

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и ГИНЕКОЛОГИЯ

12 /2014

■ И.В. Кузнецова
Подготовка к беременности
женщин со сниженной
фертильностью

Scientifically-practical magazine **AND**
OBSTETRICS
GYNECOLOGY

■ I.V. Kuznetsova
Pregravid preparation in women
with decreased fertility



© И.В. Кузнецова, 2014

И.В. КУЗНЕЦОВА

ПОДГОТОВКА К БЕРЕМЕННОСТИ ЖЕНЩИН СО СНИЖЕННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТЬЮ

НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Минздрава России

На сегодняшний день ни у кого не возникает сомнения в необходимости проведения прегравидарной подготовки даже у здоровых молодых женщин. Нутриентный дефицит, характеризующий современное питание, может стать причиной неблагоприятного течения беременности и плохих перинатальных исходов. Более того, нехватка витаминов и элементов способна снизить фертильность и привести к бесплодию. Но состав витаминно-минеральных комплексов различается значительно, и вопрос выбора того или иного средства становится весьма актуальным. Поскольку в нарушении фертильности задействован известный ряд биологически активных веществ, прегравидарная подготовка женщин с бесплодием должна учитывать этот фактор и включать те витамины, макро- и микроэлементы, вероятность дефицита которых наиболее высока, а также те действующие субстанции, которые обеспечивают адаптацию нервной системы, гормональный гомеостаз и оптимальное состояние репродуктивных органов перед наступлением беременности.

Ключевые слова: витамины, растительные экстракты, подготовка к беременности, бесплодие, фертильность.

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

I.V. KUZNETSOVA

PREGRAVID PREPARATION IN WOMEN WITH DECREASED FERTILITY

Research Department of Female Health, Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Ministry of Health of Russia, Moscow 119991, Trubetskaya str. 8 bld. 2, Russia

To date, no one doubts that there is a need for pregravid preparation even in healthy young women. Nutrient deficiency that characterizes current nutrition may be a cause of the unfavorable course of pregnancy and poor perinatal outcomes. In addition, vitamin and trace element deficiencies can decrease fertility and give rise to infertility. But the composition of vitamin-mineral complexes may vary widely and the choice of one or another agent becomes a very urgent problem. Since many known biologically active substances are involved in impaired fertility, the pregravid preparation of infertile women must consider this factor and include the vitamins, micro- and microelements, the likelihood of whose deficiencies is highest, and the active ingredients that ensure nervous system adaptation, hormonal homeostasis, and optimal reproductive organ status prior to conception.

Key words: vitamins, plant extracts, pregravid preparation, infertility.

Author declares lack of the possible conflicts of interests.

Фертильность определяется как способность зачать и выносить потомство; соответственно, бесплодие означает снижение или отсутствие такой способности. Распространенность бесплодного брака, превышающая 15%, считается серьезной социально-демографической проблемой; в России этот показатель в некоторых регионах достигает 17,4%, что обуславливает значимость проблемы бесплодия для нашей страны [1, 2]. Относительная частота причин бесплодия колеблется в зависимости от изучаемой популяции [3, 4]. Женское бесплодие встречается несколько чаще мужского, и самыми распространенными причинами женского бесплодия считаются нарушения овуляции (25%) и проходимости маточных труб (20%). Остальные структурные или функциональные рас-

стройства репродуктивной системы могут влиять на фертильность, но степень этого влияния трудно установить. Поэтому от 15 до 38% бесплодных супружеских пар, в зависимости от тщательности проведенного обследования и интерпретации полученных данных, имеют диагноз «бесплодие неясной этиологии», а около 5% случаев бесплодного брака наблюдаются при отсутствии каких-либо нарушений репродуктивной системы.

Одной из вероятных причин снижения фертильности и недостаточной эффективности программ преодоления бесплодия, особенно при его неясном генезе, признается стресс. Экспрессия рецепторов кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ), необходимая для активации наиболее важного компонен-

та нейроэндокринного стрессового ответа — оси аденокортикотропный гормон/надпочечники, сопровождается подавлением пульсовой секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) [5] и уменьшением функциональной активности репродуктивной системы. Этот эффект опосредуется различными нейрональными системами [6–8] и включает такие нейротрансмиттеры, как норэпинефрин, серотонин, глутамат и γ -аминомасляная кислота (ГАМК), а также нейропептиды КРГ, аргинин-вазопрессин и нейропептид Y, через нейроны гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), гонадотропин-ингибирующего гормона и ксипептина увеличивающие или снижающие пульсовую ритм секреции ГнРГ [9, 10]. Этот физиологический механизм имеет целью отложить возможное зачатие на более благоприятное время, но при персистенции стрессового фактора, каким иногда становится страстное желание забеременеть при неуверенности в собственной фертильности, незначительные альтерации пульсовой секреции нейрогормонов могут привести к бесплодию.

