраженной манифестацией [Золотова А.Н., Неродо Е.А., 2009], что диктует необходимость более детального подхода к комплексной реабилитации таких больных, а также разработки профилактических мер. Многочисленные сведения о сложности и многогранности постовариоэкономических проявлений подтверждают участие обменных процессов в одном из звеньев патогенеза этого симптомокомплекса [Сметник В.П., 2006]. Следовательно, роль сбалансированного питания с восполнением возрастного дефицита витаминно-минерального комплекса будет играть почти ключевую роль в его коррекции. Это отражается в рекомендациях ведущих организаций в области здоровья женщин: Комитет по контролю за качеством продуктов питания и лекарственными средствами США (FDA); Федеральный Комитет по контролю за продуктами питания, лекарствами и косметикой США (FFDCA); Комитет

фармакотерапии США (USP); Американское научное общество по изучению женского здоровья (WHI); Комитет по практическим рекомендациям ВОЗ (WHO Practice Guidelines). Высокий уровень доказательности пользы витаминных добавок для женщин в пременопаузальном и менопаузальном периоде имеется в отношении витаминов А, С, D, Е, К, В-комплекса; минеральных веществ: кальций, железо, марганец, магний, фосфор, цинк, калий, а также клетчатки, изофлавонов и фитоэстрогенов. Многие исследователи показали, что хронический витаминный и микро- макроэлементный дефицит начинает формироваться у женщин уже после 30 лет, именно к этому возрасту уже фиксируется динамическое снижение костной массы, которое максимально нарастает к 5-7 летнему периоду менопаузы. Профилактика таких изменений возможна только путем приема достаточно высоких доз кальция (рекомендуемая доза 1250 мг/сутки) и витамина D (более 800МЕ, но не превышая 2000МЕ). Наличие хронического стресса, частые простудные заболевания требуют увеличенной витаминной поддержки за счет комплекса витаминов группы В, С, Е. Именно поэтому международная конференция по питанию ВОЗ рекомендовала восполнение пищевых дефицитов. Многочисленные данные о роли витаминов, как препаратов повышающих стрессо-устойчивость и адаптацию пополнились знаниями о их влиянии на уровень гормонов. Например, на отношение тестостерона к кортизолу. Данный феномен можно рассматривать в качестве значимого терапевтического ресурса для комплексной коррекции гормональной недостаточности, в том числе и для послеоперационных больных. Согласно рекомендациям НИИ Питания РАМН, одним из показаний для назначения витаминных комплексов являются состояния, связанные с хирургическими операциями и менопаузальным периодом жизни женщины [Дружинин П.В., Новиков Л.Ф. 2010]. Оценка пользы таких назначений обычно проводится по критерию “качество жизни”, т.е.

категории, включающей в себя сочетание условий жизнеобеспечения и объективного состояния здоровья пациентки, что весьма субъективно и имеет много толкований и дискуссий [Кулавский В.А., Голешева Ю.М., 2008, 2009]. При этом, вне зависимости, от личностно-психологической сферы больной, во всех анкетных данных имеются вопросы для оценки субъективных, вегето – эмоциональных, психических компонентов послеоперационного статуса, таких как степень тревожности, фрустрированности, депрессии, уровень работоспособности и когнитивных функций. В связи с чем, проблемы изучения расстройств гомеостаза организма, развивающихся у женщин в состоянии тотальной овариоэктомии или после резекции яичника, становятся актуальными и практически значимыми [Юренева С.В., 2005; Радзинский В.Е., 2006; Гальцев Е.В., 2007; Балан В.Е., 2009; Zullo M.A. et al., 2005]. Такой анализ дает возможность лучше индивидуализировать терапию и сократить период реабилитации. Согласно рекомендациям FDA: витаминный комплекс должен отвечать всем стандартам качества, содержать, как весь необходимый состав витаминов, так и основных дефицитных минералов в дозировке 90-100% дневного потребления. Таким требованиям, в целом, отвечал препарат Менопейс® (Vitabiotics Ltd.UK, Нозологическая классификация (МКБ-10): N95.1 Менопаузное и климактерическое состояние у женщин), который содержит в своем составе 22 компонента, специально сбалансированных для женщины в период пре и постменопаузы, табл. 1. При исходной недостаточном содержании кальция и железа можно дополнительно применять добавки этого же производителя: Остеокеа® и Фероглобин В12®.

