А.Г. СЫРКАШЕВА, КМН. О.Е. КОРОТЧЕНКО

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова Минздрава России, Москва

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ И/ИЛИ ПРИ БЕСПЛОДИИ

В течение последних нескольких десятилетий распространенность бесплодия и субфертильности значительно увеличилась, в первую очередь в развитых странах. Факторы внешней среды, такие как загрязнение воздуха и почвы, контакт с различными химикатами, рассматриваются в качестве причины снижения как женской, так и мужской фертильности. Различные факторы образа жизни, такие как питание, наличие хронических заболеваний, стрессы, аллергия, курение и употребление алкоголя, также рассматриваются как потенциальные причины снижения фертильности.

Токсическое воздействие различных вредных веществ на репродуктивную систему человека может приводить к нарушению синтеза стероидных гормонов, а также к прямому повреждению тканей репродуктивных органов. Известно, что основным патофизиологическим механизмом негативного влияния токсических веществ на репродукцию является развитие окислительного стресса – важного компонента различных серьезных заболеваний человека.

Антиоксиданты — группа лекарственных препаратов, которые нейтрализуют свободные радикалы. К антиоксидантам относятся различные витамины, минералы, а также полиненасыщенные жирные кислоты. Различные антиоксиданты (в виде биологически активных добавок) и поливитамины часто назначаются в качестве прегравидарной подготовки женщинам и мужчинам, планирующим естественную беременность и испытывающим трудности с зачатием, или пациентам на этапе подготовки к программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Целью назначения препаратов является увеличение фертильности и повышение эффективности программы ВРТ, однако эффективность подобной терапии окончательно не определена.

В данном обзоре литературы представлены современные данные литературы относительно влияния витаминов A, C, E, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, мелатонина и кофермента Q10 на различные аспекты репродуктивной функции человека.

Ключевые слова: антиоксиданты, бесплодие, подготовка к беременности, омега-3.

A.G. SYRKASHEVA, PhD in medicine, O.E. KOROTCHENKO

Kulakov Scientific Center for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow OXIDIZING STRESS ANTIOXIDANT THERAPY IN PREGRAVIDAR TRAINING AND/OR INFERTILITY

Over the past few decades the incidence of infertility and sub-fertility has increased significantly, particularly in developed countries. External environmental factors, such as air and soil pollution, contact with different chemicals, are consdiered as the cause of both female and male fertility decline. Various lifestyle factors, such as nutrition, chronic diseases, stress, allergies, smoking and alcohol consumption, are also seen as potential causes of fertility decline.

The toxic effects of various harmful substances on a reproductive human system can lead to a disruption of the synthesis of steroid hormones, as well as to the direct damage to the tissue of reproductive organs. It is known that the main pathological mechanism for the negative effects of toxic substances on reproduction is the development of oxidized stress, an important component of various serious human diseases.

Antioxidants are a group of medications that neutralize the free radicals. Antioxidants include various vitamins, minerals, as well as polyunsaturated fatty acids. Various antioxidants (in the form of biologically active additives) and multivitamins are often indicated as preconception training for women and men who are planning a natural pregnancy and are experiencing a fertility problem or patients in the preparation for the program of auxiliary reproductive technologies (ART). The purpose of the drugs is to increase fertility and increase the effectiveness of the ART program, but the efficacy of such therapy has not been definitively defined.

This literature review provides the up-to-date literature data on the effects of vitamin A, C, E, omega-3-polyunsaturated fatty acids, melatonin and the Q10 coenzyme on various aspects of the human reproduction function.

Keywords: antioxidants, sterility, preparation for pregnancy, omega-3.

огласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), бесплодие - это неспособность сексуально активной, не использующей контрацепцию пары добиться беременности в течение одного года. В современном мире бесплодие является не только медицинской, но и социальной проблемой. Бесплодие может быть обусловлено функциональными или анатомическими нарушениями женской репродуктивной системы (в 35-45% случаев), мужским фактором

(в 20-40% случаев), сочетанным генезом (в 20-30% случаев). В некоторых случаях причина бесплодия остается неизвестной, несмотря на применение самых современных диагностических мероприятий [1, 2]. Основными причинами женского бесплодия являются отсутствие или нарушение проходимости маточных труб, отсутствие овуляции, снижение качества ооцитов, а также наружный гениальный или внутренний эндометриоз. Мужской фактор бесплодия обусловлен нарушениями сперматогенеза, приводящими к отсутствию или снижению концентрации сперматозоидов, повышению доли морфологически аномальных форм, снижению подвижности сперматозоидов, и, соответственно, их оплодотворяющей способности [3]. Также бесплодие у мужчин может быть обусловлено нарушением транспорта сперматозоидов по семявыносящим протокам.