Другой важный механизм снижения фертильности в отсутствие видимых причин состоит в развитии окислительного стресса в яичниках. Сама овуляция считается стрессовым фактором, сопровождающимся воспалительной реакцией, в процессе которой повышаются синтез простагландинов и продукция цитокинов, действие протеолитических энзимов, увеличивается сосудистая проницаемость [11]. В качестве посредников между компонентами воспалительной реакции в овуляторный процесс включаются свободные радикалы [12] — молекулы, обладающие повышенной реакционной способностью и участвующие в переносе электронов, обновлении клеточных мембран, рождении и смерти клеток. Свободные радикалы необходимы для созревания ооцита, так как на его заключительных этапах главным источником энергии является окислительное фосфорилирование в митохондриях [13], но избыток прооксидантов ингибирует АТФ-синтазу [14] и повреждает митохондрии, приводя к снижению содержания АТФ в ооцитах [15]. Связь между низким содержанием АТФ и плохим качеством ооцита известна [15], так же как и нарушение лютеинизации клеток гранулезы в результате окислительного стресса. Поэтому в физиологическом завершении процесса овуляции крайне важна деятельность системы защиты от свободных радикалов.

Главное звено антиоксидантной системы представляют ферменты (супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза) и неэнзимные антиоксиданты (витамин Е, витамин С, глутатион, мочевиная кислота, альбумин), присутствующие в фолликулах [16, 17]. Высокий уровень активности СОД в фолликулярной жидкости уменьшает повреждения ДНК, вызванные окислительным стрессом в ооцитах и клетках кумулюса, улучшая исходы оплодотворения и развития ооцитов до стадии бластоцисты после инсеминации *in vitro*, а ингибитор СОД вызывает обратный процесс [17].

Также была продемонстрирована польза добавок витаминов С и Е, увеличивавших число ооцитов в метафазе II и снижавших процент апоптических ооцитов по сравнению с контрольной группой. Так как витамины С и Е, помимо антиоксидантного действия, моделируют чувствительность тканей к половым гормонам [18], следовательно, их дефицит ухудшает общее состояние тканей репродуктивной системы и регенерацию гормонозависимых слизистых оболочек, таких как эндометрий с исходами в гипопластическое дистрофическое состояние ткани или ее неуправляемую пролиферацию.

Окислительный стресс возникает при нарушении баланса между прооксидантами и антиоксидантами [19], или в результате избытка прооксидантов, создаваемого в том числе избыточной массой тела и такими факторами образа жизни, как курение, употребление алкоголя и некоторых медикаментов [12, 20], или дефицита антиоксидантов, активно расходуемых на нужды организма при действии различных стрессовых факторов и не поступающих в достаточном количестве извне.

Одним из существенных патофизиологических механизмов влияния окислительного стресса на фертильность признается увеличение уровня гомоцистеина, сульфгидрильной молекулы — донора электронов, которая, перенося ионы меди и железа, генерирует перекисное окисление. Гипергомоцистеинемия связана с повышением тромбообразования, развитием эндотелиальной дисфункции, что ухудшает условия для имплантации, а во время беременности может стать причиной спонтанного аборта, преэклампсии, венозной тромбоэмболии [21]. Поскольку гомоцистеин является необходимым участником цикла однокарбоновых кислот, регулируемого фолатами при участии других витаминных групп В [22], его избыточное накопление возможно при генетически обусловленных дефектах ферментов, участвующих в метаболизме фолатов, или при недостаточном поступлении фолиевой кислоты с пищей [23]. Поэтому, хотя фолиевая кислота и не является антиоксидантом в строгом смысле этого слова, ее роль в предотвращении окислительного стресса не подвергается сомнению.

Охранительная роль нарушения лютеинизации гранулезы, созревания ооцитов и ухудшения условий для имплантации при окислительном стрессе очевидна. Если витаминов-антиоксидантов и таких серьезных участников разрешения тканевого стресса, как фолаты 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 [24–28].

Таким образом, снижение фертильности во время стрессовых ситуаций закономерно, и в нем принимают участие как нейроэндокринные, так и тканевые факторы, и поддержка адаптационной и антиоксидантной систем организма, приводя к благополучному завершению стрессовой реакции, может разрешить проблему идиопатического бесплодия, так же как и улучшить исходы лечения

любой формы нарушения фертильности. Это тем более актуально, что в популяции чрезвычайно распространены дефицит многих микронутриентов [25]. В отечественных работах при обследовании детей недостаточная обеспеченность витамином С была выявлена у 56%, витаминами группы В – у 32–66%, а среди школьниц 14–18 лет дефицит витамина С установлен у 25%, фолатов – у 89% девушек. Молодые женщины 20–30 лет в недостаточном количестве потребляют цинк (61%), селен (84%), фолаты (90%). Таким образом, девочки-подростки и молодые женщины, формирующие репродуктивный потенциал, имеют заведомый дефицит витаминов и микроэлементов [29], в результате которого могут развиваться осложнения со стороны репродукции.