Для изучения эффективности и безопасности этих препаратов были проведены рандомизированные исследования. Мета – анализ, включивший более 1500 больных, показал, что препарат имеет выраженный клинический эффект, как для профилактической, так и для

лечебной цели для профилактики и коррекции климактерических СИМПТОМОВ.

Таблица 1.

**Направленность действия основных компонентов препарата Менопейс®**

<b>Компоненты</b>	<b>Функциональные эффекты</b>
Витамин А ацетат 2500 МЕ(750мкг)	Антиоксидант, защита и регенерация эпителия, поддерживает нормальное состояние слизистых влагалища и ШМ, антикоагуляционные свойства.
Витамин D: Холекальциферол 100 МЕ и D-альфа-токоферил ацетат 31,5 мг	обеспечение нормального роста и развития костей, предупреждение рахита и остеопороза, участие в минеральном обмене, укрепляет оболочки периферических нервов, регулирует АД, влияет на клеточный апоптоз.
Витамин Е (токоферол сукцинат) 30мг	Антиоксидант, поддерживает нормальное состояние слизистых влагалища и ШМ, иммуномодулирующее действие, улучшает терморегуляцию, уменьшает распад прогестерона, улучшает реологические свойства крови, регенерацию тканей, снижает АД, участвует: в формировании коллагеновых и эластичных волокон межклеточного вещества, в биосинтезе гема и белков, контролирует пролиферацию клеток, образование гонадотропинов, необходим для нормального развития плаценты.
В <sub>5</sub> Пантотеновая кислота (кальция пантотенат) и П.А.Б.К.(парааминобензойная к-та) - 30 мг + В <sub>1</sub> - 10 мг тиамин мононитрата 12 мг; В <sub>2</sub> -рибофлавин -5мг; В <sub>6</sub> (пиридоксина гидрохлорид) - 40 мг	Комплекс поддерживает продукцию эстрогенов и гормонов надпочечников, влияет на процессы возбуждения и торможения ЦНС, имеет антидепрессантный эффект, улучшает когнитивные свойства ЦНС, участвует в обмене жирных кислот, в обмене фолиевой кислоты. Доказан профилактический эффект при атеросклерозе, сахарном диабете, анемиях. Активность комплекса зависит от флоры кишечника и калорийности рациона питания.
Витамин В <sub>12</sub> (цианокобаламин) 9 мкг, Железо 12 мг (железа fumarata 38 мг),	В <sub>12</sub> участвует в превращении гомоцистеина в метионин, профилаксируя гипергомоцистеинемию. Железо - источник построения гемоглобина. Оба благоприятно влияют на тромбоциты и процессы кроветворения, применяются для профилактики и лечения анемии.
Магний (оксид магния) 100мг	способствует абсорбции кальция, укрепляет стенки сосудов, имеет противосудорожный эффект, нормализует АД
Биотин (витамин Н) 30 мкг	Участвует в биосинтезе жирных кислот, способствует синтезу метионина и существенно снижает концентрацию холестерина и β-липопротеидов.
В <sub>3</sub> ниацин (никотинамид) 20 мг	Снижает уровень холестерина, улучшает микроциркуляцию и коллатеральное кровообращение, способствуя дилатации спазмированных артерий, улучшает регенерацию тканей.
Витамин С 47 мг (аскорбиновая кислота) Цинк 15 мг (цинка сульфата гидрата 41,3 мг),	Участвуют в углеводном и жировом обмене веществ; синтезе простагландина Е, необходимого для регуляции гормонального баланса, нормализации проницаемости сосудов, регенерации тканей. Обладают иммунокорректирующими свойствами, влияют на работу более 100 ферментов.
Марганец 2 мг (марганца сульфата гидрата 6,1 мг), Медь 1 мг (меди сульфата гидрата 2,8 мг),	Свойства антиоксидантов, необходимы для поддержания нормального состояния: иммунной и эндокринной систем, углеводного обмена, профилактики ИБС, за счет активации ферментов: холинэстеразы и аргиназы.
В <sub>9</sub> Фолиевая кислота 400мкг, Йод 225 мкг (калия йодида 294 мкг),	Нормализуют: деятельность ЦНС (когнитивные функции), гормональный баланс, метаболизм углеводов и жиров. Непосредственное влияние на сборку гемоглобина, регуляцию энергообмена.
Хром 50 мкг, Селен 100 мкг (натрия селенат) Бор 2 мг (натрия борат)	Функции антиоксиданта. Участвуют в метаболизме углеводов и жиров; обладают выраженным антипролиферативным эффектом, контролируя сигнальные пути клеточного апоптоза. Нормализуют половую функцию, Бор способствует биодоступности вит. D и кальция.

