

Роль антиоксидантной терапии в повышении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий

А.Г. Сыркашева✉, ORCID: 0000-0002-7150-2230, a_syrkasheva@oparina4.ru

Н.В. Долгушина, ORCID: 0000-0003-1116-138X, n_dolgushina@oparina4.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Введение. Бесплодие, т.е. неспособность достичь клинической беременности в течение 12 мес. регулярной половой жизни без контрацепции, является актуальной медицинской проблемой и затрагивает до 15–25% супружеских пар в западных странах.

Цель. Оценить эффективность профилактического назначения антиоксидантов для подготовки к циклам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в зависимости от уровня антропогенных химических веществ в организме пациентки.

Материалы и методы. В рандомизированное клиническое исследование включены 144 пациентки с бесплодием, обратившиеся для проведения ВРТ. Перед проведением лечения методами ВРТ всем пациенткам определяли уровень антропогенных химических веществ (АХВ) в крови методом масс-спектрометрии. Определяли концентрацию следующих веществ: ртуть, кадмий, свинец, бисфенол А. Для оценки суммарного уровня АХВ была разработана условная шкала, разработанная ранее. Пациентки были разделены на группы в зависимости от уровня АХВ: группу 1 составили 72 пациентки с высоким уровнем АХВ (5 баллов и более), группу 2 составили 72 пациентки с низким уровнем АХВ. Антиоксидантную терапию в экспериментальной группе проводили в течение 2 мес. перед проведением ВРТ. В качестве антиоксидантной терапии использовали коэнзим Q10 300 мг/сут перорально, эйкозапентаеновую кислоту 300 мг/сут перорально, докозагексаеновую кислоту 200 мг/сут перорально. Все пациентки в контрольной группе не принимали антиоксидантные препараты как минимум 6 мес. до вступления в цикл ВРТ.

Результаты. При оценке клинических исходов циклов ВРТ отмечено положительное влияние антиоксидантной терапии как у пациенток с высоким уровнем АХВ, так и пациенток с низким уровнем АХВ, в результате в группе пациенток, получавших антиоксидантную терапию, шансы наступления беременности были в 2,3 раза выше по сравнению с контрольной группой. Число пациенток, подвергавшихся лечению, составило 5 как для общей группы пациентов, так и для подгрупп в зависимости от уровня АХВ.

Заключение. Полученные результаты позволяют рекомендовать назначение антиоксидантной терапии для подготовки пациенток к программам ВРТ.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, качество эмбрионов, коэнзим Q10, эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, антропогенные химические вещества

Для цитирования: Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В. Роль антиоксидантной терапии в повышении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицинский совет.* 2021;(12):353–359. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-353-359>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of antioxidant therapy in enhancing the effectiveness of assisted reproductive technology programs

Anastasiya G. Syrkasheva✉, ORCID: 0000-0002-7150-2230, a_syrkasheva@oparina4.ru

Nataliya V. Dolgushina, ORCID: 0000-0003-1116-138X, n_dolgushina@oparina4.ru

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Infertility, i.e. the inability to achieve a clinical pregnancy within 12 months of a regular sexual life without contraception, is a current medical problem and affects up to 15–25% of married couples in Western countries.

Objective. To evaluate the efficacy of prophylactic prescription of antioxidants in preparation for cycles of assisted reproductive technology (ART) depending on the level of anthropogenic chemicals in the patient's body.

Materials and methods. A randomized clinical trial included 144 patients with infertility who applied for ART. Prior to ART treatment, all patients were determined the level of anthropogenic chemical substances (ACS) in the blood by mass spectrometry. The concentration of the following substances was determined: mercury, cadmium, lead, and bisphenol A. The patients were divided

into groups depending on the level of ACS: group 1 consisted of 72 patients with high level of ACS (5 points or more), group 2 consisted of 72 patients with low level of ACS. Antioxidant therapy in the experimental group was performed for 2 months before ART. Coenzyme Q10 300 mg/day orally, eicosapentaenoic acid 300 mg/day orally, and docosahexaenoic acid 200 mg/day orally were used as antioxidant therapy. All patients in the control group did not take antioxidant medications for at least 6 months before entering the ART cycle.