Несмотря на то что дефицит некоторых витаминов оценивается как редкий, их дотация в процессе прегравидарной подготовки считается необходимой. Это относится в первую очередь к токоферолу ацетату (витамин Е), который вовлечен в процессы тканевого дыхания, метаболизм белков, жиров и углеводов, и поэтому даже незначительная его недостаточность негативно влияет на функции организма, в том числе на репродукцию [29]. Последствия гиповитаминоза Е, даже субклинического, хорошо известны в гинекологической практике, что совершенно закономерно вытекает из роли антиоксидантной системы в разрешении окислительного стресса, возникающего во время овуляции. Применение витамина Е 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 [30], а также частоту пороков развития эмбриона у мышей с моделью сахарного диабета, что сопровождалось нормализацией апоптического белка *Bax* [27]. В клинических исследованиях была установлена прямая связь гиповитаминоза Е с риском преэклампсии и гестационного диабета и снижение риска при использовании витаминов-антиоксидантов [26].

Применение витамина С в медицине распространено еще шире, чем витамина Е [31], что 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. Аскорбиновая кислота обслуживает сразу несколько звеньев стрессовой адаптации, в числе которых секреция нейрорегуляторов, например, КРГ и тироллиберина, поддержка системных адаптивных механизмов, включая гемостаз, ангиогенез и проницаемость капилляров, синтез и созревание матрикса соединительной ткани [32]. Способность организма усваивать кальций и железо, связывать и выводить токсичные металлы

зависит от содержания витамина С, его уровнем обеспечивается химическая стабильность тиамин, пиридоксина, ретинола, токоферола и фолатов. Вместе с кальцием аскорбиновая кислота регулирует в гонадотрофах гипофиза специальный трансмембранный канал, определяя секрецию ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), вместе с токоферолом защищает яичники от токсического воздействия и окислительного стресса [33], поддерживая нормальный овариальный цикл в перивуляторный период и в лютеиновой фазе. Поэтому применение витаминов Е и С целесообразно у женщин со сниженной фертильностью при подготовке к беременности [34], тем более что использование витаминов-антиоксидантов во время беременности снижает риск преэклампсии [35].

Фолаты, главным представителем которых является тетрагидрофолиевая кислота (ТГФ), обеспечивают жизненно важные функции организма – репликацию, репарацию и эпигенетическую регуляцию (метилирование) ДНК, включая в метаболизм кофакторами ферментных систем, осуществляющих перенос метильных групп, углеводородных радикалов, биосинтез пуриновых и пиримидиновых оснований. Нутриентная недостаточность фолиевой кислоты нарушает тканевые эффекты стероидов, в связи с чем возникают расстройства овариального цикла и созревания эндометрия [36], и играет важную роль в повышении риска пороков внутриутробного развития, среди которых дефекты нервной трубки, пороки сердца и мочеполового тракта [24, 37]. Предотвращение акушерских осложнений требует создания депо фолатов на этапе прегравидарной подготовки и продолжения дотации фолиевой кислоты во время беременности.

Фолиевая кислота является важным, но не единственным представителем витаминов группы В, потребность в которых у женщин со сниженной фертильностью особенно высока. Недаром на этапе прегравидарной подготовки и в течение беременности врачи часто назначают витамин В₆ (пиридоксин [38], который является участником более чем 100 ферментных реакций организма [39, 40], партнером ключевых ферментов аминокислотного метаболизма и энергообеспечения мышечных сокращений. Витамин В₆ вовлекается в обмен медиаторов, включая ГАМК, катехоламины, серотонин, простагландины и гистамин, подавляет сигнальные пути провоспалительной фракции, что демонстрируется падением острофазных показателей воспаления – С-реактивного белка и гомоцистеина [39].

