

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ



О.А. ЕФИМЕНКО

к. мед. н., старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»
ORCID: 0000-0003-1228-0911

А.М. ЮЗЬКО

д. мед. н., профессор, президент Украинской ассоциации репродуктивной медицины

Н.В. ЯРОЦКАЯ

младший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»
ORCID: 0000-0002-0134-920X

Контакты:

Ефименко Ольга Алексеевна
ГУ «ИПАГ им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»,
отделение эндокринной гинекологии
04050, Киев, П. Майбороды, 8
тел.: +38 (044) 483 80 87
e-mail: ipag.gyn@femina-health.org

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что на патогенез практически всех заболеваний современного человека существенное негативное влияние оказывает оксидативный стресс (ОС). ОС – это нарушение физиологического равновесия между окислением и восстановлением в пользу окисления (невыведение избыточного количества химических окислителей – продуктов нормальной метаболической активности организма, которые в физиологических концентрациях выполняют важные функции на клеточном и системном уровнях). Это состояние вызывает так называемыми активными формами кислорода (АФК) – промежуточными продуктами реакций с участием кислорода. У большинства из них есть неспаренные электроны (в связи с чем их называют радикалами), обеспечивающие электронную нестабильность и, следовательно, очень короткое время полужизни (нано- или миллисекунды), и высокую реакционную способность молекул. В итоге эти радикалы вступают в реакции в месте своего образования [1].

Результат действия ОС – это повреждение и нарушение функций всех структур и клеточных макромолекул с последующей клеточной гибелью. Однако опасно не столько наличие свободных радикалов, сколько их концентрация. В норме организм может противостоять радикалам, запуская серию защитных механизмов, которые препятствуют их появлению или уничтожают их прежде, чем они повредят жизненные компоненты клетки [2].

Самыми основными мишенями свободных радикалов являются липиды, нуклеиновые кислоты, углеводы и протеины. Вследствие оксидативных реакций протеины подвергаются протеолизу, структурной модификации, аберрационным агрегациям, нарушениям структуры аминокислот. Свободные радикалы полностью уничтожают физико-химические свойства пептидов [3].

Особенностью сегодняшнего времени является не только увеличение продолжительности жизни населения планеты, но и, что более значимо, рождение детей женщинами в более старшем возрасте. Проблема заключается в том, что с возрастом под воздействием ОС и других повреждающих факторов современные женщины вступают в беременность с наличием как некачественных поврежден-

ных ооцитов, так и «букетом» приобретенной экстрагенитальной патологии и заболеваний репродуктивной системы. Согласно современным представлениям, именно беременность у женщины 40+ требует тщательной прегравидарной подготовки и комплексной медицинской поддержки.

АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

ОС и фертильность

Физиологический ОС априори существует в организме любого человека – и женщины, и мужчины, однако при избытке радикальных соединений он может приобретать патологический характер. Самыми первыми патофизиологическими мишенями любого ОС становятся высокоспециализированные и потому наиболее энергопотребляющие клетки организма, к которым относятся в том числе половые клетки (яйцеклетки и сперматозоиды). ОС играет роль на всех стадиях репродукции человека. Радикальные окислители участвуют в формировании целого спектра репродуктивных функций, таких как вызревание ооцита, яичниковый стероидогенез, функции желтого тела, принимают участие в процессах оплодотворения, эмбрионального развития и беременности [2], а также в возникновении некоторых патологий, вызывающих бесплодие у женщин (рис. 1) [4].

ОС может быть одной из причин морфологических повреждений в начале созревания ядра (во время мейоза) и цитоплазмы в периюляторный период, который определяет качество ооцита.

Таким образом, ОС является одной из причин недостаточного качества ооцитов. С этой точки зрения фолликулярную жидкость можно рассматривать как «биологическое окно», которое показывает все метаболические и гормональные процессы, происходящие в микросреде, где созревает ооцит, и может предвидеть результаты некоторых параметров, например, оплодотворение, эмбриональное разделение и коэффициент фертильности. Так, в фолликулярной микросреде, кроме клеток зернистого слоя, факторов роста и стероидных гормонов, можно выявить также лейкоциты, макрофаги и цитокины, которые являются продуктами действия свободных радикалов. Кроме того, была продемонстрирована

