

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и ГИНЕКОЛОГИЯ

3 /2016

■ Кузнецова И.В.
Роль окислительного стресса и
антиоксидантной защиты
в репродукции человека

Scientifically-practical magazine **AND**
OBSTETRICS
GYNECOLOGY

■ Kuznetsova I.V.
Role of oxidative stress and
antioxidant defense in human
reproduction



© И.В. Кузнецова, 2016

И.В. КУЗНЕЦОВА

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Цель исследования. Провести систематический анализ литературных данных относительно влияния окислительного стресса на фертильность у обоих полов.

Материал и методы. С целью проведения анализа был осуществлен поиск зарубежных и отечественных публикаций в международной системе цитирования Pubmed, опубликованных за последние 15 лет.

Результаты. Описаны современные теории механизма развития окислительного стресса, обсуждены факторы, оказывающие ключевое влияние на его генез. Подчеркнута важность регулирования окислительно-восстановительных биохимических процессов организма в подготовительный период перед беременностью.

Заключение. Проанализированы результаты клинических исследований, показавшие эффективность предотвращения окислительного стресса с помощью восполнения антиоксидантных факторов.

Ключевые слова: окислительный стресс, антиоксиданты, витамины, подготовка к беременности.

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кузнецова И.В. Роль окислительного стресса и антиоксидантной защиты в репродукции человека. *Акушерство и гинекология*. 2016; 3:

<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.3>

I.V. KUZNETSOVA

ROLE OF OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT DEFENSE IN HUMAN REPRODUCTION

Research Department of Women's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Ministry of Health of Russia, Moscow 119991, Trubetskaya str. 8-2, Russia

Objective. To carry out a systematic analysis of the data available in the literature on the impact of oxidative stress on fertility of both sexes.

Subject and methods. For analysis, foreign and Russian articles published in the past 15 years were sought in the international citation system Pubmed.

Results. The current theories of the mechanism of oxidative stress are described; factors that have a key influence on its genesis are discussed. Emphasis is placed on the regulation of the body's redox biochemical processes in the preparation period before pregnancy. The results of clinical trials showing the efficiency of preventive oxidative stress via recovery of antioxidant factors are analyzed.

Key words: oxidative stress, antioxidants, vitamins, preparation for pregnancy

Author declares lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Kuznetsova I.V. Role of oxidative stress and antioxidant defense in human reproduction. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2016; (3): (in Russian)

<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.3>

Одна из интереснейших тем, обсуждаемых сегодня в рамках физиологии и патологии репродукции, носит название **окислительный стресс**, которым обозначается необратимая окислительная модификация биомолекул, сопровождающаяся избыточным накоплением прооксидантов или свободных радикалов [1]. Продукция свободных радикалов — обычное явление в процессе окислительно-восстановительного моделирования биомолекул [1, 2]. Жизнедеятельность клетки связана с образованием в ней гидроксильных, пероксильных, нитроксильных, алкоксильных, супероксид анион-радикалов, перекиси водорода и синглетного молекулярного

кислорода, которые участвуют в массе важных процессов — переносе электронов, обновлении клеточных мембран, рождении и смерти клеток, проведении нервного импульса. Свободные радикалы включены в процесс овуляции, так как жизненно необходимы для созревания ооцита: окислительное фосфорилирование в митохондриях является главным источником энергии, обеспечивающим заключительные этапы этого процесса [3]. Нормальная пролиферация в фертильном цикле сопровождается воспалительной реакцией и высоким уровнем свободно-радикального окисления, необходимого для успешного оплодотворения яйцеклетки и импланта-

ции плодного яйца в рецептивный эндометрий, подготовленный к этому событию гормонами, факторами роста и их посредниками – прооксидантами [4].

К несчастью, в ряде случаев образование прооксидантов становится чрезмерным и выходит из-под контроля [5], приводя к окислительному стрессу. В репродукции неблагоприятные последствия окислительного стресса связаны с изменением гормонального статуса и снижением фертильности, включая неудачи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). Контролируемая стимуляция яичников в протоколах ЭКО/ИКСИ – это многократно усиленный овуляторный стресс и высокий риск окислительного стресса [9]. Физиологическая воспалительная реакция в периовуляторном периоде, связанная с увеличением синтеза простагландинов и продукции цитокинов, действием протеолитических энзимов, повышением сосудистой проницаемости, в циклах ЭКО/ИКСИ приобретает экстремальный характер, может приводить к развитию синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) и далеко не всегда компенсируется эндогенными антиоксидантами. У женщин с идиопатическим бесплодием и привычным невынашиванием беременности обнаруживается гиперэкспрессия синтазы оксида азота, что свидетельствует о роли избытка прооксидантов в патогенезе нарушений фертильности [10].