Пациентки, получающие эстрогены, нуждаются в пиридоксине, так как он контролирует агрегацию тромбоцитов в ответ на АДФ и тромбин, тем самым предотвращая избыточное тромбообразование [41], и обладает противоопухолевым действием, модулируя эффекты стероидных гормонов на ядерном уровне и выступая важным защитным фактором от эстроген-зависимой избыточной пролиферации. Женщины, потребляющие витамин В₆ в верхней трети диапазона, имеют на 36% мень-

шую вероятность развития рака молочной железы [42]. Профилактика гиповитаминоза В₆ актуальна для всех женщин, получающих гормональную терапию по поводу снижения фертильности, поскольку половые стероиды снижают усвоение пиридоксина из пищи, ускоряют катаболизм активных форм витамина, нарушают фосфорилирование витаминов В₆, усиливают деградацию пиридоксальфосфата, в результате чего уровень пиридоксина значительно снижается [43]. Дефицит витамина В₆ сопровождается гипотимией, раздражительностью, повышением уровня тревожности, инсомнией [30]. Беременность, наступившая в состоянии дефицита пиридоксина, несет в себе риск развития сосудистых осложнений, расстройств углеводного обмена и нарушений развития нервной системы у детей [44]. В связи с этим назначение витамина В₆ показано всем женщинам с нарушенной фертильностью, особенно получающим гормональную терапию, имеющим стрессозависимые расстройства или наследственное отягощение по ожирению и сахарному диабету [41].

Один из самых распространенных в популяции дефицитов, описанный как самостоятельный синдром – дефицит магния, макроэлемента с суточной потребностью до 300–400 мг, выполняющего функцию кофактора примерно для 300 ферментов, прямо или косвенно участвующего практически во всех анаболических и катаболических реакциях, обеспечении процессов возбуждения в нервных клетках и цикла сокращения/расслабления гладкой и поперечнополосатой мускулатуры [45]. На фоне нарушения функций, требующих участия магния, возникает благодатная почва для развития метаболических расстройств, артериальной гипертонии, болезней дезадаптации с повышением соматического и психологического напряжения, ростом тревоги и усталости. Потери магния возникают на фоне приема стероидных гормонов, влияющих на содержание макроэлемента через регуляцию экспрессии одной из его основных транспортных систем – ионного канала TRPM6, поэтому при приеме гормональных лекарственных средств, часто назначаемых женщинам с нарушенной фертильностью, возможно формирование магниевого дефицита, ухудшающего исходы лечения бесплодия и невынашивания беременности [46, 47]. Магний незаменим для лечения гестационных осложнений, его дефицит тесно связан с возникновением артериальной гипертензии, преэклампсии, эклампсии, гестационного диабета.

Для нормального метаболизма гормонов репродуктивной системы необходим микроэлемент цинк, проблемы с поступлением в организм которого, несмотря на достаточное его содержание в пищевых продуктах, существуют [48]. Ввиду малой концентрации цинка в плазме крови определить его дефицит сложно, а последствия дефицита весьма значительны, так как более 100 ферментов, в том числе карбогидраза эритроцитов, алкоголь-дегидрогеназа и щелочная фосфатаза, являются цинк-зависимыми. Микроэлемент входит в состав факторов транскрипции и гистонов, необходимых для процессинга ДНК, играет важную роль в работе рецепторов

ряда гормонов, в частности, тироксина и эстрогенов. Процесс связывания эстрогенового рецептора с эстроген-реагирующими элементами в составе геномной ДНК осуществляет специальный ДНК-связывающий домен, содержащий в своем составе цинк (домены типа «цинковый палец»), поэтому с точки зрения активности рецептора дефицит цинка имеет такой же функциональный эффект, как и эстрогенный дефицит [49]. Нарушение функции эстрогеновых рецепторов и расстройство обратных связей отчасти объясняет дисрегуляцию секреции ЛГ и ФСГ при недостаточности цинка и отсутствии эффекта от лечения эстрогенами подобного вида расстройств, так как применение гормональной стероидной терапии снижает запасы цинка в организме [46]. Важным аспектом действия цинка является его включение в антиоксидантную систему, что позволяет микроэлементу совместно с витаминами Е и С защищать в яичниках яйцеклетки и желтое тело от овulatoryного стресса [32], а организм в целом – от развития злокачественных опухолей. Таким образом, применение цинка в прегравидарной подготовке женщин с нарушенной фертильностью является обоснованным и целесообразным.

Количество селена, попадающего в организм человека с растительной пищей [48], зависит от его содержания в почве, а Россия относится к числу стран, почва которых бедна этим микроэлементом, определяющим нормальное функционирование антиоксидантной системы. Селен входит в состав глутатионпероксидазы, ключевого фермента антиоксидантной системы, восстанавливающего токсичную перекись водорода до молекулы воды. Но глутатионпероксидаза эффективна только вместе с СОД, а также витаминами Е и С. В комплексе ферментов и витаминов селен становится замыкающим звеном, без которого антиоксидантная система распадается, при этом дефицит витамина Е усугубляет клинические последствия нехватки селена. Кроме того, дисфункция селен-зависимых дейодиназ потенциально ведет к развитию классической картины гипотиреоза со снижением когнитивных функций, образованием зоба и привычным невынашиванием беременности. В недавних исследованиях была показана корреляция дефицита селена с развитием туберкулеза, вероятно за счет ослабления иммунной функции [50]. В составе витаминно-минеральных комплексов селен полезен пациенткам с нарушениями функции щитовидной железы, метаболическими заболеваниями (ожирение, диабет), преэклампсией в анамнезе, а также всем женщинам, нуждающимся в укреплении антиоксидантной системы, в том числе и для нормальной работы яичников, где селен осуществляет защитные функции наравне с цинком [33]. Так как применение стероидных гормонов сопровождается редукцией уровня селена [46], при назначении гормональной терапии женщинам, планирующим беременность, следует рекомендовать его дополнительный прием.