В течение последних нескольких десятилетий распространенность бесплодия и субфертильности значительно увеличилась, в первую очередь в развитых странах [4]. Около 15% супружеских пар репродуктивного возраста во всем мире имеют проблемы с зачатием ребенка, что в абсолютных цифрах составляет примерно 70 млн пар. Тенденция к увеличению распространенности бесплодия может быть обусловлена различными причинами: изменениями репродуктивного поведения (откладывание деторождения на поздний репродуктивный возраст), высокой частотой неинфекционных (генитальный эндометриоз, миома матки) и инфекционных (гонорея, хламидийная инфекция) гинекологических заболеваний. Факторы внешней среды, такие как загрязнение воздуха и почвы, контакт с различными химикатами, рассматриваются в качестве причины снижения как женской, так и мужской фертильности, особенно в развитых странах [5]. Различные факторы образа жизни, такие как питание, наличие хронических заболеваний, стрессы, аллергии, курение и употребление алкоголя, также рассматриваются как потенциальные причины снижения фертильности.

Токсическое воздействие различных вредных веществ на репродуктивную систему человека может приводить к нарушению синтеза стероидных гормонов, а также к прямому повреждению тканей репродуктивных органов [6].

Известно, что основным патофизиологическим механизмом негативного влияния токсических веществ на репродукцию является развитие окислительного стресса – важного компонента различных серьезных заболеваний человека, а также старения. Процесс повреждения клетки в результате окисления приводит к гибели клеток и образованию конечных продуктов – в том числе молекул с неспаренными электронами, формирующих свободные радикалы. Свободные радикалы вызывают дальнейшее повреждения различных клеточных компонентов – липидов клеточной мембраны, аминокислот, нуклеиновых кислот. Считается, что антиоксидантная молекула способна замедлять или даже предотвращать повреждение других молекул, а значит, потенциальное образование свободных радикалов, таким образом, разрывая формирование патологического круга [7].

Были идентифицированы два основных типа свободных радикалов: активные формы кислорода и активные формы азота. Активные формы кислорода являются продуктами нормального метаболизма клетки и состоят из ионов кислорода, свободных радикалов и пероксидов. Добавление одного электрона к кислороду образует супероксидный анион-радикал, который затем может конвертироваться в гидроксильный радикал, пероксильный радикал или пероксид водорода. Свободные радикалы стремятся вступить в химические реакции, которые

освободят их от неспаренного электрона, в результате чего происходит развитие окисления [8]. Различными группами ученых показано, что наличие активных форм кислорода в эндометрии или яичниках ассоциировано с нарушениями репродуктивной функции [9, 10]. Оксидативный стресс является следствием дисбаланса между уровнем активных форм кислорода и активностью антиоксидантной системы организма. Естественная антиоксидантная система включает в себя различные ферменты – каталазу, глутатион пероксидазу, супероксид дисмутазу и глутатион редукатазу, а также различные неферментные факторы.

Антиоксиданты – группа лекарственных препаратов, которые нейтрализуют свободные радикалы. К антиоксидантам относятся витамины, минералы, а также полиненасыщенные жирные кислоты. Различные антиоксиданты (в виде биологически активных добавок) и поливитамины часто назначаются в качестве прегравидарной подготовки женщинам и мужчинам, планирующим естественную беременность и испытывающим трудности с зачатием, или пациентам на этапе подготовки к программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Целью назначения препаратов является увеличение фертильности и повышение эффективности программы ВРТ, однако эффективность подобной терапии окончательно не определена [11]. Следует отметить, что в связи с доступностью антиоксидантных препаратов невозможно контролировать их распространение, что может оказывать влияние на результаты исследований. Наиболее часто в репродуктивной медицине используют витамины А, С и Е, омега-3полиненасыщенные кислоты, минеральные комплексы. Вышеперечисленные препараты назначаются как в виде монотерапии, так и в комбинации. В данном обзоре литературы представлены современные данные литературы относительно влияния витаминов А, С, Е, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, мелатонина и кофермента Q10 на различные аспекты репродуктивной функции человека.

ВИТАМИНЫ А, С, Е

Аскорбиновая кислота (витамин С) относится к водорастворимым витаминам, источником витамина С являются в основном фрукты, ягоды и зелень (шиповник, лимоны, грейпфруты, клубника, смородина, облепиха). Витамины А и Е относятся к жирорастворимым витаминам. Витамин А (ретинол) содержится в продуктах животного происхождения: сливочном масле, яичном желтке, печени трески. В растительных продуктах ретинол практически не содержится, однако многие овощи и фрукты (зелень, морковь, шпинат, персики, садовые ягоды) содержат каротин, который является провитамином А и может конвертироваться в ретинол. Термином «витамин Е» обозначают ряд химических соединений (токоферолов), схожих по химической структуре и биологическим эффектам. Наиболее активным их них является D-альфатокоферол. Источником витамина Е являются различные растительные масла (подсолнечное, кукурузное, арахисовое, соевое), а также молочные продукты и яйца. Витамины

А, С и Е часто используют в комбинации, поскольку витамин Е улучшает биодоступность витамина А, который, в свою очередь, усиливает антиоксидантные свойства витамина С.