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС

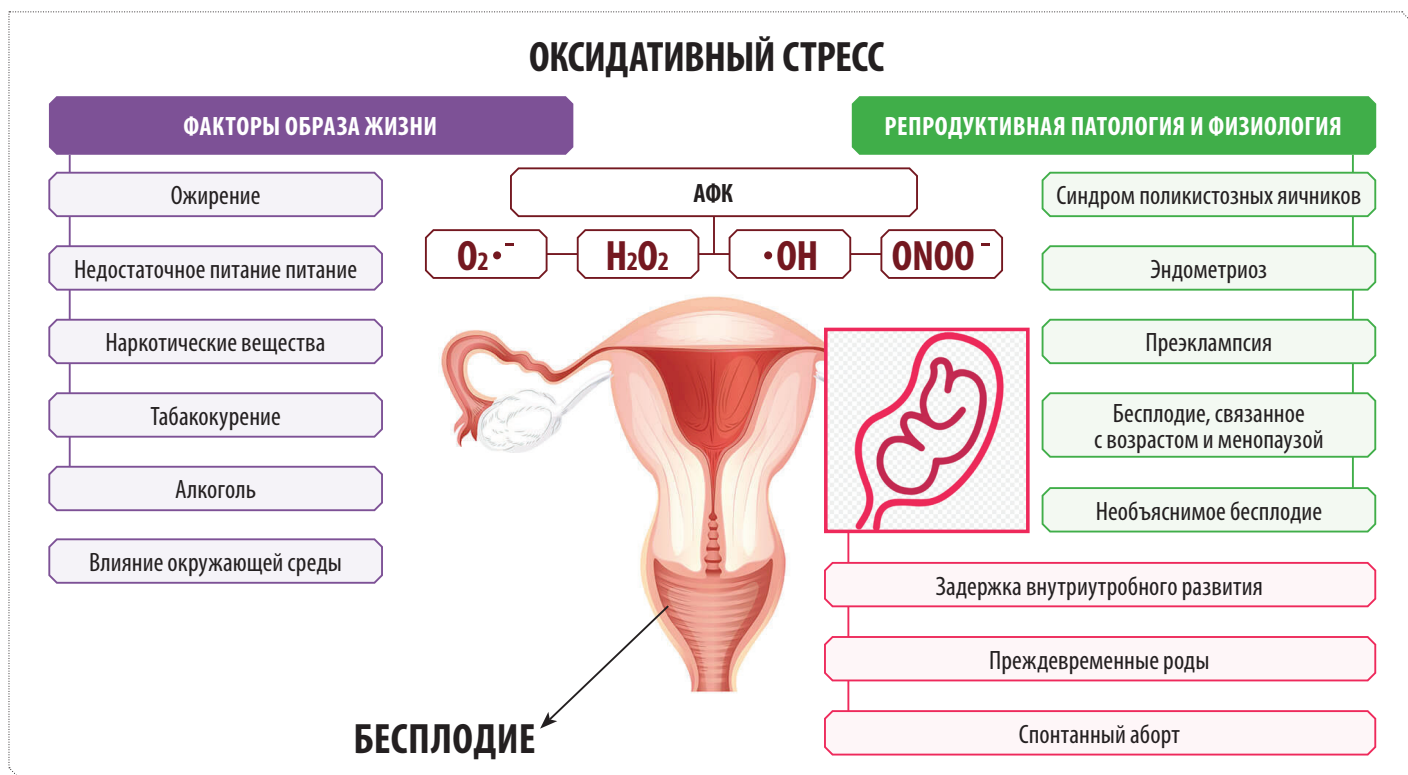


Рисунок 1. Факторы, способствующие развитию ОС, и их воздействие на фертильность женщин

экспрессия антиоксидантных ферментов на гормоно-синтезирующие клетки – клетки зернистого слоя, тека-клетки и клетки желтого тела. Это доказывает, что ооцит в фолликуле испытывает естественное воздействие ОС, и что антиоксидантные ферменты, имеющиеся в фолликулярной жидкости, помогают ему защищаться от оксидативных повреждений [3].

Кроме того, избыток АФК может повреждать ДНК сперматозоидов, вызывать апоптоз клеток и перекисное окисление липидов, что ведет к изменению морфологии и повы-

шению проницаемости мембран сперматозоидов, а также к снижению мужской фертильности (рис. 2) [5].

Поэтому сегодня ОС – неизбежный атрибут бесплодия и его универсальный патогенетический механизм независимо от первопричины нарушений фертильности.