Results. When evaluating the clinical outcomes of ART cycles, a positive effect of antioxidant therapy was noted in both patients with high and low levels of ACS; as a result, the chances of pregnancy were 2.3 times higher in the group of patients who received antioxidant therapy compared to the control group. The number of patients treated was 5 for both the total patient group and the subgroups depending on the level of ACS.

Conclusion. The results obtained allow us to recommend the prescription of antioxidant therapy to prepare patients for ART programs.

Keywords: in vitro fertilization, embryo quality, coenzyme Q10, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, anthropogenic chemical substances

For citation: Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V. The role of antioxidant therapy in enhancing the effectiveness of assisted reproductive technology programs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):353–359. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-353-359>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бесплодие, т.е. неспособность достичь клинической беременности в течение 12 мес. регулярной половой жизни без контрацепции, является актуальной медицинской проблемой и затрагивает до 15–25% супружеских пар в западных странах [1]. По некоторым данным, число супружеских пар с нарушенной фертильностью может быть вдвое больше, если учитывать сложности с вынашиванием беременности [2].

В течение последних десятилетий увеличивается потребность в использовании методов вспомогательной репродукции. К примеру, в США в 1995 г. было проведено 60 тыс. циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а в 2015 г. – 209 тыс. циклов. По данным Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), в 2000 г. в России было проведено 6 тыс. циклов ВРТ, а в 2018 г. – почти 146 тыс. циклов. Однако, несмотря на научные достижения последних десятилетий, эффективность программ ВРТ не превышает 30–35% и не имеет тенденции к увеличению.

Высокая распространенность бесплодия, возрастающая потребность в методах ВРТ мотивируют определять модифицируемые факторы, влияющие на репродуктивное здоровье. В последние годы большое внимание научного сообщества уделяется модификации образа жизни и ограничению контакта с вредными факторами внешней среды в рамках прегравидарной подготовки [3, 4].

Одним из современных трендов в репродуктивной медицине является назначение пероральных антиоксидантов (в основном в виде БАД) пациенткам, планирующим самостоятельную беременность или проведение циклов ВРТ. Однако данных об эффективности

данных препаратов в научной литературе недостаточно. Одним из потенциальных механизмов действия антиоксидантных препаратов может быть снижение окислительного стресса. Окислительный стресс является основным патогенетическим механизмом негативного воздействия вредных факторов окружающей среды на организм человека [5]. Повышение уровня антропогенных химических веществ ассоциировано с нарушениями фертильности, так как репродуктивная система уязвима для воздействия внешних факторов [6].

Цель исследования – оценить эффективность профилактического назначения антиоксидантов для подготовки к циклам ВРТ в зависимости от уровня антропогенных химических веществ в организме пациентки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рандомизированное клиническое исследование включены 144 супружеские пары, обратившиеся для лечения бесплодия с помощью ВРТ в период с 2017 по 2018 г., с отсутствием противопоказаний к проведению ВРТ, подписанным информированным согласием на участие в исследовании. Критериями включения явились нормальный кариотип обоих супругов, отсутствие выраженной патозооспермии (100% тератозооспермия, абсолютная астенозооспермия, все виды азооспермии), возраст женщины от 18 до 39 лет включительно, индекс массы тела женщины от 19 до 25 кг/м² включительно. Критериями исключения явились использование донорских гамет или суррогатного материнства, а также получение 3 и менее ооцитов в день трансвагинальной пункции яичников. Все пациентки постоянно проживали на территории г. Москвы в течение последних 5 лет.

Все включенные в исследование супружеские пары были обследованы согласно приказу Минздрава России №107н от 30.08.2012 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» [3].

Перед проведением лечения методами ВРТ всем пациенткам определяли уровень антропогенных химических веществ (АХВ) в крови методом масс-спектрометрии. Для оценки суммарного уровня АХВ была разработана условная шкала, разработанная ранее (табл. 1). Пациентки были разделены на группы в зависимости от уровня АХВ: группу 1 составили 72 пациентки с высоким уровнем АХВ (5 баллов и более), группу 2 составили 72 пациентки с низким уровнем АХВ.