Несмотря на то что история изучения данных витаминов насчитывает уже более 100 лет, их роль в терапии нарушений репродуктивной функции и при беременности окончательно не определена. Elizabeth H. Ruder и соавт. в 2015 году изучили связь между приемом различных витаминных комплексов и временем до наступления беременности у молодых пар с бесплодием неясного генеза. Хотя ни один из комплексов не уменьшал время до достижения живорождения по сравнению с группой плацебо, некоторые витамины оказались эффективны в определенных категориях пациенток. Так, прием витамина С в 1,1 раза снижал время до достижения живорождения v пациенток младше 35 лет, имеющих массы тела 25 кг/м² или менее. Прием витамина Е снижал аналогичный показатель в 1,1 раза у пациенток в возрасте 25 лет и старше. Авторы подчеркивают необходимость дальнейшего исследования данной проблемы [12]. Также существуют данные о негативном влиянии витаминов на репродукцию. В 2016 году группа ученых из Японии показала, что прием витамина в рамках прегравидарной подготовки и/или во время беременности ассоциирован с повышенным риском эмоциональных и поведенческих расстройств у детей [13]. Результаты оценивали после корректировки по клиническим характеристикам пациенток (возраст, паритет, наличие вредных привычек, особенности питания, образование обоих родителей, доход семьи, гестационный возраст, антропометрические показатели).

Большой интерес представляют отдельные исследования роли витаминных комплексов в циклах BPT. Ozkaya MO и соавт. показали, что назначение пациенткам витаминов А, С и Е в течение 45 дней перед циклом ВРТ приводит к значимому снижению уровня маркеров окислительного стресса в крови и фолликулярной жидкости, а также незначительному повышению активности ферментов антиоксидантной защиты [14]. Стоит отметить, что авторы не оценивали качество ооцитов и эмбрионов, а также клинические исходы программы ВРТ, вследствие пилотного характера данного исследования. Интрафолликулярная концентрация гамма-токоферола (один из компонентов витамина Е) рассматривается в качестве предиктора качества эмбрионов в циклах BPT [15]. Best MW и соавт. показали, что ооцит-кумулюсный комплекс является первичным очагом обратного захвата ретиноидов и биосинтеза политрансретиноевой кислоты (форма витамина А, которая синтезируется организмом человека) [16]. Предполагается, что политрансретиноевая кислота играет важную роль в процессе фолликулогенеза за счет регуляции синтеза коннексина 43 – основного белка межклеточных щелевидных соединений в клетках гранулезы.

Поливитаминные комплексы, содержащие витамины А, С и Е, часто назначаются мужчинам с патозооспермией, в том числе в рамках подготовки к циклу ВРТ. Во многих исследованиях продемонстрировано положительное влияние данных витаминов на качество эякулята (прежде всего, концентрацию и подвижность сперматозоидов) [17]. Показано, что длительный прием (не менее 3 месяцев) витаминных комплексов снижает уровень фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин с варикоцеле [18], что имеет важное значение в прегравидарной подготовке, так как фрагментация ДНК сперматозоидов в большей степени, чем другие показатели спермограммы, влияет на течение беременности и здоровье потомства [19].

ОМЕГА-3-ПОЛИНЕНАСЫШЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) относятся к эссенциальным (незаменимым) жирным кислотам (не могут быть синтезированы в организме человека). Наиболее важными омега-3-ПНЖК являются альфа-линоленовая кислота (АЛК), эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК). Основным пищевым источником омега-3 являются некоторые сорта рыбы (лосось, форель, семга, сельдь, скумбрия, треска), морепродукты, орехи, растительные масла (кукурузное, оливковое), овощи (шпинат, авокадо, брокколи, цветная капуста). Большинство лекарственных препаратов представляют собой комбинацию ПНЖК семейства омега-3 эйкозапентаеновой кислоты, докозагексаеновой кислоты и витамина Е.

Омега-3 были открыты в 1923 г. группой американских ученых, однако вплоть до 80-х годов прошлого века их биологическая роль оставалась малоизученной. В 1988 г. датские ученые показали, что эскимосы, живущие в Гренландии и употребляющие большое количество жирной рыбы, имеют большую продолжительность жизни и меньший риск сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с другими народами, а также по сравнению с эскимосами, сменившими место жительства и систему питания. На сегодняшний день известно, что дефицит омега-3 является доказанным фактором риска сердечнососудистых заболеваний, однако это далеко не единственная область применения данного комплекса. Во многих исследованиях показана польза от приема омега-3 в различных областях медицины: психиатрии (шизофрения, депрессивные расстройства), офтальмологии (катаракта, макулярная дистрофия), эндокринологии (осложнения сахарного диабета). Предполагается, что дефицит омега-3 также играет роль в развитии нарушений репродуктивной системы, прежде всего, нарушений сперматогенеза у мужчин и менструального цикла у женщин. Многие исследователи считают, что прием омега-3 может приносить потенциальную пользу пациенткам с синдромом поликистозных яичников, эндометриозом, имеющих избыточную массу тела, или на этапе планирования беременности или подготовки к циклу ВРТ (как правило, омега-3 назначается обоим супругам) [6].