Гормональная терапия у женщин, планирующих беременность, должна быть тщательно взвешена с позиций пользы и риска как для самой пациентки,

так и для будущего ребенка. Являясь необходимым компонентом лечения у женщин с эндокринным бесплодием и пациенток, вступающих в программы вспомогательных репродуктивных технологий, она может, однако, не иметь ожидаемого успеха ввиду формирования микронутриентного дефицита. Задача восполнения биологически активных веществ, расходуемых организмом в условиях стресса, и накопления их на нужды предстоящей беременности должна решаться, в первую очередь, у пациенток, проходящих курс лечения по поводу бесплодия, но также и у тех женщин, причина снижения фертильности у которых так и не была установлена. Разумно назначение витаминно-минеральных или витаминно-растительных комплексов, компоненты которых более всего отвечают нуждам восстановления фертильности.

Для полноценной подготовки к беременности ткани репродуктивной системы нуждаются в субстанциях, улучшающих процесс регенерации, к которым относят, помимо витаминов и микроэлементов, несколько аминокислот, в том числе аргинин. Аргинин стимулирует высвобождение гормона роста и пролактина, секрецию инсулина и глюкагона, является субстратом для синтеза оксида азота (NO) при участии NO-синтазы. Улучшение функции эндотелия оптимизирует кровоснабжение тканей [51] и способствует нормальному росту эндометрия [52]. Более того, васкулярные эффекты эстрогенов зависят от присутствия L-аргинина: вместе с аргинином эстрадиол выступает в качестве вазодилатора, а в условиях подавления связывания L-аргинина с NO-синтазы эстрадиол проявляет свойства вазоконстриктора [53]. Средства на основе L-карнитина, селена, цинка, витамина E (например, спематон) за 3–4 месяца применения позволяют в несколько раз улучшить показатели спермограммы и восстановить фертильность мужчин [54]. Аналогичное действие оказывает аргинин на женскую репродукцию: сравнение профиля аминокислот дегенеративных яйцеклеток и ооцитов, созревших до второго мейотического деления, показало достоверную разницу содержания аргинина наряду с уровнем глутамина, валина и изолейцина [55]. Таким образом, введение в витаминно-минеральные комплексы L-аргинина оказывает дополнительное положительное действие, улучшая качество гамет и условия для имплантации у супругов со сниженной фертильностью.

Некоторые растительные компоненты тоже могут быть полезны при планировании беременности у женщин с бесплодием или невынашиванием беременности. К таким лекарственным травам относится витекс священный, который используется при многих гинекологических заболеваниях, особенно в случаях повышенной секреции пролактина [56]. Экстракт витекса священного обладает мягким дофаминергическим действием, что стало основой его применения в целях коррекции повышенной секреции пролактина и ассоциированных с латентной стресс-индуцируемой гиперпролактинемией состояний [57]. Гиперпролактинемия является важным фактором

снижения фертильности, и нормализация секреции пролактина может сыграть положительную роль в преодолении бесплодия. Рассматриваются разные механизмы действия экстракта витекса священного, вероятно, не все они связаны с дофаминергическим эффектом. В клинических исследованиях было показано, что применение пищевых добавок витекса священного вне зависимости от уровня пролактина повышает содержание прогестерона плазмы крови в лютеиновой фазе менструального цикла и увеличивает частоту наступления беременности [58].

Перечисленные биологически активные вещества способны потенцировать и дополнять действие друг друга, одновременно нивелируя возможные побочные реакции, поэтому их совместное использование представляется более разумным. Такие комплексные средства испытываются в мире. Например, комплекс витаминов, минералов, L-аргинина, экстракта листьев зеленого чая и витекса священного продемонстрировал достоверно лучшие результаты по наступлению беременности у субфертильных женщин в плацебо-контролируемом испытании [59]. В отечественном наблюдательном исследовании назначение супружеским парам комплексов спематон и прегнотон приводило к наступлению спонтанных беременностей у женщин с бесплодием [54].