После разделения пациенток на группы в зависимости от уровня АХВ (высокий/низкий) была проведена их рандомизация для оценки эффективности антиоксидантной терапии.

Группа 1, высокий уровень АХВ ($n = 72$):

- группа 1а, антиоксидантная терапия+ ($n = 36$);
- группа 1б, антиоксидантная терапия– ($n = 36$).

Группа 2, низкий уровень АХВ ($n = 72$):

- группа 2а, антиоксидантная терапия+ ($n = 36$);
- группа 2б, антиоксидантная терапия– ($n = 36$).

Антиоксидантную терапию в экспериментальной группе проводили в течение 2 мес. перед проведением ВРТ. Для этого использовали коэнзим Q10 300 мг/сут перорально, эйкозапентаеновую кислоту 300 мг/сут перорально, докозагексаеновую кислоту 200 мг/сут перорально. Все пациентки в контрольной группе не принимали антиоксидантные препараты как минимум 6 мес. до вступления в цикл ВРТ.

Овариальная стимуляция проводилась по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, доза гонадотропинов была подобрана индивидуально. Триггер овуляции вводили при наличии в яичниках фолликулов диаметром 17 мм и более. В качестве триггера овуляции использован хорионический гонадотропин человека (ХГ) 8000–10 000 МЕ или агонист гонадотропин-рилизинг-гормона 0,2 мг. Поддержка лютеиновой фазы и посттрансферного периода у всех пациенток проведена по стандартному протоколу [7].

Оплодотворение ооцитов осуществляли с помощью интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ). Культивирование и перенос эмбриона

● **Таблица 1.** Шкала оценки суммарного уровня поллютантов в организме

● **Table 1.** Scale for assessing the total level of pollutants in the body

Поллютант	≥50%, 1 балл	≥75%, 2 балла	≥97,5%, 3 балла
Свинец, мкг/л	9,85	13,59	35,36
Кадмий, мкг/л	0,32	0,45	1,45
Ртуть, мкг/л	0,81	1,44	4,50
Бисфенол А, нг/мл	0,52	0,66	12,65

проводили согласно принятым в клинической практике методикам. Долю зрелых ооцитов учитывали как отношение ооцитов на стадии М2 к общему числу полученных ооцитов. Под частотой фертилизации понимали отношение зигот с нормальным оплодотворением к общему числу ооцитов на стадии М2. Блastoцисты отличного качества – эмбрионы классов 4АА, 5АА и 6АА по классификации Гарднера [8]. Во всех случаях был осуществлен селективный перенос эмбриона в нативном цикле.

Через 14 дней после переноса в полость матки определялась концентрация β-ХГ в сыворотке крови пациентки. При визуализации сердцебиения эмбриона через 5 нед. после переноса эмбриона регистрировали клиническую беременность.

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 10 (США). Данные с нормальным распределением представлены как среднее значение (стандартное отклонение). Статистический анализ проводился с применением χ^2 -теста для сравнения категориальных переменных, t -теста для сравнения средних величин.

Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Исследование было одобрено комиссией по этике «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова».

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 144 пациентки, которые были разделены на группы в зависимости от уровня АХВ в организме и назначения антиоксидантной терапии. Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в табл. 2. При сравнении клинико-anamnestических характеристик различий между подгруппами не выявлено.

При оценке параметров овариальной стимуляции (длительность стимуляции, суммарная и ежедневная доза гонадотропинов, частота использования различных препаратов) различий также не было выявлено.

Затем оценили параметры фолликуло-, оо- и раннего эмбриогенеза в группах сравнения. В группе пациенток, имевших низкий уровень поллютантов и получавших антиоксидантную терапию, наблюдали снижение числа фолликулов и ооцитов. Медиана числа фолликулов составила 8 в группе 2а по сравнению с 10 в группе 1а, 11 в группе 1б и 12 в группе 2б ($p = 0,0645$). Медиана числа ооцитов составила 7 в группе 2а по сравнению с 9 в группе 1а, 10 в группе 1б и 9 в группе 2б ($p = 0,0276$).