Роль препаратов омега-3 в комплексном лечении генитального эндометриоза изучена в различных исследованиях. Проблема терапии эндометриоза крайне актуальна в современном мире: заболеваемость неуклонно увеличивается, эндометриозом чаще страдают молодые пациентки, а основными симптомами являются болевой синдром

и бесплодие, что оказывает значимое негативное воздействие на качество жизни. Поэтому поиск различных методов лечения эндометриоза и связанных с ним осложнений находится в эпицентре внимания врачей различных специальностей. Khanaki K. и соавт. показали. что соотношение между ЭПК и арахидоновой кислотой в сыворотке крови пациенток отражает степень тяжести заболевания [20]. Кроме того, употребление большого числа омега-3 в пищевых продуктах уменьшает выраженность дисменореи при эндометриозе, что способствует улучшению качества жизни пациенток [21]. Согласно результатам одного из крупнейших в мире исследований - Исследование здоровья медсестер (англ. Nurses' Health Study), у пациенток, употребляющих в пищу омега-3 в количестве выше 75-го процентиля, на 22% реже диагностировали генитальный эндометриоз [22].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенной эндокринопатией у женщин репродуктивного возраста. Согласно данным ВОЗ, СПКЯ является наиболее частой причиной ановуляции и связанного с ней ановуляторного бесплодия, затрагивая 4-12% популяции женщин во всем мире [23]. Диагностические критерии СПКЯ в настоящее время включают наличие олиго- и/или ановуляции. клинических и/или биохимических признаков гиперандрогении, а также поликистозных яичников по данным ультразвукового исследования [24]. СПКЯ часто сопровождается различными метаболическими нарушениями - инсулинорезистентностью, дислипидемией, ожирением, повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа и связанных с этими патологиями осложнений. Большинство опубликованных работ демонстрируют положительное влияние приема омега-3 на метаболический профиль пациенток с СПКЯ. Группа исследователей из Ирландии показали, что назначение омега-3 пациенткам с СПКЯ улучшает андрогенный профиль, а также показатели липидограммы у молодых пациенток [25]. Одним из фрагментов данной работы был анализ культуры тека-клеток яичника коровы: в данной модели арахидоновая кислота модулировала секрецию андростендиона, что может служить объяснением клинических данных. Похожие результаты были получено в исследовании ученых из Ирана: назначение омега-3 у пациенток с СПКЯ приводило к снижению соотношения общий холестерин/липопротеины высокой плотности и липопротеины низкой плотности/липопротеины высокой плотности, но не влияло значимо на уровень триглицеридов [26]. Авторы связывают данные эффекты с активацией экспреспараоксоназы-1 – фермента, препятствующего перекисному окислению липидов, т.е. обладающего антиоксидантной активностью, сывороточная ферментативная активность пароксоназы была значимо выше в группе пациенток, получавших омега-3. Авторы рекомендует прием омега-3 всем пациенткам с СПКЯ для снижения кардиоваскулярных рисков. Особого внимания заслуживают пациентки с СПКЯ, имеющие избыточную массу тела и ожирение, поскольку при сочетании данных состояний вероятность развития метаболических нарушений увеличивается. Mohammadi E и соавт. в рандомизированном двойном слепом исследовании назначали препараты омега-3 молодым пациенткам с СПКЯ и избыточной массой тела/ ожирением. Прием омега-3 в течение 8 недель приводил к значимому снижению уровня адипонектина, глюкозы, инсулина, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, а также индекса инсулинорезистентности (в сравнении с группой плацебо). Кроме этого, в группе пациенток, принимавших омега-3, наблюдали снижение уровня триглицеридов и повышение уровня липопротеинов высокой плотности по сравнению с исходными показателями [27]. Следует отметить, что механизм благоприятного воздействия омега-3 на метаболической профиль у пациенток с СПКЯ не определен, что во многом связано с тем, что клеточные механизмы, лежащие в осно-



рекомендован в качестве дополнительного источника

- омега-3 ПНЖК (докозагексаеновой
- и эйкозапентаеновой кислот), **фолиевой кислоты (В9)**
- витаминов A, D, E, B12

для женщин

- планирующих зачатие
- беременных
- кормящих грудью

Состав: рыбий жир (страна добычи – Исландия), желатин, витамин Е, фолиевая кислота, витамин В12.

Суточный прием (4 капсулы/2г) содержит, не менее:

- омега 3 ПНЖК 400 мг, в т.ч. докозагексаеновая кислота – 200 мг, эйкозапентаеновая кислота – 160 мг
- витамин А 0,6 мг
- витамин D₃ 5,0 мкг
- витамин Е 4,0 мг
- витамин В12 0,6 мкг
- фолиевая кислота 100 мкг



Продукт компании «Экко Плюс» www.eccoplus.com



ве формирования метаболических нарушений при СПКЯ, окончательно не изучены. Исследования в данной области продолжаются: с появлением новых лабораторных методов изучаются новые возможные мишени воздействия омега-3 на метаболический профиль пациенток с СПКЯ [28]. Несмотря на большое число исследований, демонстрирующих положительные эффекты назначения омега-3 женщинам с СПКЯ, мета-анализ, проведенный в 2016 г., не показал значимого влияния омега-3 на андрогенный профиль у пациенток с СПКЯ [28]. Влияние омега-3 на липидный профиль также оценивали только в отдельных исследованиях, имеющих различные ограничения по объему выборки, дизайну исследования, а также критериям диагностики и включения/исключения.

