46. Hodis H.N., Mack W.J. The timing hypothesis and hormone replacement therapy: a paradigm shift in the primary prevention of coronary heart disease in women. Part 1: comparison of therapeutic efficacy // J Am Geriatr Soc. 2013; 61(6): 1005–1010.
47. Seidlová-Wuttke D., Hesse O., Jarry H., et al. Evidence for selective estrogen receptor modulator activity in a black cohosh (Cimicifuga racemosa) extract: comparison with estradiol-17beta // Eur J Endocrinol. 2003; 149(4): 351–362.
48. Laidlaw M., Cockerline C.A., Sepkovic D.W., et al. Effects of a breast-health herbal formula supplement on estrogen metabolism in pre- and post-menopausal women not taking hormonal contraceptives or supplements: a randomized controlled trial // Breast Cancer (Auckl). 2010; 4: 85–95.
49. Aradhana, Rao A.R., Kale R.K. Diosgenin – a growth stimulator of mammary gland of ovariectomized mouse // Indian J Exp Biol. 1992; 30(5): 367–370.
50. Alblooshi S., Taylor M., Gill N. Does menopause elevate the risk for developing depression and anxiety? Results from a systematic review // Australas Psychiatry. 2023; 31(2): 165–173.
51. Hamon M., Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013; 45: 54–63.
52. Macletsova S.A., Simonovskaya K.Y. Phytotherapy in the XXI century: status, evidence, safety // StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics. Infertile Marriage. 2014; 7(20): 72–79.
53. Ziaei S., Kazemnejad A., Zareai M. The effect of vitamin E on hot flashes in menopausal women // Gynecol Obstet Invest. 2007; 64(4): 204–207.
54. Fusaro M., Crepaldi G., Maggi S., et al. Vitamin K and bone // Clin Cases Miner Bone Metab. 2017; 14(2): 200–206.
55. Nielsen F.H. Studies on the relationship between boron and magnesium which possibly affects the formation and maintenance of bones // Magnes Trace Elem. 1990; 9(2): 61–69.

## Информация об авторе

**Бурчаков Денис Игоревич,** врач-эндокринолог, сомнолог, консультирующий психолог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет». ORCID: 0000-0001-9081-9041.
**Адрес:** 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.





# ПРЕОДОЛЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА КАК ЧАСТЬ ПРОГРАММЫ ПО ВОССТАНОВЛЕНИЮ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Кузнецова И.В.[1, 2], Бурчаков Д.И.[3]

[1]Международная ассоциация гинекологов, эндокринологов, терапевтов, Москва, Российская Федерация.
[2]ООО «Витбиомед+», Москва, Российская Федерация.
[3]ФДПО ФГОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Российская Федерация.

**Для корреспонденции:** Бурчаков Денис Игоревич. E-mail: dr.burchakov@yandex.ru

**Резюме.** Окислительный стресс играет значительную роль в репродукции человека, влияя на различные аспекты фертильности и вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Данный обзор исследует влияние окислительного стресса на репродуктивные процессы, включая созревание ооцитов, оплодотворение, развитие эмбриона и имплантацию. В статье обсуждаются источники активных форм кислорода (АФК) в репродуктивной системе и три линии антиоксидантной защиты организма: ферментативная (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза), низкомолекулярные антиоксиданты и системы репарации поврежденных макромолекул. Особое внимание уделяется митохондриальной дисфункции как центральному механизму нарушения фертильности, включая накопление мутаций митохондриальной ДНК, особенно критичное для нерегенерирующих ооцитов. Подчеркивается, как дисбаланс между выработкой АФК и антиоксидантной защитой может привести к окислительному повреждению, активации провоспалительных путей (NLRP3, NF-κB), формированию порочного круга «окислительный стресс – воспаление – митохондриальная дисфункция» и эпигенетическому ремоделированию, создающему «клеточную память» о повреждении, потенциально приводящему к снижению фертильности, ухудшению исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и осложнениям беременности. Программы ВРТ создают дополнительное окислительное напряжение из-за высокой гормональной нагрузки и интенсификации воспалительных процессов. Авторы рассматривают терапевтические возможности контроля окислительного стресса, фокусируясь на применении антиоксидантных добавок, таких как витамины С и Е, бета-каротин, ликопин, коэнзим $Q_{10}$, L-карнитин и флавоноиды. В статье подчеркивается потенциальная польза антиоксидантных добавок в улучшении фертильности и повышении успешности ВРТ, особенно для пар с субфертильностью или проходящих процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Раннее назначение антиоксидантных комплексов в программах ВРТ является клинически обоснованным подходом для гинекологов, репродуктологов и андрологов с целью потенциального улучшения репродуктивных исходов.