В группе пациенток, имевших высокий уровень поллютантов и получавших антиоксидантную терапию, наблюдали снижение частоты фертилизации: медиана частоты фертилизации в группе 1а составила 90,9 по сравнению с 100 в группах 1б, 2а и 2б ($p = 0,0973$); табл. 3.

При оценке клинических исходов циклов ВРТ наблюдали повышение частоты наступления клинической бере-

● **Таблица 2.** Клиническая характеристика пациенток в группах сравнения

● **Table 2.** Clinical characteristics of the patients in the comparison groups

	Группа 1а, n=36	Группа 1б, n=36	Группа 2а, n=36	Группа 2б, n=36	p**
Возраст, лет*	32 (28–34)	32 (29–35)	31 (28–33)	30 (28–33)	0,3896
ИМТ, кг/м ² *	21,7 (19,8–23,0)	21,6 (20,4–23,8)	21,2 (20,0–23,5)	21,5 (20,6–22,5)	0,8618
Число беременностей в анамнезе	0 (0–1)	1 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0,8616
Первичное бесплодие, n (%)	18 (50,0)	18 (50,0)	21 (58,3)	19 (52,8)	0,8821
Длительность бесплодия, лет*	4 (2–6)	4 (3–5)	4 (2–5)	4 (2,5–6)	0,7340
Число циклов ВРТ в анамнезе	0 (0–1)	0 (0–1)	0	0 (0–1)	0,0591
АМГ, нг/мл*	3,1 (1,4–5,5)	2,8 (1,5–5,8)	2,9 (1,9–6,3)	3,9 (2,3–6,9)	0,2624
ФСГ, мМЕ/мл*	6,1 (4,7–7,6)	6,7 (5,2–7,5)	6,6 (5,3–8,1)	6,6 (5,4–7,6)	0,6920

*Данные представлены как медиана (интерквартильный размах).

**Тест Краскела – Уоллиса для сравнения непрерывных данных, χ^2 для сравнения категориальных данных.

● **Таблица 3.** Параметры эмбриологического этапа у пациенток в группах сравнения

● **Table 3.** Parameters of the embryological stage in the comparison groups

	Группа 1а, n = 36	Группа 1б, n = 36	Группа 2а, n = 36	Группа 2б, n = 36	p**
Число фолликулов*	10 (6–15)	11 (7–14)	8 (6–11)	12 (8–14)	0,0645
Число ооцитов*	9 (5–14)	10 (6–12)	7 (5–10)	9 (8–13)	0,0276
Число ооцитов, мейоза II*	8 (4–10)	7 (5–11)	5 (3–8)	6 (5–10)	0,2933
Доля зрелых ооцитов*	0,80 (0,67–0,93)	0,83 (0,71–1,0)	0,83 (0,71–1,0)	0,76 (0,55–0,95)	0,2415
Частота фертилизации*	90,9 (77,5–100)	100 (80,9–100)	100 (83,8–100)	100 (95–100)	0,0973
Число бластоцист*	2 (1–5)	3 (1–4)	3 (1–4)	3 (1–4)	0,9527
Число бластоцист отличного качества*	2 (1–4)	2 (1–4)	2 (1–4)	2 (1–4)	0,8890
Частота бластуляции*	0,35 (0,25–0,50)	0,41 (0,18–0,63)	0,50 (0,35–0,71)	0,50 (0,17–0,67)	0,0903
Наличие эмбрионов, пригодных для криоконсервации	22 (61,1%)	24 (66,7%)	26 (72,2%)	22 (61,1%)	0,7181

*Данные представлены как медиана (интерквартильный размах).

**Тест Краскела – Уоллиса для сравнения непрерывных данных, χ^2 для сравнения категориальных данных.

менности и живорождения в группах с использованием антиоксидантной терапии (табл. 4). При внутригрупповом сравнении (группа 1а/1б и 2а/2б) данные различия не достигли статистической значимости.