Репродуктологи и андрологи часто назначают препараты омега-3 пациентам перед вступлением в программу ВРТ. Такие исследования представляют большой научный интерес, поскольку в рамках программы ВРТ возможно проанализировать потенциальные механизмы воздействия антиоксидантов на репродуктивную функцию.

Так, Mirabi Р. и соавт. показали, что концентрация ЭПК в сыворотке пациенток является независимым предиктором качества полученных ооцитов в циклах ВРТ [29]. Похожие результаты были получены в работах ученых из Нидерландов: преконцепционное потребление в пищу большого числа продуктов, богатых омега-3, увеличивало число эмбрионов с отличной морфологией, не оказывая негативного влияния на овариальный ответ и гормональные показатели [30]. Существуют противоположные данные – в проспективном когортном исследовании Jungheim E.S. и соавт. повышение альфа-линоленовой кислоты в крови пациенток, проходящих программу ЭКО, было ассоциировано со снижением частоты наступления беременности [31]. Авторы предполагают, что негативное влияние уровня альфа-линоленовой кислоты может быть связано с нарушением процесса имплантации, хотя патогенетические механизмы данных нарушений на сегодняшний день неизвестны.

Известно, что ЭПК и ДГК превалируют в животных источниках омега-3, то есть в жире рыб. А растительные источники (масла) хоть и содержат омега-3, но большая часть омега-3 в них представлена кислотой АЛК. В свете результатов представленных исследований можно утверждать, что рыбий жир предпочтительнее растительных источников, так как, кроме вышеназванного преимущества, является органическим, не синтезированным продуктом, что особенно актуально в контексте планирующей беременности.

Многие исследователи подчеркивают положительное влияние препаратов омега-3 на параметры сперматогенеза у мужчин, особенно у мужчин с патозооспермией неясной этиологии. Еще в конце XX в. было показано, что уровень ДГК в мембране сперматозоидов значимо ниже у мужчин с астенозооспермией и бесплодием по сравнению с фертильными мужчинами. В более поздних работах продемонстрирована значимая положительная корреляция между уровнем омега-3 в семенной плазме

и ферментативной активностью антиоксидантной системы [32]. В клинических исследованиях отмечено положительное влияние препаратов омега-3 на концентрацию, подвижность и морфологию сперматозоидов [33]. Кроме того, омега-3 применяются в составе комплексной терапии эректильной дисфункции, особенно у молодых мужчин или мужчин с сахарным диабетом, гипертонической болезнью или ишемической болезнью сердца, имеющих противопоказания к назначению других препаратов [34].

МЕЛАТОНИН

Мелатонин - основной гормон эпифиза, синтезируется мелатонин в организме человека (преимущественно во время сна), основной функцией данного гормона является регуляция суточных ритмов. Мелатонин был открыт в 1953 г. американским дерматологом Аароном Лернером, изучавшим патогенез витилиго. Во второй половине XX в. многие исследователи изучали биологическую роль мелатонина, однако в практической медицине подобные препараты фактически не применялись. Антиоксидантные свойства мелатонина были открыты в 1993 г. американским ученым Расселом Рейтером, и в 21 веке мелатонин широко применяется в клинической практике, в том числе и в репродуктивной медицине.

В 2008 г. ученые из Японии показали, что прием мелатонина в программе ЭКО увеличивает частоту оплодотворения ооцитов, но не влияет на частоту наступления беременности и живорождения [35]. Большинство последующих исследований были направлены на поиск категорий пациенток, которым назначение мелатонина принесет наибольшую пользу. В исследовании Eryilmaz О.G. и соавт. мелатонин назначали женщинам с бесплодием неясного генеза, имеющим различные нарушения сна, во время стимуляции суперовуляции в программе ЭКО. Интересно, что прием мелатонина оказывал значимое благоприятное воздействие на эмбриологические характеристики цикла (число ооцитов, доля зрелых ооцитов, качество эмбриона), но не влиял на качество сна пациенток и клинические исходы цикла [36]. Противоположные данные были получены в исследовании Unfer V. и соавт.: пациенткам с повторными неудачами ЭКО назначали мелатонин в комбинации с миоинозитолом в течение 3-х месяцев, в результате среднее число ооцитов, эмбрионов, а также частота наступления клинической беременности были значимо выше аналогичных показателей в предыдущих циклах у этих же пациенток [37]. В 2014 г. начато крупное клиническое исследование эффективности мелатонина в лечении бесплодия: в рамках данной работы проводится оценка различных доз мелатонина на результаты программы ЭКО.