От агрессии свободных радикалов организм защищают ферменты (каталаза, супероксид дисмутаза (СОД), глутатион пероксидаза (ГТП) и другие), а также неэнзимные антиоксиданты – витамин Е, витамин С, глутатион, мочевиная кислота, альбумин [11, 12]. В яичниковых фолликулах идентифицируются СОД, ГТП и все неэнзимные антиоксиданты [12]. Уровень СОД в фолликулярной жидкости обратно пропорционален частоте повреждения ДНК, вызванного окислительным стрессом в ооцитах и хумулюсных клетках, и прямо соотносится с благоприятными исходами оплодотворения и развития ооцитов до стадии бластоцисты после инсеминации *in vitro*. Добавки витаминов С и Е увеличивают число ооцитов в метафазе II и снижают процент апоптических ооцитов, кроме того, эти витамины моделируют чувствительность тканей к половым гормонам, нормализуя регенерацию эндометрия и улучшая его рецептивность [13].

Дефицит антиоксидантов появляется при активном их расходовании на нужды организма в условиях стресса и недостаточном поступлении извне. При использовании стероидных гормонов дефицит антиоксидантной системы может стать следствием прямого воздействия их на гены, управляющие синтезом ферментов-антиоксидантов.

Окислительный стресс возникает при нарушении баланса между прооксидантами и антиоксидантной системой [5], в результате чего образование свободных радикалов выходит из-под контроля, нарушая клеточное дыхание и приводя к множественным неблагоприятным последствиям, включая бесплодие, невынашивание беременности, неудачи ЭКО/ИКСИ. Причиной тому является избыток

прооксидантных стрессоров, создаваемый в том числе избыточной массой тела и такими факторами образа жизни, как курение, употребление алкоголя [14, 15], и/или дефицит антиоксидантов, активно расходуемых на нужды организма при действии различных стрессовых факторов и не поступающих в достаточном количестве в организм.

Восстановление антиоксидантного статуса возможно при введении в организм микронутриентов, составляющих неотъемлемую часть антиоксидантной системы [14, 16]. Адекватное поступление в организм витаминов и минералов необходимо не только в период беременности, но и на этапе подготовки к зачатию [17], так как именно тогда задается программа будущей гестации. При недостатке антиоксидантной защиты беременность может быть отложена «до лучших времен», и охранительная роль нарушения лютеинизации гранулезы, созревания ооцитов и ухудшения условий для имплантации при окислительном стрессе здесь очевидна. Если витаминов и антиоксидантов не хватает для противодействия прооксидантным факторам, то велика вероятность, что в случае наступления беременности дефицит витаминов станет причиной ее осложненного течения или формирования пороков развития плода [18–20]. Прием витаминно-минеральных комплексов улучшает исходы беременности даже у здоровых женщин с низким риском гестационных осложнений [21].

Однако стандартные витаминно-минеральные комплексы, применяемые в процессе прегравидарной подготовки и во время беременности у здоровых молодых женщин, далеко не всегда покрывают потребность в антиоксидантах при действии дополнительных стрессовых факторов. В первую очередь речь идет о витаминах С и Е – необходимых компонентах антиоксидантной системы.

Витамин Е (токоферола ацетат) объединяет несколько ненасыщенных спиртов, из которых наиболее активным является α -токоферол. Антиоксидантные свойства токоферола позволяют ему проявлять синергизм в отношении других витаминов, а регенерация самого α -токоферола происходит при участии аскорбиновой кислоты, и в присутствии последней наблюдается усиление антиканцерогенного действия витамина Е. В составе всех биологических мембран α -токоферол обеспечивает химическую стойкость фосфолипидов перед свободнорадикальным окислением, он вовлечен в процессы тканевого дыхания, метаболизм белков, жиров и углеводов, и поэтому даже незначительная его недостаточность негативно влияет на функции организма [22], в том числе на репродукцию, и связана с повышением уровня эстрогенов и нарушением детоксикации их активных метаболитов [22]. Применение токоферола с целью коррекции нарушений менструального цикла, подготовки к беременности и ее ведения имеет теоретическое и доказательное клиническое обоснование. В экспериментальных исследованиях дотации витамина Е уменьшали частоту хромосомных аномалий, вызываемых радиационным облучением у эмбрионов [23], а также частоту пороков развития

эмбриона у мышей с моделью сахарного диабета, что сопровождалось нормализацией апоптического белка *Bax* [20]. В клинических исследованиях были установлены прямая связь гиповитаминоза Е с риском преэклампсии и гестационного диабета и снижение риска при использовании витаминов-антиоксидантов [13]. Применение токоферола ацетата целесообразно в период высокой умственной и физической нагрузки, при хронических заболеваниях, способствующих развитию окислительного стресса (особенно сахарный диабет и дислипидемии), а также в период подготовки к беременности.