**Цель исследования:** Оптимизировать комплекс реабилитационных мероприятий после гинекологических операций у женщин пре и менопаузального возраста. В рамках поставленной цели изучена роль сбалансированного питания с минерально-витаминным комплексом Менопейс® при подготовке к операции и в послеоперационном периоде.

**Материалы и методы:** Минерально-витаминный комплекс Менопейс® применялся у 43 больных миомой матки, эндометриозом, гиперплазией эндометрия, доброкачественными опухолями яичников, за 2 недели до и после операции, по 1 таб. х 2 раза в день. Всем пациенткам проводился весь спектр диагностических и лечебных мероприятий, согласно стандартных требований и в зависимости от нозологии болезни, ее локализации и гистотипа. Контрольную группу составили 30 больных, сопоставимые: по возрасту, объемам операций, но не получавшие витаминную поддержку.

Оценка “качества жизни больной” проводилась с помощью модифицированного модуля вопросов, применяемого в онкогинекологии — EORTC QLQ-OV 30. Оценка, степени выраженности симптоматики, нейровегетативных, метаболических и психоэмоциональных симптомов, - с помощью менопаузального индекса Купермана (1959г) в модификации Вихляевой, Уваровой (1998г); индекс массы тела рассчитывался исходя из роста-весовых показателей по G. Brey (1979); тяжесть депрессивных расстройств оценивали по шкале Гамильтона ( 1960г., **Hamilton Rating Scale for Depression**).

Для составления сбалансированной диеты рекомендовали нужное количество калорий в сутки, высчитанных с учетом индивидуальных энергозатрат по скорости основного обмена (Чазова И.Е. и соавт., 2004).

**Формула расчета скорости основного обмена:**

*женщины в возрасте 31-60 лет = 0,0342 • реальная масса тела (кг) + 3,5377*

*Полученный результат умножали на 240, а так же вводили поправку на физическую активность, умножая результат на: 1,1 – низкая физическая активность; 1,3 – умеренная физическая активность; 1,5 – выраженная физическая активность.*

*Процесс подготовки к операции и восстановительный этап коррекции ПОЭС можно представить следующей схемой:*

1. Подготовка к операции: беседа с врачом (достижение комплаенса) и предоперационная подготовка: Менопейс® 1 кап.х 2 раза в день, при анемии (Hb<12 г/л) и уровне сыв. железа <9мкмоль/л добавлялся Фероглобин В<sub>12</sub>®.
2. Операция
3. Послеоперационный период: 14 дней Менопейс® 1 кап.х 2 раза в день, если есть проявления ПОЭС к терапии добавлялся Климактоплан®, если признаки ПОЭС отсутствовали, то больные продолжали принимать препарат Менопейс® в поддерживающей дозировке 1 кап.х 1 раз в день – 3 мес.
4. Если признаки ПОЭС не уменьшались, даже спустя 2-3 нед. на фоне приема Менопейса и Климактоплана, то пациентке индивидуально подбирали гормоно -заместительную терапию, продолжая прием Менопейса в поддерживающих дозировках 1 кап. х 1 раз в день – 3 мес.

Характеристика пациенток представлена в табл. 2.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных.

Характеристика	Группа I - Менопейс®	Группа II (контроль)
Число больных	43	30
Возраст	42 ±5,6 лет (разброс от 34 до 52 лет)	39,8 ±4,3лет (разброс от 29 до 48лет)
Показания для операции:		
миома матки	14	9
эндометриоз	8	6
гиперплазия эндометрия и аденомиоз	11	8
доброкачественные опухоли яичников	10	7
Эндокринная патология, компенсированные формы: заболевания щитовидной железы или сахарный диабет	3	4
Исходное ожирение или отклонения в липидном спектре крови	8	5
Средний вес	73,5±7,1кг	69,8±8,9 кг
Объем операции:		
ЭМП	26 (60,5%)	23 (76,7%)
ЭМ с резекцией яичников	6(13,9%)	3(10%)
миомэктомия с резекцией яичников	4 (9,3%)	1 (3,3%)
НАМП	7(16,3%)	3(10%)
<i>ЭМП- экстирпация матки с придатками, НАМП – надвлагалищная ампутация матки с придатками</i>		