Репродуктивные эффекты мелатонина не ограничиваются влиянием на фертильность женщин: сперматозоиды также имеют рецепторы к мелатонину. В экспериментах in vitro показано, что добавление мелатонина к образцам эякулята увеличивает общую подвижность сперматозоидов [38]. Концентрация мелатонина в семенной плазме является одним из критериев оценки тяжести патозооспермии [39]. Мелатонин показал себя эффективным для улучшения показателей эякулята как на моделях животных, так и на модели человека in vitro. Однако препараты мелатонина применяются в андрологии менее широко по сравнению с другими антиоксидантами. В исследовании Вејагапо І. и соавт. назначение мелатонина пациентам с патозооспермией перед циклом ВРТ приводило к снижению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов, а также к повышению числа эмбрионов отличного качества [40].

кофермент о

Кофермент Q (убихинон) – это группа коферментов, содержащих хиноидную группу (обозначается Q) и несколько изопрениловых групп (у человека – 10, поэтому кофермент Q10). Химическая структура кофермента Q10 была открыта в 1957 г., а в 60-х г.г. прошлого века был создан препарат, который активно применяли в терапии кардиологической патологии. В 1978 г. Питер Митчел получил Нобелевскую премию в области химии за связанные с убихиноном исследования.

Убихинон является компонентом цепи переноса электронов и принимает участие в процессе окислительного фосфорилирования. Кофермент Q10 синтезируется в организме человека из мевалоновой кислоты и производных тирозина и фенилаланина. Пищевыми источниками кофермента Q10 являются различные сорта мяса (курица, говядина), растительные масла, орехи.

Биоэнергетические и антиоксидантные свойства кофермента 010 указывают на его возможную роль биохимии спермы и фертильности человека. Кофермент О10 обнаруживается в семенной жидкости человека, при этом его концентрация ассоциирована с концентрацией и подвижностью сперматозоидов. Различные исследователи наблюдали обратную корреляцию между уровнем кофермента Q10 в семенной плазме, маркерами оксидативного стресса и концентрацией сперматозоидов с патологической морфологией, что стало основанием для широкого назначения данного препарата мужчинам с нарушениями репродуктивной функции. При этом имеющиеся в литературе данные относительно влияния кофермента Q10 на параметры эякулята остаются противоречивыми. Safarinejad M.R. и соавт. показали, что ежедневный прием 200 мг кофермента Q10 приводит к значимому улучшению концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов у пациентов с олигоастенотератозооспермией неясной этиологии [41]. В исследовании Nadjarzadeh A. и соавт. назначение аналогичной дозы препарата мужчинам с патозооспермией приводило к снижению уровня маркеров оксидативного стресса, но не влияло на показатели спермограммы [41]. По данным мета- анализа, проведенного в 2013 г., кофермент Q10 в целом положительно влияет на основные показатели спермограммы,

однако ничто не указывает на его эффективность в повышении частоты наступления беременности и живорождения [42].

Роль кофермента Q10 в женской репродуктивной системе на сегодняшний день изучена недостаточно. Özcan P. и соавт. в исследованиях на мышах показали, что кофермент Q10 уменьшает повреждение ткани яичника в условиях окислительного стресса [42]. Тем не менее имеющихся данных недостаточно для широкого использования препаратов кофермента Q10 в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на быстрое развитие различных методов диагностики и лечения нарушений репродуктивной функции, распространенность бесплодия постоянно увеличивается, а эффективность программ ВРТ остается на стабильном уровне и не имеет тенденции к повышению. В связи с этим интерес исследователей вызывает поиск новых подходов, способных повысить показатели общего и репродуктивного здоровья пациентов, приводя к повышению эффективности лечения бесплодия без существенного увеличения затрат. Врачи различных специальностей (гинекологи, андрологи, эндокринологи) в дополнении к традиционным методам терапии бесплодия дают рекомендации по изменению образа жизни и назначают антиоксидантные комплексы.

Существует большое число отдельных исследований, демонстрирующих пользу от приема антиоксидантных препаратов на этапе подготовки к самостоятельной беременности или к циклу ВРТ. Однако, согласно данным Кохрановского обзора, прием различных антиоксидантных комплексов не увеличивает шансы наступления беременности у субфертильных пациенток [43]. Сложность изучения данной проблемы обусловлена несколькими факторами. Во-первых, вследствие гетерогенности исследований (различные группы пациентов, критерии включения и исключения, дозы и комбинации препаратов) сложно обобщить имеющиеся результаты. Во-вторых, в большинстве работ изучали отдельные параметры (параметры спермограммы, уровни гормонов, эмбриологические характеристики или частоту наступления беременности), что делает невозможным проведение комплексного анализа влияния антиоксидантов на репродуктивную систему человека. В-третьих, ни в одном из крупных исследований не оценивали частоту живорождения в качестве конечной точки. Наконец, витамины и антиоксидантные добавки не являются рецептурными препаратами, их реализация происходит не только в аптеках, но и в магазинах здоровой пищи, интернет-магазинах, супермаркетах, фитнес-клубах. Поэтому учет распространения данных препаратов крайне затруднен.