**Ключевые слова:** субфертильность, вспомогательные репродуктивные технологии, окислительный стресс, антиоксиданты, витамины, подготовка к беременности.
**Для цитирования:** Кузнецова И.В., Бурчаков Д.И. Преодоление окислительного стресса как часть программы по восстановлению фертильности // Women's Clinic. 2025; 2: 39–53.

# OVERCOMING OXIDATIVE STRESS AS PART OF A FERTILITY RESTORATION

Kuznetsova I.V.[1, 2], Burchakov D.I.[3]

[1]International association of gynecologists, endocrinologists, therapists, Moscow, Russian Federation.
[2]Vitbiomed+ LLC, Moscow, Russian Federation.
[3]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

**For correspondence**: Burchakov Denis I. E-mail: dr.burchakov@yandex.ru

**Summary.** Oxidative stress plays a significant role in human reproduction, affecting various aspects of fertility and assisted reproductive technologies (ART). This review explores the impact of oxidative stress on reproductive processes, including oocyte maturation, fertilization, embryo development, and implantation. The paper discusses the sources of reactive oxygen species (ROS) in the reproductive system and the three lines of the body's antioxidant defense:

enzymatic (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase), low-molecular-weight antioxidants, and damaged macromolecule repair systems. Particular attention is given to mitochondrial dysfunction as a central mechanism of fertility impairment, including the accumulation of mitochondrial DNA mutations, which is especially critical for non-regenerating oocytes. The paper emphasizes how an imbalance between ROS production and antioxidant protection can lead to oxidative damage, activation of pro-inflammatory pathways (NLRP3, NF-κB), formation of a vicious cycle of «oxidative stress-inflammation-mitochondrial dysfunction», and epigenetic remodeling that creates «cellular memory» of damage, potentially resulting in reduced fertility, poor ART outcomes, and pregnancy complications. ART programs themselves create additional oxidative stress due to high hormonal loads and intensification of inflammatory processes. The authors review therapeutic options for controlling oxidative stress, focusing on the use of antioxidant supplements such as vitamins C and E, beta-carotene, lycopene, coenzyme $Q_{10}$, L-carnitine, and flavonoids. The paper highlights the potential benefits of antioxidant supplementation in improving fertility and enhancing ART success rates, particularly for couples with subfertility or those undergoing in vitro fertilization (IVF) procedures. Early administration of antioxidant complexes in ART programs represents a clinically justified approach for gynecologists, reproductive specialists, and andrologists to potentially enhance reproductive outcomes.

**Key words:** subfertility, assisted reproductive technologies, oxidative stress, antioxidants, vitamins, preconception care.

**For citation:** Kuznetsova I.V., Burchakov D.I. Overcoming Oxidative Stress as Part of a Fertility Restoration // Women's Clinic. 2025; 2: 39–53.

## Введение

Редокс-гомеостаз занимает центральное место в жизни любого организма, определяя течение всех биологических процессов [1]. Жизнедеятельность клетки связана с образованием активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА) – гидроксильных, пероксильных, нитроксильных, алкоксильных, супероксид анион-радикалов, перекиси водорода и синглетного молекулярного кислорода. Свободные радикалы являются одним из продуктов электронно-транспортного цикла при производстве аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях [2]. Они участвуют в переносе электронов, обновлении клеточных мембран, рождении и смерти клеток, проведении нервного импульса и в ограниченных количествах необходимы для клеточного гомеостаза и передачи окислительно-восстановительных сигналов [3]. Перечисленные процессы играют важную роль в осуществлении ключевых процессов репродукции. Овуляция, созревание и оплодотворение ооцита, имплантация эмбриона в подготовленный эндометрий – все эти процессы зависят от окисления и восстановления. Можно с уверенностью сказать, что без свободных радикалов репродукция невозможна.