Самым распространенной причиной “хирургической менопаузы” являлась операция - экстирпация матки с придатками, которая выполнялась у 60,5% и 76,7% пациенток (табл.2). Это связано с тем, что вопрос об удалении яичников в пременопаузальном возрасте решался с точки зрения «онкологической настороженности»: или при интраоперационных находках «кистозные изменения яичников», а также по настоянию женщины в возрасте старше 45 лет, имеющей неблагоприятный семейный анамнез рака. При этом возраст пациентки являлся весьма относительным критерием. По возможности мы старались сохранить яичник, и этом случае, выполнялась их частичная резекция или односторонняя овариоэктомия. При этом нет ясности, когда у этих пациенток будут развиваться эстроген-дефицитные состояния. В наших наблюдениях из 10 таких пациенток из группы I и 4 из группы II проявились ранние признаки ПОЭС у 5(35,7%), в то время как после овариоэктомии - у 44 (74,6%). В целом, у больных, принимавших Менопейс ПОЭС развился в 60,5% наблюдений, а в группе без витаминпрофилактики в 76,7%. Анализ проявлений ПОЭС по симптомокомплексам показал, что основными жалобами больных были нейровегетативные расстройства и психоэмоциональные нарушения, которые отмечались остро уже на первой послеоперационной неделе, т.е. на 3-6 сутки. Такое острое начало было характерно для 83,7% больных. Метаболические нарушения обычно возникали позднее, через 1-1,5 мес., а первые урогенитальные расстройства спустя 2,5 - 3 мес. Преобладание нейровегетативных нарушений и раннее их проявление было характерно для обеих групп больных. Изучение степени тяжести симптомов (табл.4), проведенное на основании вычисления менопаузального индекса (ММИ), показало, что в 23,1% (группа I) и в 34,8% (группа II) наблюдений ПОЭС протекает тяжело. При этом число легких проявлений ПОЭС в двух группах мало отличались между собой и составили 19,2% и 17,4%.

К нейровегетативным расстройствам относили следующие симптомы: изменение АД, головные боли, вестибулопатии, тахикардию, чувство жара, судороги/ онемение, симптом “гусиной кожи”, стойкий дермографизм, сухость кожи или потливость, отечность, аллергические реакции, экзофтальм, повышенную возбудимость/сонливость, нарушение сна, приливы жара/число в сутки, приступы удушья/на нед., симпатоадреналовые кризы. Все симптомы, в зависимости от интенсивности, оценивались по 3 балльной шкале. Жалобы на: утомляемость, снижение памяти, плаксивость/агрессию, изменение аппетита, навязчивые идеи, быструю смену настроения, либидо - были отнесены к психоэмоциональным изменениям, происходящим на фоне резкой эстрогенной недостаточности. Метаболические расстройства, такие как: ожирение, тиреоидная дисфункция, сахарный диабет, гиперплазия молочных желез, мышечно-суставные боли, жажда, атрофия эпителия слизистых были оценены через месяц и через 3 мес. после операции. По общей сумме баллов, полученной при оценке нейровегетативных, психоэмоциональных и метаболических нарушений с использованием модифицированного менопаузального индекса (ММИ) мы определяли степень тяжести ПОЭС и его динамическое изменение – табл.3.

Состояния высокой личностной тревожности (ЛТ), с преобладанием ситуативной (СТ), чаще были выявлены в контрольной группе (60%), чем у больных, принимавших витаминную поддержку (27,9%) ( $p \leq 0,001$ ). Депрессия также чаще наблюдалась в группе контроля 90%, чем у больных получавших предоперационную витаминотерапию 74% ( $p \leq 0,001$ ).



Таблица 3.