Витамины и антиоксиданты широко распространены во всем мире, эти препараты часто назначаются при подготовке к самостоятельной беременности или циклу ВРТ. Для создания алгоритмов индивидуальной подготовки пациентов к беременности необходимо проведение дальнейших исследований достаточной мощности.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Jose-miller AB, Boyden JW, Frey KA. Infertility. Am Fam Physician. 2007;75:849-56.
- Gurunath S, Pandian Z, Anderson RA, Bhattacharya S. Defining infertility-a systematic review of prevalence studies. Hum Reprod Update. 2011;17(5):575-88.
- Долгушина Н.В., Ратушняк С.С., Сокур С.А., Глинкина Ж.И., Калинина Е.А. Риск анеуплоидии эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий у мужчин с патозооспермией (мета-анализ). Акушерство и гинекология. 2012; 7: 4-13.
- Practice Committee of tAmerican Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril. American Society for Reproductive Medicine; 2008, Nov; 90(5 Suppl): S60.
- Казанцева Е., Долгушина Н.В., Донников А.Е., Беднягин Л.А., Баранова Е.Е., Терешков П.П. Влияние пренатальной экспозиции бенз(а) пирена, стирола и формальдегида на массу тела при рождении в зависимости от полиморфизмов генов системы детоксикации. Акушерство и гинекология, 2016: 7: 68-78.
- Казанцева Е., Долгушина Н.В., Ильченко И.Н. Влияние антропогенных химических веществ на течение беременности. Акушерство и гинекология. 2013; 2: 10-7.
- Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редоксзависимых процессов. Успехи биологической химии. 2014; 54: 299-348.
- 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.
- Meldrum DR, Casper RF, Diez-Juan A, Simon C, Domar AD, Frydman R. Aging and the environment affect gamete and embryo potential: Can we intervene? Fertil Steril [Internet]. Elsevier Inc.; 2016; 105(3): 548-59. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.01.013.
- 10. Иванча К.А., Сыркашева А.Г., Володина М.А., Пятаева С.В., Суханова Ю.А., Высоких М.Ю. и др. Роль маркеров оксидативного стресса в прогнозировании исходов вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2017; 5: 98-103.
- 11. Ehsan M, Moaddab A, Ganji M. Oxidative stress biomarkers in endometrial secretions: A comparison between successful and unsuccessful in vitro fertilization cycles. J Reprod Immunol [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2016; 116: 70-5. Available from: http://dx.doi. org/10.1016/j.jri.2016.05.003.
- 12. Ruder EH, Hartman T, Reindollar RH, Goldman BM. Female dietary antioxidant intake and time to pregnancy among couples treated for unexplained infertility. Fertil Seril. 2014; 101(3): 759-66.
- 13 Ishikawa Y Tanaka H Akutsu T Koide K Sakuma M, Okazaki M et al. Prenatal vitamin A supplementation associated with adverse child behavior at 3 years in a prospective birth cohort in Japan. Pediatr Int. 2016; 58: 855-61.
- 14. Demirel S. Ozkava MO. Multivitamin and mineral supplementation modulates oxidative stress and antioxidant vitamin levels in serum and follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization. Fertil Seril. 2010; 94(6):2465-6.
- 15. Kim K, Bloom MS, Browne RW, Bell EM, Yucel RM, Fujimoto VY. Associations between follicular fluid high density lipoprotein particle components and embryo quality among in vitro fertilization patients, J Assist Reprod Genet [Internet]. Journal of Assisted Reproduction and