Витаминно-растительный комплекс прегнотон включает в свой состав комплекс витаминов, минералов, аминокислот и растительных экстрактов, восполняющих потребности репродуктивной системы на этапе подготовки к беременности. При использовании комплекса прегнотон эффективная работа антиоксидантной системы яичника поддерживается α -токоферолом, аскорбиновой кислотой и цинком, а процессы микроциркуляции улучшаются с помощью L-аргинина и витамина C. Магний вместе с витамином E и экстрактом витекса священного повышает адаптивные способности нервной системы, устраняет эмоциональное напряжение, снижает болевые ощущения, а цинк улучшает чувствительность тканей к стероидам. Витамины группы B осуществляют множество полезных функций, в том числе создавая оптимальные условия для развития будущего эмбриона.

Главным показанием к применению средства прегнотон является снижение фертильности, особенно бесплодие. Прегнотон может назначаться всем женщинам, проходящим лечение по поводу бесплодия, в качестве прегравидарной подготовки вне зависимости от причин нарушения фертильности. Одновременное назначение комплекса спематон супругу может принести дополнительную пользу в решении задачи восстановления детородной функции у супружеской пары.

Литература

1. Кулаков В.И., Лопатина Т.В. Репродуктивное здоровье населения России. В кн.: В.И. Кулаков, ред. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006: 10-9. [Kulakov V.I., Lopatina T.V. Reproductive health of the Russian population.