При сравнении групп 1 и 2 получено статистически значимое повышение частоты наступления беременности в группе 1 (ОШ 2,33, 95% ДИ 1,14; 4,81), однако различия при оценке частоты родов и кумулятивной частоты родов также не достигли статистической значимости. Полученные данные представлены в табл. 4 и на рис.

Было рассчитано число пациентов, лечению подвергавшихся (ЧПЛП, англ. The Number Needed to Treat – NNT).

В подгруппе пациенток с высоким уровнем АХВ (группа 1) абсолютное снижение риска (АСР) было рассчитано по формуле

$$18/36 - 11/36 = 0,5 - 0,306 = 0,194.$$

ЧПЛП было рассчитано по формуле $1/0,194 = 5,2 = 5$.

В подгруппе пациенток с низким уровнем АХВ (группа 2) АСР было рассчитано по формуле

$$24/12 - 16/20 = 0,667 - 0,444 = 0,223.$$

ЧПЛП было рассчитано по формуле $1/0,223 = 4,5 = 5$.

В общей группе пациенток АСР было рассчитано по формуле

$$42/72 - 27/72 = 0,583 - 0,375 = 0,208.$$

ЧПЛП было рассчитано по формуле $1/0,208 = 4,8 = 5$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многие пациентки, проходящие лечение бесплодия, принимают различные витамины и антиоксидантные препараты в надежде на улучшение фертильности. Для большинства пациенток подготовка к программам ВРТ сопряжена с большим эмоциональным стрессом. Проведение исследований, направленных на оценку

● **Таблица 4.** Результаты циклов ВРТ в группах сравнения
 ● **Table 4.** Results of ART cycles in comparison groups

	Группа 1а, n = 36	Группа 1б, n = 36	ОШ 1а/1б (95% ДИ)	Группа 2а, n = 36	Группа 2б, n = 36	ОШ 2а/2б (95% ДИ)	ОШ 1/2 (95% ДИ)
Частота наступления беременности	18 (50,0%)	11 (30,6%)	2,27 (0,78; 6,70)	24 (66,7%)	16 (44,4%)	2,50 (0,87; 7,27)	2,33 (1,14; 4,81)
Частота родов	12 (33,3%)	9 (25,0%)	1,50 (0,48; 4,79)	19 (52,8%)	14 (38,9%)	1,76 (0,62; 4,98)	1,61 (0,77; 3,37)
Σ частота родов	17 (47,2%)	12 (33,3%)	1,79 (0,62; 5,19)	24 (66,7%)	17 (47,2%)	2,24 (0,78; 6,48)	1,96 (0,96; 4,02)

● **Рисунок.** Результаты циклов ВРТ в группах сравнения
 ● **Figure.** Results of ART cycles in comparison groups



эффективности антиоксидантных препаратов, является важной задачей, поскольку пациентам должны быть предоставлены объективные данные исследований, которые позволят им принимать решение о приеме данных препаратов. Сложность изучения данной проблемы обусловлена несколькими факторами. Во-первых, сложно учитывать антиоксиданты, поступающие с пищей, при этом особенности диеты и образа жизни также могут оказывать влияние на репродуктивное здоровье. Во-вторых, большинство из пероральных антиоксидантов зарегистрированы как биологически активные добавки, их реализация происходит не только через аптечные сети, но и в супермаркетах/спортивных клубах, что затрудняет их учет. Кроме того, нелекарственные средства не подвергаются всестороннему фармаконадзору, потому контроль дозировки активных компонентов и качества субстанции действующего вещества остается задачей производителя [9, 10]. В-третьих, в различных исследованиях изучали различные дозы и препараты, а в качестве конечных точек используют различные параметры (качество спермы, эмбриологические характеристики, результаты циклов ВРТ), которые, в свою очередь, могут зависеть от наличия множества факторов риска.

В проведенных ранее работах было показано негативное влияние АХВ на качество гамет и эмбрионов в циклах ВРТ [6, 11]. Основным механизмом воздействия факторов внешней среды на репродуктивное здоровье является индукция окислительного стресса, а основным механизмом антиоксидантов – нейтрализация свободных радикалов, а также активация синтеза ферментов антиоксидантной защиты [12]. Выбор препаратов для антиоксидантной терапии был обусловлен данными литературы [13–15].