Широкое применение витамина С в медицинской практике обусловлено не только его полезными свойствами, но и особенностями метаболизма: человеческий организм лишен ферментной системы, позволяющей другим животным синтезировать аскорбиновую кислоту, и практически не способен ее депонировать, так что стабильное поступление витамина С в организм является условием выживания. Совместно с кальцием аскорбиновая кислота регулирует в гипофизе специальный трансмембранный канал, определяя секрецию гонадотропинов, совместно с токоферолом защищает яичники от токсического воздействия и окислительного стресса [24], поддерживая нормальный овариальный цикл в перiovуляторный период и в лютеиновой фазе.

Применение витаминов Е и С признается целесообразным у женщин со сниженной фертильностью при подготовке к беременности или при наличии ситуаций, провоцирующих окислительный стресс, дополнительным аргументом к назначению антиоксидантов служит тот факт, что их использование во время беременности снижает риск преэклампсии [34].

Одним из важных, но недостаточно оцененных антиоксидантов является β -каротин — предшественник ретинола, транспортная форма семейства биологически активных веществ, объединенных в общую группу под названием витамин А и играющих роль физиологических адапторов. При необходимости он конвертируется в витамин А, активные метаболиты которого регулируют взаимодействие генов, принимающих участие в процессах роста и дифференцировки клеток. Вместе с витаминами-антиоксидантами витамин А влияет на метаболизм эстрогенов, предотвращая избыточное окисление катехолэстрогенов. Мощное ростовое действие витамина А вносит значительный вклад в эмбриональное развитие, регулируя позвоночный морфогенез, органогенез (в частности, морфогенез сердца), тканевой гомеостаз [27, 28] через воздействие на дифференциацию и апоптоз клеток [29].

Менее заметные, но не менее важные последствия гиповитаминоза А для женского здоровья включают риск формирования патологии шейки матки и эндометрия, эндометриоза, доброкачественных заболеваний и рака молочных желез. Гинекологическая практика применяет витамин А у женщин, страдающих от проблем с кожей, предъявляющих жалобы на болезненные менструации, имеющих патологию эндометрия. Дотация витамина А полезна курильщицам, пациенткам групп риска рака репродуктивных

органов, женщинам, проживающим в жарком климате и/или получающим чрезмерную инсоляцию [30].

Помимо базовых витаминов-антиоксидантов в противодействии окислительному стрессу и подготовке репродуктивной системы к успешному зачатию участвует целый ряд молекул, которые заслуживают упоминания. Так, многие пищевые флавоноиды обладают принципиально важными для нормальной репродукции свойствами, включая антиоксидантную активность, эффект селективной модуляции эстрогеновых рецепторов, антипролиферативный потенциал и нормализацию сосудистого тонуса [31]. В их числе флавоноид рутин — гликозированная форма кверцетина — вносит существенный вклад в противодействие окислительному стрессу, доказано редуцируя аккумуляцию свободных радикалов, вызванную термическим стрессом [32–34]. В репродуктологии применение рутина обосновано его положительным действием на качество сперматозоидов, связанное с антиоксидантной активностью, особенно заметное при наличии сахарного диабета [35]. Универсальные антиоксидантные свойства флавоноидов в совокупности с модулирующим эстрогенным/антиэстрогенным потенциалом позволяют одновременно применять его в гинекологической практике, в том числе, в процессе подготовки к беременности супружеских пар со сниженной фертильностью