**Клинические проявления ПОЭС у оперированных гинекологических больных в послеоперационном периоде.**

Проявления ПОЭС	Группа I - Менопейс®			Группа II (контроль)	
	К концу 1-й нед после операции.	Через 1 мес.	Через 3 мес.	К концу 1-й нед после операции.	Через 1 мес.
Всего больных	43(100%)	43(100%)	43(100%)	30(100%)	30 (100%)
Число больных с клиническими признаками ПОЭС	26 (60,5%)	17(39,5%)	8(18,6%)	23(76,7%)	20(66,7%)
Из них после резекции яичников или односторонней овариэктомии	3	0	0	2	0
после двухсторонней овариэктомии	23	17	8	21	20
<b>Нейровегетативный симптомокомплекс</b>					
Раздражительность, тревога, ажитированность	12(46,1%)	4(23,5%)	4 (50%)	18(78,2%)	14(70%)
Головные боли, головокружения	6(23%)	3(17,6%)	2(25%)	12(52,1%)	8(40%)
Судороги и боли в конечностях	3(11,5%)	0	0	8(43%)	3(15%)
Приливы, потливость (гипергидроз)	15(57,6%)	6(35,2%)	3(37,5%)	23(100%)	20(100%)
Нарушение сна	5(19,2%)	4(23,5%)	3(37,5%)	14(60,8%)	11(55%)
Тахикардия, экстрасистолы на ЭКГ	11(42,3%)	5(29,4%)	3(37,5%)	19(82,6%)	8(40%)
Атипичная форма (кардиомиопатия или симпатоадреналовый криз)	3(11,5%)	0	0	2(8,6%)	1(5%)
<b>Психоэмоциональный симптомокомплекс</b>					
Быстрая утомляемость, сонливость, снижение памяти	8(30,7%)	3(17,6%)	2(25%)	11(47,8%)	8(40%)
изменение аппетита, навязчивые идеи	2(7,6%)	0	0	4(17,3%)	2(10%)
слезливость/вспыльчивость, агрессия	9(34,6%)	2(11,7%)	0	8(34,7%)	4(20%)
Выявлены депрессивные расстройства, опрос по шкале Гамильтона	32(74,4%)	7(41,1%)	3(37,5%)	27(90%)	18(90%)
<b>Метаболический симптомокомплекс</b>					
Ожирение, прибавка веса	0	7(41,1%)	6(75%)	0	8(40%)
тиреоидная дисфункция, сахарный диабет	0	1(5,8%)	0	2(8,6%)	0
мышечно-суставные боли	5(19,2%)	2(11,7%)	3(37,5%)	4(17,3%)	4(20%)
Урогенитальные расстройства	0	0	6(75%)	0	3(15%)

Таблица 4. Оценка ПОЭС по степени тяжести (шкала Купермана (1959г) в модификации Вихляевой, Уваровой 1998г).

Степень выраженности ПОЭС	Группа I - Менопейс®	Группа II (контроль)
Легкая степень: < 35 баллов	5 (19,2%)	4(17,4%)
Умеренная степень: 35-58 баллов	15(57,7%)	11(47,8%)
Тяжелая степень: > 58 баллов	6(23,1%)	8(34,8%)

Оценка метаболических нарушений, как предикторов инсулинорезистентности у больных после овариоэктомии, проводилась через месяц после хирургического лечения. Индекс массы тела (ИМТ) в группах, на момент включения в исследования, отличался от роста-весовых данных через месяц после операции.

В частности, в группе I, число пациенток с избыточной массой тела увеличилось на 26,7%, а в группе II на 34,8%. У всех был изменен липидный спектр сыворотки крови, были повышены триглицериды, холестерин и ХС-ЛПНП. Развитие дислипидемий различались по группам на достоверном уровне ( $p < 0,05$ ). Наиболее важным эндокринным эффектом ожирения является повышение базального уровня инсулина крови, так как жир меняет секрецию и чувствительность к инсулину, что создает предпосылки для тесной связи инсулинорезистентности, гормональных и метаболических нарушений между собой. Эндокринно-метаболические нарушения в результате проведенного хирургического лечения со временем нарастали и зависели от образа жизни пациентки, ее двигательной активности и рациона питания. Также через 3 мес. появились признаки урогенитальных расстройств в виде дизурических симптомов, сухости или зуда- болей во влагалище и, связанную с ними, диспареунию. У этих пациенток имелись ультразвуковые признаки локального нарушения влагалищного кровотока. Динамика выраженности нейровегетативных расстройств показала, что имеется выраженная положительная тенденция к их затуханию на фоне

проводимого лечения. Наименее выраженное влияние препарат Менопейс оказывал на метаболические нарушения, вызванные эстрогенной недостаточностью.