Особенно хотелось бы обратить внимание на снижение качества яйцеклеток у женщин в позднем репродуктивном возрасте (40+), что прежде всего связано с возрастающей потерей качества клеточных митохондрий под воздействием ОС и появлением ядерных аномалий, напрямую

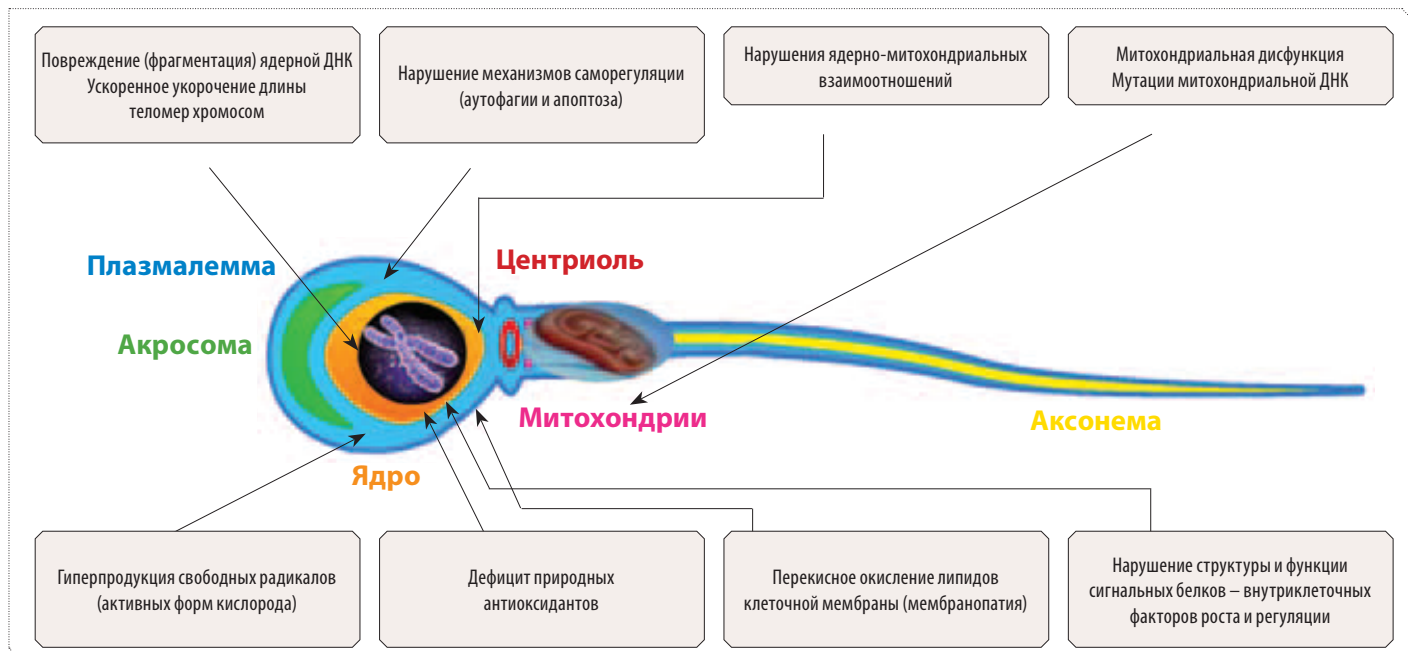


Рисунок 2. Основные клеточно-молекулярные механизмы патологического ОС сперматозоидов

определяющихся возрастом. С другой стороны, согласно данным анкетирования женщин в рамках Всеукраинского информационно-социального проекта *Femininity of the Future*, почти 25% женщин в возрасте 40+ не исключают возможность деторождения в будущем, что ставит ряд интересных задач перед репродуктологами.

ОС и вспомогательные репродуктивные технологии

Важно отметить, что патологический ОС существенно ухудшает результаты любой профильной терапии бесплодия, в том числе и результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Как известно, методы ВРТ включают внутриматочное оплодотворение, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоидов (ИКСИ).

Влияние ОС на ЭКО: АФК могут образовываться вследствие увеличения количества ооцитов, сперматозоидов и ключевых клеток. Ключевые клетки демонстрируют более высокую антиоксидантную активность в начале культивирования, чем овулированные яйцеклетки [6]. Кроме того, в ЭКО увеличенное время инкубации повышает концентрацию активного кислорода [7]. Вызвать образование АФК также может видимый свет, тем самым повреждая ДНК [8].

Влияние ОС на ИКСИ: в этом методе ВРТ сперматозоид избегает естественного отбора, что приводит к введению поврежденного сперматозоида в ооцит. В отличие от ИКСИ, процесс ЭКО предотвращает оплодотворение сперматозоидом с поврежденной ДНК [9].