Коэнзим Q10 (убиквинон) — обладает выраженным антиоксидантным эффектом, имеющим самостоятельную значимость в нейтрализации реактивных молекул кислорода. Описан врожденный синдром дефицита коэнзима Q10, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу и имеющий гетерогенную клиническую и молекулярную картину проявлений [36]. Несомненный интерес представляет применение убиквинона у супружеских пар со сниженной фертильностью, особенно в старших возрастных группах. Использование коэнзима Q10 женщинами 35–43 лет в программах ЭКО/ИКСИ достоверно сокращало частоту анеуплоидии по сравнению с группой женщин, принимавших плацебо [37]. Кроме того, коэнзим Q10 имеет прямое протективное влияние на сперматозоиды человека, предотвращая снижение их подвижности, увеличения фрагментации ДНК и перекисное окисление липидов в культуре *in vitro* [38]. Следовательно, использование убиквинона полезно для обоих супругов, планирующих беременность в программах ВРТ, или планирующих спонтанное зачатие в зрелом возрасте, или имеющих скомпрометированный антиоксидантный статус. Надо отметить, что эффективность применения коэнзима Q10 повышается при его совместном приеме с витаминами-антиоксидантами — токоферола ацетатом и аскорбиновой кислотой [39], поэтому использование комплексных препаратов может оказаться оптимальным выбором подготовки.

Еще один интересный компонент такого комплексного антиоксидантного воздействия — ликопин — растительное вещество, принадлежащее к группе пигментов-каротиноидов, как и β -каротин. Ликопин может применяться с целью восстановле-

ния фертильности. Поскольку сперматогенез очень чувствителен к окислительному стрессу, антиоксиданты являются хорошей опцией для лечения субфертильности у мужчин. Ежедневный прием ликопина мужчинами на протяжении 3–12 месяцев повышал частоту наступления беременности у их партнерш [40], и хотя плацебо-контролируемые исследования в этой области не проводились, такое направление в лечении бесплодного брака представляется перспективным. Антиоксидантные свойства ликопина позволяют рекомендовать его не только мужчинам, но и женщинам. Особенно заметен эффект приема каротиноидов у курильщиц, испытывающих хронический окислительный стресс, и имеющих сниженное содержание ликопина и β -каротина в фолликулярной жидкости [41].

Комплексное применение антиоксидантов более оправдано, чем изолированный прием. Спектр их действия, присутствие в тканях различается, но главный аргумент совместного использования антиоксидантов состоит в том, что они поддерживают друг друга, взаимно усиливая действие. Пример такого антиоксидантного комплекса – синергин, в состав которого входят шесть природных антиоксидантов, липофильных и гидрофильных, необходимых как женщинам, так и мужчинам. Синергин особенно полезен при подготовке к зачатию супружеских пар старше 35 лет, проживающих в условиях экологического загрязнения, страдающих хроническими заболеваниями или ведущими образ жизни, связанный с высоким риском хронического окислительного стресса. Применение синергина не исключает, а дополняет прием мультивитаминных комплексов, предназначенных для прегравидарной подготовки, повышая шансы на успешное наступление беременности и рождение здорового ребенка.