Клинико-анамнестические характеристики не различались между группами. При оценке эмбриологического этапа наблюдали тенденцию к снижению общего числа ооцитов в экспериментальной группе, однако не было зарегистрировано различий в параметрах, отражающих качество ооцитов (число зрелых ооцитов, доля зрелых ооцитов в общей когорте). Также отмечена тенденция к снижению частоты фертилизации в группе пациенток с высоким уровнем АХВ, получавших антиоксидантную терапию (группа 1а). Аналогично частота бластуляции была несколько выше в группе пациенток с низким уровнем АХВ, хотя различия не достигли статистической значимости. Данные литературы о влиянии антиоксидантной терапии на эмбриологические параметры циклов ВРТ противоречивы. В части исследований не показано влияния препаратов на качество ооцитов и эмбрионов [12, 16]. Однако в других работах продемонстрировано повышение качества эмбрионов при назначении «средиземноморской диеты» [17] или пероральных антиоксидантов [18]. Авторы вышеуказанных исследований предполагают положительное влияние антиоксидантов на метаболические процессы в яичниках, однако подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований в данной области.

При оценке клинических результатов циклов ВРТ отмечена тенденция к повышению частоты наступления клинической беременности, частоты родов и кумулятивной частоты родов в подгруппах с использованием антиоксидантной терапии. Интересно отметить, что данные различия наблюдали в подгруппах как с высоким уровнем АХВ, так и низким уровнем АХВ, что предполагает участие дополнительных механизмов действия антиоксидантных препаратов.

Число пациентов, подвергаемых лечению, составило 5 как для общей группы пациентов, так и для подгрупп в зависимости от уровня АХВ. Полученные результаты

позволяют рекомендовать назначение антиоксидантной терапии для подготовки пациенток к программам ВРТ.

Сильной стороной данного исследования были рандомизированный дизайн, использование шкалы для оценки уровня АХВ в организме, применение одного протокола ВРТ для всех пациенток, оценка всех клинических исходов, включая кумулятивную частоту живорождения.

Слабой стороной был небольшой объем выборки, который не позволил получить статистически значимые различия в эффективности ВРТ у пациенток с различным уровнем АХВ.

Выводы

Детоксикационная терапия в рамках подготовки к циклам вспомогательной репродукции способствует повышению эффективности циклов ВРТ.

Полученные результаты позволяют рекомендовать назначение антиоксидантной терапии для подготовки пациенток к программам ВРТ.