**Обсуждение:** Полученные результаты позволяют предположить наличие стойких эндокринно-метаболических нарушений в результате проведенного хирургического лечения, при этом у больных после приема витаминного комплекса Менопейс ПОЭС встречался на 16,7% реже и протекал в более легкой форме, имея выраженные симптомы только у 23% больных. При динамическом контроле прослеживалась тенденция к снижению проявлений ПОЭС, частоты депрессивных состояний, особенно это проявлялось у больных принимающих Менопейс. Однако развитие метаболических и урогенитальных нарушений, возникающих в более поздний послеоперационный период, было одинаковым, как первой, так и в группе-контроля. Коррекция данных проявлений ПОЭС требовала дополнительных препаратов, например климактоплан или гормонозаместительной терапии (ЗГТ), что проводилось через месяц после операции у 39% пациенток из группы I и у почти у 66% больных из группы II. Таким образом, у пациенток после проведенного комплекса реабилитационных мероприятий, включающих препарат Менопейс, уже в раннем послеоперационном периоде наблюдалось снижение уровня вегето-сосудистых и тревожно-депрессивных расстройств, что отразилось в повышении качества жизни пациенток, оцененного по шкале EORTC QLQ-OV 30 через 3 мес. после операции. При этом все пациентки отметили огромную роль предоперационной беседы с врачом, разъяснением проявлений ПОЭС с последующей витаминотерапией для создания ролевого и эмоционального комплаенса.

**Выводы:** Клинической характеристикой особенностей проявлений постовариоэктомического синдрома (ПОЭС) у больных миомой матки,

эндометриозом, опухолями яичников после хирургического лечения является раннее манифестирование и выраженные проявления психоэмоциональных, нейровегетативных и обменно-эндокринных синдромов. Психологические компоненты субъективного качества жизни пациенток находятся под влиянием специфических психических состояний самой пациентки и требуют, как предоперационной подготовки, так и внимательный мониторинг в раннем послеоперационном периоде, так как такие больные подвержены субдепрессии и депрессии (90 %). Прием Менопейс в предоперационном и раннем послеоперационном периодах снижает ПОЭС за счет нейровегетативных и психоэмоциональных симптомов до 50% больных. Препарат практически не оказывает влияние на метаболические и урогенитальные симптомы, которые требовали дополнительной коррекции Климактопланом или ЗГТ. Анализ углеводного, липидного спектра крови оптимизирует диагностику ранних метаболических нарушений и инсулинорезистентности и позволяет их своевременно корректировать.

Такой подход может быть полезен для индивидуализации ведения пациенток с постовариоэктомическим синдромом в условиях женских консультаций и поликлиник.

### **Литература**

1. Руководство по климактерию. Под редакцией В.П.Сметник, В.И. Кулаков, МИА, Москва, 2001.-685 с.
2. Smith C.L, O'Mally D.W. Endocr. Rev. - 2004. - V.25. - P.45-71.
3. Codex Guidelines for Vitamin and Mineral Food Supplements Accessed 27 December 2007
4. National Institutes of Health State-of-the-Science Panel. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: multivitamin/mineral supplements and chronic disease prevention. Am J Clin Nutr 2007;85:257S-64S
5. Покуль Л.В. Многофакторность метаболических нарушений у женщин репродуктивного возраста в состоянии постовариоэктомии /Л.В. Покуль, И.Д.

Евтушенко, Е.С. Жабина // Бюллетень Сибирской медицины. – 2009. – № 3. – С. 132–137.

6. Покуль Л.В. Клиническая диагностика инсулинорезистентности и компонентов метаболического синдрома у онкологических больных в состоянии постовариоэктомии // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 9. – С.46 – 51.

7. Покуль Л.В. Психологические аспекты постовариоэктомиического синдрома / Л.В. Покуль, Б.А. Ясько, И.Д. Евтушенко // Трудный пациент. – 2009. – № 8–9. – Т. 7. – С. 26–29.

8. Fawzi W. F., Msamanga G., Kupka R., Spiegelman D., Villamor E., Mugusi F., Wei R., Hunter D. (2007). "Multivitamin supplementation improves hematologic status in HIV-infected women and their children in Tanzania". *The American Journal of Clinical Nutrition* **85** (5): 1335–1343. PMID 17490971.