Литература/References

- Gomez-Mejiba S.E., Zhai Z., Akram H., Detending L.J., Hensley K., Smith N. et al. Immuno-spin trapping of protein and DNA radicals: "tagging" free radicals to locate and understand the redox process. *Free Radic. Biol. Med.* 2009; 46(7): 853-65.
- Winterbourn C.C. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nat. Chem. Biol.* 2008; 4: 278-86.
- Dumollard R., Campbell K., Halet G., Carroll J., Swann K. Regulation of cytosolic and mitochondrial ATP levels in mouse eggs and zygotes. *Dev. Biol.* 2008; 316: 431-40.
- Takasaki A., Tamura H., Miwa I., Taketani T., Shimamura K., Sugino N. Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium. *Fertil. Steril.* 2010; 93: 1851-8.
- Pagano G., Talamanca A.A., Castello G., Cordero M.D., d'Ischia M., Gadaleta M.N. et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction across broad-ranging pathologies: toward mitochondria-targeted clinical strategies. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2014; 2014: 541230.
- Fischer R., Maier O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015; 2015: 610813.
- Hussein H., Saheb S., Couturier M., Atassi M., Orsoni A., Carrié A., Therond P. et al. Small, dense high-density lipoprotein 3 particles exhibit defective antioxidative and anti-inflammatory function in familial hypercholesterolemia: Partial correction by low-density lipoprotein apheresis. *J. Clin. Lipidol.* 2016; 10(1): 124-33.
- Deferme L., Briedé J.J., Claessen S.M., Cavill R., Kleinjans J.C. Cell line-specific oxidative stress in cellular toxicity: A toxicogenomics-based comparison between liver and colon cell models. *Toxicol. In Vitro.* 2015; 29(5): 845-55.
- Palini S., Benedetti S., Tagliamonte M.C., De Stefani S., Primiterra M., Polli V. et al. Influence of ovarian stimulation for IVF/ICSI on the antioxidant defence system and relationship to outcome. *Reprod. Biomed. Online.* 2014; 29(1): 65-71.
- Najafi T., Novin M.G., Ghazi R., Khorram O. Altered endometrial expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in women with unexplained recurrent miscarriage and infertility. *Reprod. Biomed. Online.* 2012; 25(4): 408-14.
- Richard P.U., Duskey J.T., Stolarov S., Spulber M., Palivan C.G. New concepts to fight oxidative stress: nanosized three-dimensional supramolecular antioxidant assemblies. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2015; 12(9): 1527-45.
- Goud A.P., Goud P.T., Diamond M.P., Gonik B., Abu-Soud H.M. Reactive oxygen species and oocyte aging: role of superoxide, hydrogen peroxide, and hypochlorous acid. *Free Radic. Biol. Med.* 2008; 44: 1295-304.
- Lebovitz O., Orvieto R. Treating patients with "thin" endometrium – an ongoing challenge. *Gynecol. Endocrinol.* 2014; 30(6): 409-14.
- Firns S., Cruzat V.F., Keane K.N., Joesbury K.A., Lee A.H., Newsholme P., Yovich J.L. The effect of cigarette smoking, alcohol consumption and fruit and vegetable consumption on IVF outcomes: a review and presentation of original data. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2015; 13: 134.
- Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., Shaman A., Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10: 49.
- Oliveras-López M.J., Ruiz-Prieto I., Bolaños-Ríos P., De la Cerda F., Martín F., Jáuregui-Lobera I. Antioxidant activity and nutritional status in anorexia nervosa: effects of weight recovery. *Nutrients.* 2015; 7(4): 2193-208.
- Robbins C.L., Zapata L.B., Farr S.L., Kroelinger C.D., Morrow B., Ahluwalia I. et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Core state preconception health indicators - pregnancy risk assessment monitoring system and behavioral risk factor surveillance system, 2009. *MMWR Surveill. Summ.* 2014; 63(3): 1-62.
- Хорошилов И.Е., Успенский Ю.В. Новые подходы в лечебном питании беременных и кормящих женщин. *Гинекология.* 2008; 4: 67-77.
- Fares S., Sethom M.M., Khouaja-Mokrani C., Jabnoun S. et al. Vitamin a, e, and d deficiencies in tunisian very low birth weight neonates: prevalence and risk factors. *Pediatr. Neonatol.* 2014; 55(3): 196-201.
- Gareskog M. Combined supplementation of folic acid and vitamin E diminishes diabetes-induced embryotoxicity in rats. *Birth Defects Res. Clin. Mol. Teratol.* 2006; 76(6): 483-90.
- Catov J.M., Bodnar L.M., Olsen J., Olsen S., Nohr E.A. Periconceptional multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births in the Danish National Birth Cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94(3): 906-12.
- Baumgartner M.R. Vitamin-responsive disorders: cobalamin, folate, biotin, vitamins B1 and E. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 113: 1799-810.
- Mozdarani H. Numerical chromosome abnormalities in 8-cell embryos generated from gamma-irradiated male mice in the absence and presence of vitamin E. *Int. J. Radiat. Biol.* 2006; 82(11): 817-22.
- Gürgen S.G., Erdoğan D., Elmas C., Kaplanoglu G.T., Ozer C. Chemoprotective effect of ascorbic acid, α -tocopherol, and selenium on cyclophosphamide-induced toxicity in the rat ovary. *Nutrition.* 2013; 29(5): 777-84.
- Zal F., Mostafavi-Pour Z., Amini F., Heidari A. Effect of vitamin E and C supplements on lipid peroxidation and GSH-dependent antioxidant enzyme status in the blood of women consuming oral contraceptives. *Contraception.* 2012; 86(1): 62-6.
- Klemmensen A., Tabor A., Osterdal M.L. Intake of vitamin C and E in pregnancy and risk of pre-eclampsia: prospective study among 57346 women. *BJOG.* 2009; 116(7): 964-74.