- In: V.I. Kulakov, ed. Infertile marriages. Current approaches to diagnosis and treatment. M.: GEOTAR-Media; 2006: 10-9. (In Russian)]
2. Сухих Г.Т., Божедомов В.А. Мужское бесплодие. М.: ЭКСМО; 2009. 239 с. [Suhih G.T., Bozhedomov V.A. Male infertility. M.: EKSMO; 2009. 239 p. (In Russian)]
 3. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil. Steril.* 2006; 86(5): 111-4.
 4. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil. Steril.* 2006; 86(5): 264-7.
 5. Li X.F., Bowe J.E., Lightman S.L., O'Byrne K.T. Role of corticotropin-releasing factor receptor-2 in stress-induced suppression of pulsatile luteinizing hormone secretion in the rat. *Endocrinology.* 2005; 146: 318-22.
 6. Dunn A.J., Swiergiel A.H. The role of corticotropin-releasing factor and noradrenaline in stress-related responses, and the inter-relationships between the two systems. *Eur. J. Pharmacol.* 2008; 583(2-3): 186-93.
 7. Mitchell J.C., Li X.F., Breen L., Thalabard J.C., O'Byrne K.T. The role of the locus coeruleus in corticotropin-releasing hormone and stress-induced suppression of pulsatile luteinizing hormone secretion in the female rat. *Endocrinology.* 2005; 146: 323-31.
 8. Mo B., Feng N., Renner K., Forster G. Restraint stress increases serotonin release in the central nucleus of the amygdala via activation of corticotropin-releasing factor receptors. *Brain Res. Bull.* 2008; 76: 493-8.
 9. Tsutsui K., Bentley G.E., Bedecarrats G., Osugi T., Ubuka T., Kriegsfeld L.J. Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) and its control of central and peripheral reproductive function. *Front. Neuroendocrinol.* 2010; 31(3): 284-95.
 10. Von Borell E., Dobson H., Prunier A. Stress, behaviour and reproductive performance in female cattle and pigs. *Horm. Behav.* 2007; 52: 130-8.
 11. Richards J.S. Ovulation: new factors that prepare the oocyte for fertilization. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2005; 234: 75-9.
 12. 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.
 13. 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.
 14. Lawlor D.W., Tezara W. Causes of decreased photosynthetic rate and metabolic capacity in water-deficient leaf cells: a critical evaluation of mechanisms and integration of processes. *Ann. Bot.* 2009; 103: 561-79.
 15. Wang L.Y., Wang D.H., Zou X.Y., Xu C.M. Mitochondrial functions on oocytes and preimplantation embryos. *J. Zhejiang Univ. Sci.* 2009; 10: 483-92.
 16. 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.
 17. Tatemoto H., Muto N., Sunagawa I., Shinjo A., Nakada T. Protection of porcine oocytes against cell damage caused by oxidative stress during in vitro maturation: role of superoxide dismutase activity in porcine follicular fluid. *Biol. Reprod.* 2004; 71: 1150-7.
 18. Lebovitz O., Orvieto R. Treating patients with "thin" endometrium – an ongoing challenge. *Gynecol. Endocrinol.* 2014; 30(6): 409-14.
 19. 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.
 20. De Groote D., Perrier d'Hauterive S., Pintiaux A., Balteau B., Gerday C., Claesen J., Foidart J.M. Effects of oral contraception with ethinylestradiol and drospirenone on oxidative stress in women 18-35 years old. *Contraception.* 2009; 80(2): 187-93.
 21. Emonts P., Seaksan S., Seidel L., Thoumsin H., Gaspard U., Albert A., Foidart J.M. Prediction of maternal predisposition to preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy.* 2008; 27(3): 237-45.
 22. Hoffman M. Hypothesis: hyperhomocysteinemia is an indicator of oxidant stress. *Med. Hypotheses.* 2011; 77(6): 1088-93.
 23. Maron B.A., Loscalzo J. The treatment of hyperhomocysteinemia. *Annu. Rev. Med.* 2009; 60: 39-54.
 24. Громова О.А., Торшин И.Ю. Применение фолиевой кислоты в акушерстве и гинекологии. М.: РЦ ЮНЕСКО; 2009. 73 с. [Gromova O.A., Torshin I.Yu. The use of folic acid in obstetrics and gynecology. M.: RSTs YuNESKO; 2009. 73 p. (In Russian)]
 25. Хорошилов И.Е., Успенский Ю.В. Новые подходы в лечебном питании беременных и кормящих женщин. *Гинекология.* 2008; 4: 67-77. [Horoshilov I.E., Uspenskiy Yu.V. New approaches in clinical nutrition for pregnant and lactating women. *Ginekologiya.* 2008; 4: 67-77. (In Russian)]
 26. Fares S., Sethom M.M., Khouaja-Mokrani C., Jabnoun S., Feki M., Kaabachi N. Vitamin A, E, and D deficiencies in tunisian very low birth weight neonates: prevalence and risk factors. *Pediatr. Neonatol.* 2014; 55(3): 196-201.
 27. Gareskog M. Combined supplementation of folic acid and vitamin E diminishes diabetes-induced embryotoxicity in rats. *Birth Defects Res. Part A. Clin. Mol. Teratol.* 2006; 76(6): 483-90.
 28. Groenen P.M., van Rooij I.A., Peer P.G. Low maternal dietary intakes of iron, magnesium, and niacin are associated with spina bifida in the offspring. *J. Nutr.* 2004; 134(6): 1516-22.
 29. Воронцов И.М. Педиатрия. Архангельск: Максима; 2007. 47 с. [Vorontsov I.M. Pediatrics. Arhangelsk: Maksima; 2007. 47 p. (In Russian)]
 30. Baumgartner M.R. Vitamin-responsive disorders: cobalamin, folate, biotin, vitamins B1 and E. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 113: 1799-810.
 31. 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.
 32. Moores J. Vitamin C: a wound healing perspective. *Br. J. Commun. Nurs.* 2013; Suppl. 16: S8-11.
 33. Gürgen S.G., Erdoğan D., Elmas C., Kaplanoğlu 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.
 34. 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.
 35. 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. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2009; 116(7): 964-74.
 36. Russo M., Tedesco I., Iacomino G., Palumbo R., Galano G., Russo G.L. Dietary phytochemicals in chemoprevention of cancer. *Curr. Med. Chem. – Immun. Endocr. Metab. Agents.* 2005; 5(1): 61-72.
 37. Mosley B.S., Cleves M.A., Siega-Riz A.M., Shaw G.M., Canfield M.A., Waller D.K. et al. Neural tube defects and maternal folate intake among pregnancies conceived after folic acid fortification in the United States. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169(1): 9-17.
 38. McCormick D.B. Vitamin B6. In: Bowman B.A., Russell R.M., eds. Present knowledge in nutrition. vol. 1. Washington, DC: International Life Sciences Institute; 2006: 269-77.
 39. Mackey A., Davis S., Gregory J. Vitamin B6. In: Shils M.E., Shike M., Ross A.C., Caballero B., Cousins R.J., eds. Modern nutrition in health and disease. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 452-61.
 40. Midttun O., Hustad S., Schneede J., Vollset S.E., Ueland P.M. Plasma vitamin B-6 forms and their relation to transsulfuration metabolites in a large, population-based study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86(1): 131-8.