Главными источниками свободных радикалов в репродуктивной системе являются гранулезные клетки, ооциты, хумулюсные клетки и клетки эндометрия [4]. В зрелом фолликуле хумулюсные клетки концентрируются вокруг ооцита, выделяя АФК во время овуляции и оплодотворения и регулируя тем самым оплодотворение [5]. В митохондриях, самых многочисленных органеллах ооцитов и клеток ранних эмбрионов, генерируется около 90 % АФК и одновременно происходит их дезактивация с помощью механизмов антиоксидантной защиты [6]. Наконец, продукция перекиси водорода (H2O2) и кислорода эндометриальными клетками способствует контролю рецептивности эндометрия и имплантации [7].

С другой стороны, избыток прооксидантов создает опасный прецедент митохондриальной дисфункции, повреждения клеточных структур [8] и ДНК [9], приводя в итоге к раннему старению, развитию хронических заболеваний и снижая фертильность [10–12]. В репродукции неблагоприятные последствия свободнорадикального повреждения связаны с бесплодием и привычным выкидышем, а также неудачами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) [1].

## Три линии антиоксидантной системы защиты

Защищаясь от негативных для гомеостаза сценариев, организм выстроил механизмы, которые в первую очередь полагаются на антиоксидантные ферменты и поставку их субстратов [1, 3]. Термин «антиоксидант» относится к соединению, способному замедлять или прекращать окисление, действуя при более низкой концентрации по сравнению с концентрацией защищенного субстрата. Антиоксидантная защита организма состоит из трех линий [3, 13].

Первая и самая эффективная линия защиты представлена антиоксидантными ферментами, такими как супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ) и глутатионпероксидаза (ГТП), обезвреживающими супероксидные радикалы и $H_2O_2$. Удаление супероксидных радикалов СОД предотвращает образование гораздо более разрушительного пероксинитрита ($ONOO^-$) и поддерживает физиологический уровень оксида азота ($NO^-$), необходимый для организации воспаления, вазодилатации и передачи сигнала по нервным путям.

Вторая линия антиоксидантной защиты включает экзогенные низкомолекулярные антиоксиданты, поступающие с пищей [14]. Водорастворимые антиоксиданты действуют в цитозоле или цитоплазматическом матриксе; жирорастворимые антиоксиданты действуют в мембранах. Среди низкомолекулярных антиоксидантов наиболее известны витамин С (аскорбиновая кислота), витамин Е (α-токоферол), каротиноиды (например, β-каротин, ликопин, лютеин), флавоноиды (например, кверцетин, антоцианы, эпикатехин) и глутатион [15].

Третья линия антиоксидантной защиты представляет собой организованные процессы восстановления или удаления окисленных макромолекул, например белков. Нарушение этих процессов может приводить к избыточному накоплению окисленных белков с вытекающими отсюда структурными и функциональными нарушениями [16].

В фолликулах яичников содержатся СОД, ГТП и все неэнзимные антиоксиданты, причем их концентрация повышается пропорционально росту доминантного фолликула [17]. Концентрация СОД в фолликулярной жидкости обратно коррелирует с частотой повреждения ДНК в ооцитах и хумулюсных клетках, вызванного окислительным стрессом, и прямо соотносится с благоприятными исходами оплодотворения и развития ооцитов до стадии бластоцисты после инсеминации *in vitro*. Вторая линия защиты – витамины С и Е увеличивают число ооцитов в метафазе II и снижают процент апоптических ооцитов, а также модулируют чувствительность тканей к половым гормонам, нормализуя регенерацию эндометрия и улучшая его рецептивность [18].

## Окислительный стресс и репродуктивная дисфункция

Дисбаланс между выработкой АФК/АФА и антиоксидантной защитой с преобладанием свободнорадикального окисления приводит к повреждению биологических систем и определяется как окислительный стресс [19]. Агрессивное действие эндогенных и экзогенных АФК вызывает конформационные изменения ключевых биомолекул: перекисное окисление липидов, карбонилирование белков, образование карбонильных (альдегид/кетоновых) аддуктов, сульфоксидирование, повреждение ДНК, такое как разрывы нитей или окисление нуклеиновых оснований. Результаты окислительной атаки сами становятся источниками окислительного стресса, превращая окислительные реакции в порочный круг повреждения клетки.