Доказано, что ОС является важным фактором успеха ВРТ. Повышение уровня АФК и отсутствие антиоксидантов в культуральной среде влияет на метаболизм ооцитов, а также на фолликулярную и овидуктальную жидкость эмбриона [10]. При ВРТ ооцит развивается вне фолликулярной среды, и это оказывает существенное воздействие на качество ооцитов и их взаимодействие со спермой, что в свою очередь влияет на имплантацию и развитие эмбриона [11] (рис. 3).

Успех оплодотворения в ВРТ также определяется качеством сперматозоидов. Хотя наличие АФК способствует нормальным функциям сперматозоидов (таким как реакция слияния ооцитов, капацитация и акросомальная реакция), продуцируемые сперматозоидами АФК могут спровоцировать окислительное повреждение ооцита, уменьшая вероятность оплодотворения [12].

В среде *in vitro* можно обнаружить гаметы и эмбрионы с избыточным содержанием АФК и с отсутствием ферментативной антиоксидантной защиты, обычно присутствующей при оплодотворении *in vivo* и беременности. Считается, что свободные радикалы действуют как определяющие факторы репродуктивных исходов из-за их воздействия на ооциты, сперму и эмбрионы [13].

Помимо этого, ОС нарушает внутриклеточный гомеостаз кальция в ооцитах, а также влияет на их созревание и оплодотворение. Во время овуляции в фолликулах образуются АФК, избыток которых повышает риск получения ооцитов плохого качества, поскольку окислительная стимуляция способствует созреванию яйцеклеток и разрыву стенки фолли-



Рисунок 3. Влияние присутствия свободных радикалов и АФК в культуре ВРТ и их последующее воздействие на развитие эмбрионов

кула [14]. У женщин с наличием > 30% поврежденных ооцитов значительно повышен уровень внутрифолликулярного 8-оксидеодеоксигуанозина, что свидетельствует о повреждении ДНК ОС. Физиологическое количество АФК в фолликулярной жидкости указывает на здоровый развивающийся ооцит [15].

Уровень АФК в фолликулярной жидкости < 107 фотонов в секунду отрицательно коррелирует с результатами исхода ЭКО. В свою очередь, культуральная среда может генерировать АФК с разной скоростью в зависимости от ее состава. Воздействие ОС, обусловленное культуральными средами, может частично истощать содержание глутатиона в яйцеклетке, усиливая эффект ОС и таким образом подвергая риску оплодотворение ооцитов и жизнеспособность эмбриона [16]. ЭКО может нарушить окислительно-антиоксидантный баланс, делая культуральную среду менее защищенной от окисления.

Таким образом, в результате воздействия ОС в ходе ВРТ качественная яйцеклетка может быть оплодотворена некачественным сперматозоидом, и наоборот – качественный сперматозоид оплодотворяет некачественный ооцит. В результате будут получены нежизнеспособные эмбрионы, имплантация не состоится и беременность не наступит.

Методы коррекции ОС

Во всем мире проводятся активные исследования, посвященные способам уменьшения нежелательного дейст-

вия ОС на фертильность в целом и исходы ВРТ в частности. Так, было показано, что неблагоприятные эффекты устойчивого ОС и, как следствие, уменьшение содержания антиоксидантов в ооците, снижаются при добавлении липофильных и гидрофильных антиоксидантов в культуральные среды [16]. Установлено, что одновременное назначение антиоксидантной терапии пациенткам, использующим ВРТ, способно эффективно нивелировать системные и локальные механизмы ОС. В частности, значительную роль в результатах ЭКО играют витамины С и Е [17].

Помимо этого, активные исследования в данном направлении, которые начались еще в 1979 г., ведутся в отношении D-хиро-инозитола (англ. D-chiro-inositol, DCI) – одного из 9 стереоизомеров шестиатомного спирта инозитола, принадлежащего к семейству витаминов группы В. Инозитол был открыт еще в XIX веке, но классифицировали его в качестве витамина в 1928 г. DCI представляет собой естественный для организма метаболит, и поэтому его безопасность не вызывает сомнений. Данное вещество играет ключевую роль в чувствительности к инсулину тканей организма. Являясь вторичным мессенджером инсулина для клеток, он способствует нормализации уровня инсулина в организме, и соответственно снижает концентрацию в крови глюкозы, а также андрогенов [18].

Кроме того, было показано, что инозитол влияет на функционирование сперматозоидов, регулирует осмолярность и объем семенной плазмы, экспрессию белков, необходимых для эмбриогенетического развития, и подвижность сперматозоидов [19].