41. Shen J., Lai C.Q., Mattei J., Ordovas J.M., Tucker K.L. Association of vitamin B-6 status with inflammation, oxidative stress, and chronic inflammatory conditions: the Boston Puerto Rican Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91(2): 337-42.
42. Chou Y.C., Chu C.H., Wu M.H., Hsu G.C., Yang T., Chou W.Y. et al. Dietary intake of vitamin B(6) and risk of breast cancer in Taiwanese women. *J. Epidemiol.* 2011; 21(5): 329-36.
43. Morris M.S., Picciano M.S., Jaques P.F., Selhub J. Plasma pyridoxal 5'-phosphate in the US population: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2004. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87: 1446-54.
44. Candito M., Rivet R., Herbeth B., Boisson C., Rudigoz R.C., Luton D. et al. Nutritional and genetic determinants of vitamin B and homocysteine metabolisms in neural tube defects: a multicenter case-control study. *Am. J. Med. Genet. A.* 2008; 146A: 1128-33.
45. Romani A.M. Magnesium in health and disease. *Met. Ions. Life Sci.* 2013; 13: 49-79.
46. Akinloye O., Adebayo T.O., Oguntibeju O.O., Oparinde D.P., Ogunyemi E.O. Effects of contraceptives on serum trace elements, calcium and phosphorus levels. *West Indian Med. J.* 2011; 60(3): 308-15.
47. Berenson A.B., Rahman M. Effect of hormonal contraceptives on vitamin B12 level and the association of the latter with bone mineral density. *Contraception.* 2012; 86(5): 481-7.
48. Imaeda N., Kuriki K., Fujiwara N., Goto C., Tokudome Y., Tokudome S. Usual dietary intakes of selected trace elements (Zn, Cu, Mn, I, Se, Cr, and Mo) and biotin revealed by a survey of four-season 7-consecutive day weighed dietary records in middle-aged Japanese dietitians. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo).* 2013; 59(4): 281-8.
49. Takacs P., Jaramillo S., Zhang Y., Datar R., Williams A., Olczyk J. et al. The effects of PPAR δ agonist and zinc on ovariectomized rats' vagina. *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg.* 2013; 19(3): 126-31.
50. Ramakrishnan K., Shenbagarathai R., Kavitha K., Thirumalaikolundusubramanian P., Rathinasabapati R. Selenium levels in persons with HIV/tuberculosis in India, Madurai City. *Clin. Lab.* 2012; 58(1-2): 165-8.
51. Dupont J.J., Farquhar W.B., Townsend R.R., Edwards D.G. Ascorbic acid or L-arginine improves cutaneous microvascular function in chronic kidney disease. *J. Appl. Physiol.* 2011; 111(6): 1561-7.
52. 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.
53. White R.E., Gerrity R., Barman S.A., Han G. Estrogen and oxidative stress: A novel mechanism that may increase the risk for cardiovascular disease in women. *Steroids.* 2010; 75(11): 788-93.
54. Жуков О.Б., Евдокимов В.В., Жуков А.А., Шугушева Л.Х., Брагина Е.Е. Новая стратегия профессионального медицинского сопровождения супружеской пары при бесплодии. *Андрология и генитальная хирургия.* 2013; 2: 70-4.
55. Hemmings K.E., Maruthini D., Vyjayanthi S., Hogg J.E., Balen A.H., Campbell B.K. et al. Amino acid turnover by human oocytes is influenced by gamete developmental competence, patient characteristics and gonadotrophin treatment. *Hum. Reprod.* 2013; 28(40): 1031-44.
56. Rani A., Sharma A. The genus Vitex: a review. *Pharmacogn. Rev.* 2013; 7(14): 188-98.
57. Carmichael A.R. Can Vitex Agnus Castus be used for the treatment of mastalgia? What is the current evidence? *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2008; 5(3): 247-50.
58. Westphal L.M., Polan M.L., Trant A.S., Mooney S.B. A nutritional supplement for improving fertility in women: a pilot study. *J. Reprod. Med.* 2004; 49: 289-93.
59. Westphal L.M., Polan M.L., Trant A.S. Double-blind, placebo-controlled study of Fertilityblend: a nutritional supplement for improving fertility in women. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2006; 33(4): 205-8.

Поступила 19.09.2014
 Received 19.09.2014

Сведения об авторе:

И.В. Кузнецова, д.м.н., профессор, г.н.с. НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

About the author:

I.V. Kuznetsova, MD, professor, senior researcher at the SEC Center for Women Health of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str. 8 bld. 2. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ООО "БИОНИКА МЕДИА"

КОМПЛЕКС ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПАРЫ, ПЛАНИРУЮЩЕЙ РОЖДЕНИЕ РЕБЕНКА



♂ СПЕРОТОН

Комбинированный препарат
для увеличения количества
и подвижности сперматозоидов.

Содержит L-карнитин, витамин E, цинк,
фолиевая кислота, селен.

Форма выпуска:
30 саше-пакетов

БЕЗ ГОРМОНОВ

♀ ПРЕГНОТОН

Комбинированный препарат
для прегравидарной подготовки
женского организма.

Содержит экстракт витекса священного,
L-аргинин, фолиевую кислоту, витамин E
и другие витамины и минералы,
необходимые при подготовке к зачатию.

Форма выпуска:
30 саше-пакетов

БЕЗ ГОРМОНОВ

ВНИМАНИЕ!

С осени 2014 года СПЕМАТОН выпускается
с новым составом под названием СПЕРОТОН.



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.003294.02.12 от 21.02.2012 г. Реклама.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.