Системный окислительный стресс как у женщин, так и у мужчин сопровождается значимым снижением фертильности, реализуемым несколькими путями [20]. Повреждение ДНК сперматозоидов под действием свободных радикалов нарушает сперматогенез и ухудшает качество мужских гамет [21]. У женщин митохондриальная дисфункция в ооцитах приводит к снижению окислительного фосфорилирования и неоптимальному уровню АТФ, вырабатываемого митохондриями, что тесно связано с плохими репродуктивными показателями, включая снижение овариального резерва, низкое качество ооцитов, аномальное оплодотворение и нарушение преимплантационного развития эмбриона [22].

Повышенный уровень АФК в фолликулярной жидкости вызывает повреждение ДНК ооцитов, которые в ответ останавливают первое мейотическое деление через активацию АТФ-киназы и контрольной точки сборки веретена, блокирующую мейоз в метафазе I [23]. Этот способ защиты от наступления потенциально неблагополучной беременности работает вне каких-либо клинических симптомов субфертильности. При этом завершение мейотического деления может быть возобновлено с помощью антиоксидантов, удаляющих избыток АФК.

Важнейшую роль в нарушениях фертильности играет окислительный стресс в митохондриях. После оплодотворения митохондрии сперматозоидов быстро деградируют, в результате эмбриональные митохондрии происходят исключительно из ооцита. Яичник богат митохондриями, а функции ооцитов и зернистых клеток в значительной степени зависят от окислительного фосфорилирования для выработки энергии [24]. При этом митохондриальная ДНК (мтДНК) обладает скудным антиоксидантным ресурсом, не имеет гистоновой защиты и эффективной системы репарации [25], что делает ее крайне восприимчивой к повреждениям, вызванным АФК. Следовательно, мтДНК склонна к накоплению мутаций со скоростью, которая, по оценкам, может быть в 25 раз выше, чем у ядерной ДНК. Это накопление постепенно прогрессирует с возрастом женщины и обнаруживается прежде всего в ооцитах. Мутации могут повреждать митохондриально кодируемые субъединицы цепи переноса электронов, снижая эффективность продукции АТФ и дополнительно повышая уровень АФК, тем самым создавая самоподдерживающийся цикл окислительного стресса [26]. Уязвимость мтДНК, ведущая к ухудшению качества

митохондрий ооцита, объясняет снижение качества эмбриона при оплодотворении в условиях дефицита антиоксидантов и развития окислительного стресса на уровне яичников.

Проницаемость наружной мембраны митохондрий регулируется семейством белков Bcl-2 [27, 28]. Под воздействием апоптотических сигналов активируются белки Bax и Bak, что приводит к образованию пор в митохондриальной мембране [29]. Этот процесс позволяет цитохрому С, SMAC и другим проапоптотическим факторам выходить в цитоплазму, запуская каскад каспаз и запрограммированную гибель клетки. В условиях окислительного стресса ослабляется ингибирование Bax/Bak, что увеличивает их порообразующую активность. Более того, АФК могут окислять кардиолипин – специфичный для митохондрий фосфолипид, изменяя его биофизические свойства и способствуя экстернализации и агрегации Bax/Bak в митохондриальной мембране, тем самым увеличивая ее проницаемость [30].

Повреждение митохондрий или дефекты аутофагии могут привести к высвобождению мтДНК и АФК, что впоследствии активирует воспалительные пути, такие как инфламмасома NLRP3 и ось cGAS/STING, тем самым запуская как локальное, так и системное низкоуровневое воспаление [31]. Активация инфламмасомы NLRP3 приводит к выработке и высвобождению провоспалительных интерлейкинов (IL): IL-1β и IL-18. В этом контексте АФК служат ключевыми медиаторами воспаления: они не только ускоряют разрушение митохондриальной мембраны путем окисления кардиолипина, но и непосредственно активируют NLRP3 и путь ядерного фактора каппа B (NF-κB) [32]. В ядре NF-κB связывается с промоторной областью и инициирует транскрипцию генов, участвующих в воспалении, а также активирует цитокины, такие как IL-2, IL-6 и фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), молекулу клеточной адгезии CAM-1, факторы роста, включая гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и колониестимулирующий фактор макрофагов, и индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS) [31, 33]. Кроме того, митохондриальный белок SMAC стимулирует воспаление, противодействуя ингибиторам белков апоптоза, тем самым снимая их подавление канонического пути NF-κB и активируя неканонический путь, что продлевает воспалительную реакцию.