Результаты многолетних экспериментальных исследований показали положительное влияние DCI на улучшение качества яйцеклеток и развитие эмбрионов, а также снижение частоты дефектов нервной трубки [20]. Это дало толчок к активному использованию препаратов инозитола в клиниках ВРТ с целью получения ооцитов хорошего качества, уменьшения дозы гормонов, используемых для стимуляции яичников [18].

В частности, в одном из недавних исследований [3] было проанализировано влияние DCI на состояние ОС фолликулярной жидкости у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). С этой целью маркировали 3-Н-малеимидпропионил-биоцитином свободные тиольные протеины фолликулярной жидкости (маркеры ОС), чтобы проанализировать их изменение после применения DCI. Пациентки обеих групп (принимавшие и не принимавшие препарат) были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела и курению. Значимые различия в циклах ВРТ отсутствовали. В ходе исследования было выявлено меньшее количество SH-групп свободных протеинов, а именно 77,8% в фолликулярной жидкости женщин с СПКЯ, которые не принимали DCI, по сравнению с женщинами, которые прошли данное лечение. Таким образом, препарат в 4,5 раза снижал интенсивность ОС. Эти результаты подтвердили, что у женщин с СПКЯ растет уровень окисления тиольных групп фолликулярных протеинов, который можно соотнести с прогрессивным увеличением ОС, и что применение DCI позволяет уменьшить окисление тиольных групп. Результаты данного исследования отчетливо

продемонстрировали антиоксидантный эффект DCI на уровне фолликулярной жидкости у женщин, страдающих СПКЯ, которые прошли курс ВРТ. Кроме того, авторы исследования пришли к выводу, что DCI не только уменьшает гормональные и метаболические аномалии, но и восстанавливает интрафолликулярную среду, способную противостоять разрушительным эффектам ОС, улучшая таким образом качество ооцитов и, как следствие, эмбриона, что положительно отражается на показателях имплантации: DCI в 1,5 раза увеличивал количество оплодотворенных ооцитов при ВРТ. При этом прием DCI не вызывал никаких побочных эффектов [3].

В более раннем исследовании Piomboni и соавт. также оценивали уровень ОС фолликулярной жидкости и качества яйцеклеток после приема DCI женщинами с СПКЯ, которым была назначена стимуляция яичников по различным протоколам ВРТ. Исследование впервые на молекулярном уровне выявило воздействие DCI на уменьшение у таких пациенток ОС фолликулярной жидкости. В результате количество свободных SH-групп белков значительно увеличилось, предоставив больше возможностей получения яйцеклеток высокого качества [21].

Положительное влияние DCI на овуляторную функцию у женщин с СПКЯ также было изучено в исследовании Nestler и соавт., в котором на протяжении 8 недель лечения овуляция была достигнута у 86% пациенток основной группы, принимавших DCI, в сравнении с 27% в группе плацебо. В результате авторы пришли к выводу, что применение данного вещества у этой категории пациенток позволяет в значительной мере улучшить овуляторную функцию, а также снизить концентрацию андрогенов и триглицеридов в крови [22].

Отдельно следует отметить, что в 2015 г. были опубликованы результаты Международной консенсусной конференции по применению мио-инозитола и DCI при ВРТ в акушерстве и гинекологии, согласно которым DCI способствует улучшению качества ооцитов, подготовке организма к зачатию, увеличивает ответ ооцита на стимуляцию гонадотропинами и имеет доказанную клиническую эффективность [23].

ВЫВОДЫ

Целесообразность поиска путей снижения пагубного влияния ОС на фертильность и исходы ВРТ не вызывает сомнений. Однако вопрос осложняется тяжестью методологии определения уровней маркеров ОС – прямая оценка степени ОС в биологических жидкостях очень сложна из-за отсутствия клеточных элементов, которые их производят, и в результате радикалы возникают и распадаются в нашем организме постоянно. В связи с этим приоритетным является вопрос медикаментозного влияния на ОС в репродуктивных тканях и клетках. Сегодня продолжаются исследования, посвященные методам и препаратам коррекции репродуктивных нарушений, обусловленных ОС, и улучшению результатов ВРТ. Одним из таких перспективных веществ является DCI. Он способствует повышению фертильности вследствие восстановления овуляции при СПКЯ, улучшает ка-

чество яйцеклеток, доказанно знижує окисдаивний и воспалительный стресс, что в свою очередь приводит к увеличению вероятности зачатия, в т. ч. и при использовании ВРТ.