27. Xing X., Tao F. Advance of study on vitamin A deficiency and excess associated with congenital heart disease. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2008; 37(6): 754-6.
28. Mark M., Ghyselinck N.B., Chambon P. Function of retinoid nuclear receptors: lessons from genetic and pharmacological dissection of the retinoic acid signaling pathway during mouse embryogenesis. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2006; 46: 451-80.
29. Mark M., Ghyselinck N.B., Chambon P. Function of retinoic acid receptors during embryonic development. Part I. *Nucl. Recept. Signal.* 2009; 7: 2-5.
30. Sorg O., Saurat J.H. Topical retinoids in skin ageing: a focused update with reference to sun-induced epidermal vitamin A deficiency. *Dermatology.* 2014; 228(4): 314-25.
31. Ushida Y., Matsui T., Tanaka M., Matsumoto K., Hosoyama H. et al. Endothelium-dependent vasorelaxation effect of rutin-free tartary buckwheat extract in isolated rat thoracic aorta. *J. Nutr. Biochem.* 2008; 10: 700-7.
32. Gonzalez-Manzano S., Gonzalez-Paramas A.M., Delgado L., Patianna S., Surco-Laos F. et al. Oxidative status of stressed *Caenorhabditis elegans* treated with epicatechin. *J. Agric. Food Chem.* 2012; 60: 8911-6.
33. Kampkotter A., Nkwonkam C.G., Zurawski R.F., Timpel C., Chovolou Y. et al. Investigations of protective effects of the flavonoids quercetin and rutin on stress resistance in the model organism *Caenorhabditis elegans*. *Toxicology.* 2007; 234: 113-23.
34. Kampkotter A., Pielarski T., Rohrig R., Timpel C., Chovolou Y. et al. The *Ginkgo biloba* extract EGb761 reduces stress sensitivity, ROS accumulation and expression of catalase and glutathione S-transferase 4 in *Caenorhabditis elegans*. *Pharmacol. Res.* 2007; 55: 139-47.
35. Akondi B.R., Challa S.R., Akula A. Protective effects of rutin and naringin in testicular ischemia-reperfusion induced oxidative stress in rats. *J. Reprod. Infertil.* 2011; 12(3): 209-14.
36. Quinzii C.M., Hirano M. Coenzyme Q and mitochondrial disease. *Dev. Disabil. Res. Rev.* 2010; 16(2): 183-8.
37. Bentov Y., Hannam T., Jurisicova A., Esfandiari N., Casper R.F. Coenzyme Q10 supplementation and oocyte aneuploidy in women undergoing IVF-ICSI treatment. *Clin. Med. Insights Reprod. Health.* 2014; 8: 31-6.
38. Talevi R., Barbato V., Fiorentino I., Braun S., Longobardi S., Gualtieri R. Protective effects of in vitro treatment with zinc, d-aspartate and coenzyme q10 on human sperm motility, lipid peroxidation and DNA fragmentation. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013; 11: 81.
39. Gvozdjaková A., Kucharská J., Dubravicky J., Mojto V., Singh R.B. Coenzyme Q10, α -tocopherol, and oxidative stress could be important metabolic biomarkers of male infertility. *Dis Markers.* 2015; 2015: 827941.
40. Durairajanayagam D., Agarwal A., Ong C., Prashast P. Lycopene and male infertility. *Asian J. Androl.* 2014; 16(3): 420-5.
41. Sharma R., Biedenharn K.R., Fedor J.M., Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013; 11: 66.

Поступила 22.01.2016

Принята в печать 27.01.2016

Received 22.01.2016

Accepted 27.01.2016

Сведения об авторе:

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., профессор, г.н.с. НИЦ НИО женского здоровья ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.
 Адрес: 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Телефон: 8 (985) 287-09-09. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

About the author:

Kuznetsova Irina Vsevolodovna, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher of Research Center SRA of female health of the First MSMU of I.M. Sechenov.
 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str. 8-2. Tel.: +79852870909. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

СПЕРОТОН®

ПРЕГНОТОН®

СИНЕРГИН®

МАЛЫШ – ОДНА МЕЧТА НА ДВОИХ!



Комбинированный препарат для повышения мужской фертильности

- L-карнитин
- Витамин E
- Цинк
- Фолиевая кислота
- Селен



Препарат для прегравидарной подготовки женского организма

- Экстракт витекса священного
- L-аргинин
- Фолиевая кислота
- Витамин E
- Другие витамины и минералы, необходимые для подготовки к зачатию



Антиоксидантный комплекс для мужчин и женщин

- Коэнзим Q₁₀
- Ликопин
- Бета-каротин
- Витамин E
- Витамин C
- Рутин



8-800-200-86-86

бесплатная горячая линия

www.plan-baby.ru

СРР № RU.7799.11.003.E.006698.07.14 от 16.07.2014 г.,
СРР № RU.7799.11.003.E.009353.10.14 от 15.10.2014 г.,
СРР № RU.7799.29.003.E.012445.12.14 от 15.12.2014 г.
Реклама.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.