Поступила/ Received 12.06.2021

Поступила после рецензирования/ Revised 26.06.2021

Принята в печать/ Accepted 26.06.2021

Список литературы

- Thoma M.E., McLain A.C., Louis J.F., King R.B., Trumble A.C., Sundaram R., Buck Louis G.M. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil Steril*. 2013;99(5):1324–1331.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.037>.
- Chandra A., Copen C.E., Stephen E.H. Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982–2010: data from the National Survey of Family Growth. *Natl Health Stat Report*. 2013;(67):1–18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24988820/>
- Pizzol D., Foresta C., Garolla A., Demurtas J., Trott M., Bertoldo A., Smith L. Pollutants and sperm quality: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(4):4095–4103. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-11589-z>.
- Fichman V., Costa R.S.S.D., Miglioli T.C., Marinheiro L.P.F. Association of obesity and anovulatory infertility. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eAO5150. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO5150.
- Carvalho L.V.B., Hacon S.S., Vega C.M., Vieira J.A., Larentis A.L., Mattos R.C.O.C. et al. Oxidative Stress Levels Induced by Mercury Exposure in Amazon Juvenile Populations in Brazil. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(15):2682. <https://doi.org/10.3390/ijerph16152682>.
- Сыркашева А.Г., Франкевич В.Е., Долгушина Н.В. Ассоциация между уровнем тяжелых металлов в организме женщин с бесплодием и исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2020;(11):124–130. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.124-130>.
- Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В., Макарова Н.П., Ковальская Е.В., Агаршева М.А. Исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с дисморфизмами ооцитов. *Акушерство и гинекология*. 2015;(7):56–62. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/lshody-programm-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologii-u-pacientok-s-dismorfizmami-oocitov.html>.
- Gardner D., Schoolcraft W.B. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obs Gynecol*. 1999;11(3):307–311. <https://doi.org/10.1097/00001703-199906000-00013>.
- Калугина А.С., Беспалова А.Н., Ковалева И.В., Баклейчева М.О. Эффективность применения витаминно-минерального комплекса во время беременности. *Фарматека*. 2019;26(6):74–78. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.6.73-78>.
- Brough L., Rees G.A., Crawford M.A., Morton R.H., Dorman E.K. Effect of multiple-micronutrient supplementation on maternal nutrient status, infant birth weight and gestational age at birth in a low-income, multi-ethnic population. *Br J Nutr*. 2010;104(3):437–445. <https://doi.org/10.1017/S0007114510000747>.
- Сыркашева А.Г., Киндышева С.В., Стародубцева Н.Л., Франкевич В.Е., Долгушина Н.В. Влияние бисфенола А на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с бесплодием. *Гинекология*. 2021;23(2):161–166. Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2021/gn2021_23_2/vliyaniye-bisfenola-a-na-iskhody-programm-vspomogatelnykh-reproduktivnykh-tehnologii-u-patsientov/
- Zarezaheh R., Mehdizadeh A., Leroy J.L.M.R., Nouri M., Fayezi S., Darabi M. Action mechanisms of n-3 polyunsaturated fatty acids on the oocyte maturation and developmental competence: Potential advantages and disadvantages. *J Cell Physiol*. 2019;234(2):1016–1029. <https://doi.org/10.1002/jcp.27101>.
- Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K., Watanabe M., Nishimaki K., Yamagata K. et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*. 2007;13(6):688–694. <https://doi.org/10.1038/nm1577>.
- Falsig A.-M.L., Gleerup C.S., Knudsen U.B. The influence of omega-3 fatty acids on semen quality markers: a systematic PRISMA review. *Andrology*. 2019;7(6):794–803. <https://doi.org/10.1111/andr.12649>.
- Chiu Y.-H., Karmon A.E., Gaskins A.J., Arvizu M., Williams P.L., Souter I. et al. Serum omega-3 fatty acids and treatment outcomes among women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2018;33(1):156–165. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex335>.
- Lass A., Belluzzi A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and IVF treatment. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(1):95–99. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.10.008>.
- Kermack A.J., Lowen P., Wellstead S.J., Fisk H.L., Montag M., Cheong Y. et al. Effect of a 6-week "Mediterranean" dietary intervention on in vitro human embryo development: the Preconception Dietary Supplements in Assisted Reproduction double-blinded randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2020;113(2):260–269. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.041>.
- Xu Y., Nisenblat V., Lu C., Li R., Qiao J., Zhen X., Wang S. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;6(1):29. <https://dx.doi.org/10.1186/s12958-018-0343-0>.

References

- Thoma M.E., McLain A.C., Louis J.F., King R.B., Trumble A.C., Sundaram R., Buck Louis G.M. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil Steril*. 2013;99(5):1324–1331.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.037>.
- Chandra A., Copen C.E., Stephen E.H. Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982–2010: data from the National Survey of Family Growth. *Natl Health Stat Report*. 2013;(67):1–18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24988820/>
- Pizzol D., Foresta C., Garolla A., Demurtas J., Trott M., Bertoldo A., Smith L. Pollutants and sperm quality: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(4):4095–4103. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-11589-z>.
- Fichman V., Costa R.S.S.D., Miglioli T.C., Marinheiro L.P.F. Association of obesity and anovulatory infertility. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eAO5150. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO5150.
- Carvalho L.V.B., Hacon S.S., Vega C.M., Vieira J.A., Larentis A.L., Mattos R.C.O.C. et al. Oxidative Stress Levels Induced by Mercury Exposure in Amazon Juvenile Populations in Brazil. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(15):2682. <https://doi.org/10.3390/ijerph16152682>.
- Syrkasheva A.G., Frankevich V.E., Dolgushina N.V. Association between the levels of heavy metals and IVF outcomes in women with infertility. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(11):124–130. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.124-130>.
- Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V., Makarova N.P., Agarsheva M.V., Kovalskaya E.V. Outcomes of assisted reproductive technology programs in patients with oocyte dysmorphisms. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;(7):56–62. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/lshody-programm-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologii-u-pacientok-s-dismorfizmami-oocitov.html>.
- Gardner D., Schoolcraft W.B. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obs Gynecol*. 1999;11(3):307–311. <https://doi.org/10.1097/00001703-199906000-00013>.
- Kalugina A.S., Bespalova O.N., Kovaleva I.V., Bakleicheva M.O. The effectiveness of the use of vitamin-mineral complex Pregnacare Plus during