Последствия влияния ОС в позднем репродуктивном периоде (40–50 лет) могут наслоятся на начинающиеся изменения в репродуктивной системе, связанные с истоще-

нием фолликулярного резерва яичников, что, к большому сожалению, даже на сегодняшний день неизбежно. Поиск решений, направленных на сохранение репродуктивного здоровья и грамотного медицинского сопровождения женщин именно позднего репродуктивного возраста, на наш взгляд, в ближайшие десятилетия будет приоритетным в современной медицине.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Agarwal, A., et al. Studies on Men's Health and Fertility. Humana Press (2012).
2. Прорубщикова, М.Ю. Роль окислительного стресса в прогнозе исходов программ экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов: автореферат дисс. ... к. мед. н. / М.Ю. Прорубщикова. – Иркутск, 2013. Prorubshchikova, M.Y. The role of oxidative stress in predicting outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer programs. Thesis abstract for PhD degree. Irkutsk (2013).
3. De Leo, V., La Marca, A., Cappelli, V. "Valutazione del trattamento con D-chiro-inositol sui livelli di stress ossidativo nelle pazienti con PCOS." Minerva Ginecologica 64.6 (2012): 531–8.
4. Agarwal, A., et al. "The effects of oxidative stress on female reproduction: a review." Reprod Biol Endocrinol 10 (2012): 49.
5. Калинин, С.Ю. Окислительный стресс и мужское бесплодие – взаимосвязанные пандемии XXI в. Современные фармакотерапевтические возможности патогенетической коррекции нарушений сперматогенеза препаратами L-карнитина/ацетил-L-карнитина / С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 22. – С. 6–17. Kalinchenko, S.Y., Tiuzikov, I.A. "Oxidative stress and male infertility are interrelated pandemics of the 21st century. Modern pharmacotherapeutic possibilities of pathogenetic correction of spermatogenesis disorders with L-carnitine." Effective pharmacotherapy 22 (2017): 6–17.
6. Combelles, C.M., Gupta, S., Agarwal, A. "Could oxidative stress influence the in-vitro maturation of oocytes?" Reprod Biomed Online 18 (2009): 864–80.
7. Guerin, P. "OS and protection against ROS in the preimplantation embryo and its surroundings." Hum Reprod Update 7 (2001): 175–89.
8. Takenaka, M., Horiuchi, T., Yanagimachi, R. "Effects of light on development of mammalian zygotes." Proc Natl Acad Sci U.S.A. 104 (2007): 14289–93.
9. Sikka, S.C. "Role of oxidative stress response elements and antioxidants in prostate cancer pathobiology and chemoprevention – a mechanistic approach." Curr Med Chem 10 (2003): 2679–92.
10. Oyawoye, O., Abdel Gadir, A., Garner, A., et al. "Antioxidants and reactive oxygen species in follicular fluid of women undergoing IVF: relationship to outcome." Hum Reprod 18 (2003): 2270–4.
11. Jana, S.K., Chattopadhyay, R., Chakravarty, B., Chaudhury, K. "Upper control limit of reactive oxygen species in follicular fluid beyond which viable embryo formation is not favorable." Reprod Toxicol 29 (2010): 447–51.
12. Tarozzi, N., Bizzaro, D., Flamigni, C., Borini, A. "Clinical relevance of sperm DNA damage in assisted reproduction." Reprod Biomed Online 14 (2007): 746–57.
13. Gupta, S., Sekhon, L., Agarwal, A. "The role of oxidative stress and antioxidants in assisted reproduction." Curr Wom Health Rev 6 (2010): 227–38.
14. Martin-Romero, F.J., Ortiz-de-Galisteo, J.R., Lara-Laranjeira, J., et al. "Store-operated calcium entry in human oocytes and sensitivity to oxidative stress." Biol Reprod 78 (2008): 307–15.
15. Attaran, M., Pasqualotto, E., Falcone, T., et al. "The effect of follicular fluid reactive oxygen species on the outcome of in vitro fertilization." Int J Fertil Womens Med 45 (2000): 314–20.
16. Martin-Romero, F.J., Miguel-Lasobras, E.M., Dominguez-Arroyo, J.A., et al. "Contribution of culture media to oxidative stress and its effect on human oocytes." Reprod Biomed Online 17 (2008): 652–61.
17. Ozkaya, M.O., Naziroglu, M. "Multivitamin and mineral supplementation modulates oxidative stress and antioxidant vitamin levels in serum and follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization." Fertil Steril 94 (2010): 2465–6.
18. Калугина, Л.В. Новые возможности коррекции метаболических нарушений у женщин с СПКЯ / Л.В. Калугина, Т.Ф. Татарчук // Репродуктивная эндокринология. – 2018. – №1 (39). – С. 27–32. Kalugina, L.V., Tatarchuk, T.F. "New possibilities of correction of metabolic disorders in women with PCOS." Reproductive endocrinology 1.39 (2018): 27–32.
19. Дубровина, С.О. Синдром поликистозных яичников: стратегия обследования и лечения / С.О. Дубровина // Проблемы репродукции. – 2014. – №6. – С. 10–16. Dubrovina, S.O. "Polycystic ovary syndrome: examination and treatment strategy." Problems of reproduction 6 (2014): 10–16.
20. Cogram, P., Tesh, S., Tesh, J., et al. "D-chiro-inositol is more effective than myo-inositol in preventing folate-resistant mouse neural tube defects." Hum Reprod 17.9 (2002): 2451–8.
21. Piomboni, P., Focarelli, R., Capaldo, A., et al. "Protein modification as oxidative stress marker in follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome: the effect of inositol and metformin." J Assist Reprod Genet 31.10 (2014): 1269–76.
22. Юзько, А.М. Сохранение репродуктивного здоровья у женщин с гинекологической патологией: практические рекомендации / А.М. Юзько // Здоровье Украины. – 2016. – №4 (24). – С. 3. Yuzko, A.M. "Preservation of reproductive health in women with gynecological pathology: practical recommendations." Health of Ukraine 4.24 (2016): 3.
23. Bevilacqua, A., et al. "Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology—assisted reproduction technology." Gynecol Endocrinol 31.6 (2015): 441–6.

ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС І РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я

О.А. Ефименко, к. мед. н., ст. науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

А.М. Юзько, д. мед. н., профессор, президент Украинской ассоциации репродуктивной медицины

Н.В. Яроцкая, мл. науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

Оксидативний стрес є результатом надмірного утворення активних форм кисню по відношенню до ступеня антиоксидантної захисту. Фізіологічний оксидативний стрес априорі існує в організмі і жінки, і чоловіка, проте за надлишку радикальних сполук він може набувати патологічного характеру.

Оксидативний стрес сприяє старінню і розвитку ряду захворювань, впливаючих на фертильність жінок і чоловіків. Ендотеліальна дисфункція, вторинна на тлі оксидативного стресу, сприяє розвитку акушерських ускладнень, таких як рання і повторювана втрата вагітності, преєклампсія, затримка внутрішньоутробного розвитку і передчасні пологи. Активні форми кисню та азоту можуть мати негативний вплив на імплантацію ембріонів і сприяти таким репродуктивним порушенням, як ендометріоз і преєклампсія. Зміна вазомоторної функції призводить до невдалої імплантації ембріонів і зниження плацентарної перфузії при преєклампсії і ендометріозі.

Вплив вільних радикалів на ооцити, сперматозоїди і ембріони асоціюється з поганими репродуктивними наслідками допоміжних репродуктивних технологій. Навколишнє середовище *in vitro* піддає гамету і ембріони впливу великої кількості активних форм кисню за відсутності ферментативного антиоксидантного захисту, який зазвичай присутній при заплідненні і вагітності *in vivo*. В ідеалі успішний результат допоміжних репродуктивних технологій може бути досягнутий, якщо достатньо відтворені умови *in vivo*. Низка досліджень, виконаних з даного питання, показала, що антиоксиданти і вітаміни можуть покращувати результати завершення вагітності. Однією з таких перспективних речовин є D-хіро-інозитол (DCI). Він сприяє підвищенню фертильності внаслідок відновлення овуляції при синдромі полікістозних яєчників, покращує якість яйцеклітин, доведено знижує оксидативний і запальний стрес, що в свою чергу приводить до збільшення ймовірності зачаття, в т. ч. і з застосуванням допоміжних репродуктивних технологій. Це дало поштовх до активного використання препаратів інозитулу в клініках допоміжних репродуктивних технологій з метою отримання ооцитів хорошої якості і зменшення дози гормонів, які використовуються для стимуляції яєчників.

Ключевые слова: оксидативний стрес, допоміжні репродуктивні технології, D-хіро-інозитол, DCI.

ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС І РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я

О.О. Єфименко, к. мед. н., ст. наук. співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України»

О.М. Юзько, д. мед. н., професор, президент Української асоціації репродуктивної медицини

Н.В. Яроцька, мол. науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України»

Оксидативний стрес є результатом надмірного утворення активних форм кисню по відношенню до ступеня антиоксидантного захисту. Фізіологічний оксидативний стрес априорі існує в організмі і жінки, і чоловіка, проте за надлишку радикальних сполук він може набувати патологічного характеру.

Оксидативний стрес сприяє старінню і розвитку низки захворювань, що впливають на фертильність жінок і чоловіків. Ендотеліальна дисфункція, вторинна на тлі оксидативного стресу, сприяє розвитку акушерських ускладнень, таких як рання і повторювана втрата вагітності, преєклампсія, затримка внутрішньоутробного розвитку і передчасні пологи. Активні форми кисню та азоту можуть мати негативний вплив на імплантацію ембріонів і сприяти таким репродуктивним порушенням, як ендометріоз і преєклампсія. Зміна вазомоторної функції призводить до невдалої імплантації ембріонів і зниження плацентарної перфузії при преєклампсії і ендометріозі.

Вплив вільних радикалів на ооцити, сперматозоїди і ембріони асоціюється з поганими репродуктивними наслідками допоміжних репродуктивних технологій. Навколишнє середовище *in vitro* піддає гамету і ембріони впливу великої кількості активних форм кисню за відсутності ферментативного антиоксидантного захисту, який зазвичай присутній при заплідненні і вагітності *in vivo*. В ідеалі успішний результат допоміжних репродуктивних технологій може бути досягнутий, якщо достатньо відтворені умови *in vivo*. Низка досліджень, виконаних з даного питання, показала, що антиоксиданти і вітаміни можуть покращувати результати завершення вагітності. Однією з таких перспективних речовин є D-хіро-інозитол (DCI). Він сприяє підвищенню фертильності внаслідок відновлення овуляції при синдромі полікістозних яєчників, покращує якість яйцеклітин, доведено знижує оксидативний і запальний стрес, що в свою чергу приводить до збільшення ймовірності зачаття, в т. ч. і з застосуванням допоміжних репродуктивних технологій. Це дало поштовх до активного використання препаратів інозитулу в клініках допоміжних репродуктивних технологій з метою отримання ооцитів хорошої якості і зменшення дози гормонів, які використовуються для стимуляції яєчників.

Ключові слова: оксидативний стрес, допоміжні репродуктивні технології, D-хіро-інозитол, DCI.

OXIDATIVE STRESS AND REPRODUCTIVE HEALTH

O.O. Yefimenko, PhD, senior researcher at the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

O.M. Yuzko, MD, professor, president of the Ukrainian Association of Reproductive Medicine

N.V. Iarotska, junior researcher at the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

Oxidative stress is the result of overproduction of reactive oxygen species in relation to antioxidant defense levels. Physiological oxidative stress a priori exists in the women and men, but with an excess of radical compounds, it can acquire a pathological character.

Oxidative stress may contribute to aging and several diseased states affecting female and male reproduction. Endothelial dysfunction secondary to oxidative stress contributes to the development of obstetric complications such as early and recurrent pregnancy loss, preeclampsia, intrauterine growth restriction, and preterm labor. Reactive oxygen and nitrogen species can negatively affect embryo implantation and may influence the development of reproductive disorders such as endometriosis and preeclampsia. Altered vasomotor functions have been demonstrated by failed embryo implantation and reduced placental perfusion in preeclampsia and endometriosis.

The effects of free radicals on oocytes, sperm, and embryos have been implicated in poor reproductive outcomes in assisted reproductive techniques. The *in vitro* environment subjects gametes and embryos to an abundance of reactive oxygen species in the absence of enzymatic antioxidant defenses that are normally present during *in vivo* fertilization and pregnancy. Ideally, assisted reproductive techniques success may be attained if *in vivo* conditions are sufficiently imitated. To this effect, several studies have shown that antioxidants and vitamins may improve pregnancy outcomes. D-chiro-inositol (DCI) is one of such promising substances. It increases fertility due to the ovulation restoration in patients with polycystic ovaries syndrome, improves the oocytes quality, reduces oxidative and inflammatory stress, that is increases the conception probability including in assisted reproductive technologies. This gave impetus to the active inositol preparations use in the clinics of assisted reproductive technologies to obtain good quality oocytes, and reduce the hormones dose used in ovaries stimulation.

Keywords: oxidative stress, assisted reproductive technologies, D-chiro-inositol, DCI.