- Genetics; 2016; 34(1): 1-10. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s10815-016-0826-x.
- 16. Best MW, Wu J, Pauli SA, Kane MA, Pierzchalski K, Session DR, et al. A role for retinoids in human oocyte fertilization: regulation of connexin 43 by retinoic acid in cumulus granulosa cells. J Assist Reprod Genet. 2015; 21(6): 527-34.
- 17. Ahmadi S, Bashiri R, Ghadiri-anari A. Nadjarzadeh MDA. Antioxidant supplements and semen parameters: An evidence based review. Int J Reprod Biomed. 2016; 14(12): 729 – 36
- 18. Gual-frau J, Abad C, Amengual MARÍAJ, Hannaoui N, Checa MA, Ribas-maynou J, et al. Oral antioxidant treatment partly improves integrity of human sperm DNA in infertile grade I varicocele patients. Hum Fertil. 2015; 18(January 2014): 1-5.
- 19. Bisht S, Dada R. Oxidative stress: Major executioner in disease pathology, role in sperm DNA damage and preventive strategies. Front Biosci. 2017; Jun 1(9): 420-427.
- 20. Khanaki K, Nouri M, Ardekani AM, Ghassemzadeh A, Sadeghi MR, Darabi M, et al. Evaluation of the Relationship between Endometriosis and Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids. Iran Biomed J. 2012; 16(January): 38-43.
- 21. Hansen S, Knudsen U. Endometriosis, dysmenorrhoea and diet. Eur J Obs Gynecol Reprod Bio. 2013; 169(2): 162-71.
- 22. Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertonejohnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. Hum Reprod. 2010: 25(6): 1528-35.
- 23. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet], 2004; 18(5); 671-83. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/ retrieve/pii/S1521693404000914.
- 24. Azziz R, Tarlatzis R, Dunaif A, Ibanez L, Pugeat M, Taylor A, et al. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril [Internet]. 2004; 81(1): 19-25. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/ pii/S001502820302853X.
- 25. Phelan N, Connor AO, Tun TK, Correia N, Boran G, Roche HM, et al. Hormonal and metabolic effects of polyunsaturated fatty acids in young women with polycystic ovary syndrome : results from a cross-sectional analysis and a randomized, placebo-controlled, crossover trial 1-4. Am J Clin Nutr. 2011; 93(3): 652-62.
- 26. Mohammadi E, Rafraf M. Benefits of Omega-3 Fatty Acids Supplementation on Serum Paraoxonase 1 Activity and Lipids Ratios in Polycystic Ovary Syndrome. Heal Promot Perspect. 2012;2(2):197-204.
- 27. Mohammadi E, Rafraf M, Farzadi L. Effects of omega - 3 fatty acids supplementation on serum adiponectin levels and some metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome. Asia Pac J Clin Nutr. 2012;21(July):511-8.
- 28. Zaree M, Sc M, Shahnazi V, Sc M, Fayezi S, Ph D, et al. Expression Levels of PPAR y and CYP-19 in Polycystic Ovarian Syndrome Primary Granulosa Cells : Influence of ω -3 Fatty Acid. Int J Fertil Steril. 2015;9(2):197-204.
- 29. Mirabi P, Chaichi MJ, Esmaeilzadeh S, Gholam S, Jorsaraei A, Bijani A. The role of fatty acids on ICSI outcomes: a prospective cohort study. Lipids Health Dis [Internet]. Lipids in Health and Disease; 2017;16(18):1-9. Available from: http://dx.doi.org/10.1186/s12944-016-0396-z
- 30. Hammiche F, Vujkovic M, Wijburg W, Vries JHM De, Macklon NS, Laven JSE, et al. Increased pre-

- conception omega-3 polyunsaturated fatty acid intake improves embryo morphology. Fertil Seril. 2011: 95(5): 1820-3.
- 31. Jungheim E, Macones G, Odem R, Patterson B, Moley K. Elevated serum alpha-linolenic acid levels are associated with decreased chance of pregnancy after in vitro fertilization. Fertil Seril. 2012; 96(4): 880-3.
- 32. Safarinejad MR. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on semen profile and enzymatic anti-oxidant capacity of seminal plasma in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a double-blind, placebo-controlled, randomised study. Andrologia. 2011; 43(1): 38-47.
- 33. Yao DF, Mills JN, Male infertility: lifestyle factors and holistic, complementary, and alternative therapies. Asian J Androl. 2016;18(3):410-8.
- 34. Gambone JC, Morris MA, Esposito K, Giugliano D, Ignarro LJ. Lifestyle and metabolic approaches to maximizing erectile and vascular health. Int J Impot Res [Internet]. Nature Publishing Group; 2011;24(2):61-8. Available from: http:// dx.doi.org/10.1038/ijir.2011.51.
- 35. Tamura H, Takasaki A, Miwa I, Taniguchi K, Maekawa R, Asada H, et al. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. J Pineal Res. 2008:44(3):280-7.
- 36. Eryilmaz OG, Devran A, Sarikaya E. Melatonin improves the oocyte and the embryo in IVF patients with sleep disturbances, but does not improve the sleeping problems. J Assist Reprod Genet. 2011;28(9):815-20.
- 37. Unfer V, Raffone E, Rizzo P, Buffo S. Effect of a supplementation with myo-inositol plus melatonin on oocyte quality in women who failed to conceive in previous in vitro fertilization cycles for poor oocyte quality: a prospective, longitudinal, cohort study. Gynecol Endocrinol. 2011;27(11):857-61.
- 38. Ortiz A. Espino J. Beiarano I. Lozano G. Monllor F, García J, et al. High endogenous melatonin concentrations enhance sperm quality and short-term in vitro exposure to melatonin improves aspects of sperm motility. J Pineal Res. 2011;50(2):132-9.
- 39. Kratz A, Piwowar A, Michal Zeman C. Decreased melatonin levels and increased levels of advanced oxidation protein products in the seminal plasma are related to male infertility. Reprod Fertil Dev. 2016;28(4):507-15.
- 40. Date R, Date R, Date A, Manuscript O. Exogenous melatonin supplementation prevents oxidative stress-evoked DNA damage in human spermatozoa. J Pineal Res. 2014;57(3):333-9.
- 41. Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, Safarinejad S. Effects of the Reduced Form of Coenzyme Q 10 (Ubiquinol) on Semen Parameters in Men with Idiopathic Infertility: a Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Study. J Urol [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;188(2):526-31. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.03.131.
- 42. Lafuente R, González-comadrán M, Solà I, López G, Brassesco M. Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis. J Assist Reprod Genet. 2013;30(9):1147-56.
- 43. Mg S, Brown J, Clarke J, Rj H. Antioxidants for female subfertility (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2013;(8):123.