- pregnancy. *Farmateka*. 2019;26(6):74–78. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateka.2019.6.73-78>.
10. Brough L., Rees G.A., Crawford M.A., Morton R.H., Dorman E.K. Effect of multiple-micronutrient supplementation on maternal nutrient status, infant birth weight and gestational age at birth in a low-income, multiethnic population. *Br J Nutr*. 2010;104(3):437–445. <https://doi.org/10.1017/S0007114510000747>.
 11. Syrkasheva A.G., Kindysheva S.V., Starodubtseva N.L., Frankevich V.E., Dolgushina N.V. Blood bisphenol A concentration in patient with infertility affects in vitro fertilization outcomes. *Gynecology*. 2021;23(2):161–166. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2021/gn2021_23_2/vliyanie-bisfenola-a-na-iskhody-programm-vspomogatelnykh-reproduktivnykh-tekhnologiy-u-patsientov/
 12. Zarezadeh R., Mehdizadeh A., Leroy J.L.M.R., Nouri M., Fayezi S., Darabi M. Action mechanisms of n-3 polyunsaturated fatty acids on the oocyte maturation and developmental competence: Potential advantages and disadvantages. *J Cell Physiol*. 2019;234(2):1016–1029. <https://doi.org/10.1002/jcp.27101>.
 13. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K., Watanabe M., Nishimaki K., Yamagata K. et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*. 2007;13(6):688–694. <https://doi.org/10.1038/nm1577>.
 14. Falsig A.-M.L., Gleerup C.S., Knudsen U.B. The influence of omega-3 fatty acids on semen quality markers: a systematic PRISMA review. *Andrology*. 2019;7(6):794–803. <https://doi.org/10.1111/andr.12649>.
 15. Chiu Y.-H., Karmon A.E., Gaskins A.J., Arvizu M., Williams P.L., Souter I. et al. Serum omega-3 fatty acids and treatment outcomes among women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2018;33(1):156–165. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex335>.
 16. Lass A., Belluzzi A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and IVF treatment. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(1):95–99. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.10.008>.
 17. Kermack A.J., Lowen P., Wellstead S.J., Fisk H.L., Montag M., Cheong Y. et al. Effect of a 6-week “Mediterranean” dietary intervention on in vitro human embryo development: the Preconception Dietary Supplements in Assisted Reproduction double-blinded randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2020;113(2):260–269. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.041>.
 18. Xu Y., Nisenblatt V., Lu C., Li R., Qiao J., Zhen X., Wang S. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;6(1):29. <https://dx.doi.org/10.1186/s12958-018-0343-0>.

Информация об авторах:

Сыркашева Анастасия Григорьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117485, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; anast.syrkasheva@gmail.com

Долгушина Наталия Витальевна, д.м.н., профессор, заместитель директора – руководитель департамента организации научной деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117485, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ndolgush@gmail.com

Information about the authors:

Anastasiya G. Syrkasheva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Assisted Technologies in Infertility Treatment, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; anast.syrkasheva@gmail.com

Nataliya V. Dolgushina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director – Head of the Department for the Organization of Scientific Work Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ndolgush@gmail.com