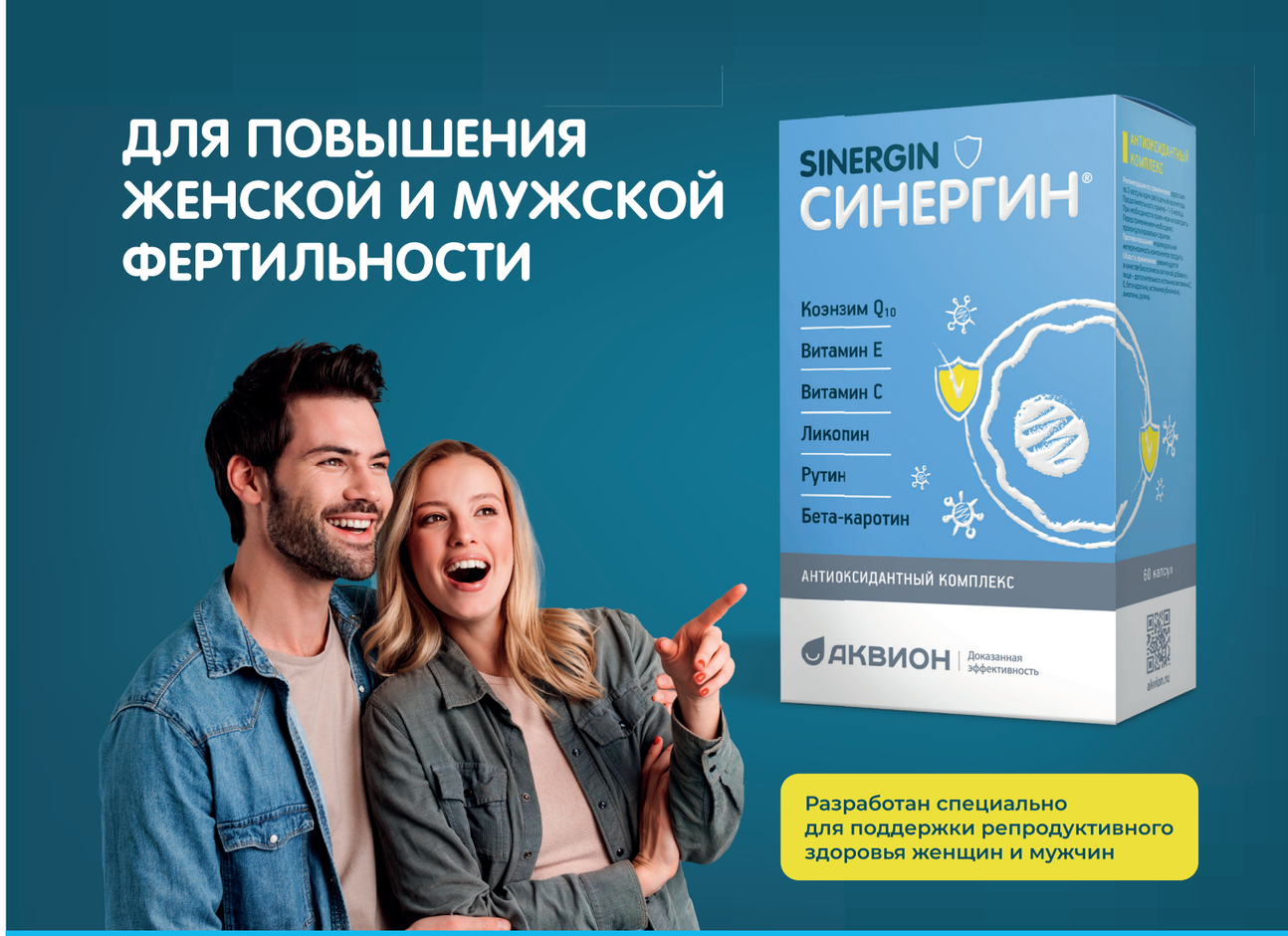
Воспаление является не просто следствием митохондриальной дисфункции, оно может усугубить эту дисфункцию, тем самым создавая патологическую петлю обратной связи. Провоспалительные цитокины, такие как TNF-α, подавляют PINK1-опосредованную митофагию, повышают уровень цитозольной мтДНК и активируют ось cGAS/STING [34]. Более того, они препятствуют выработке митохондриальной АТФ и способствуют накоплению АФК, что, в свою очередь, запускает активацию инфламмасомы NLRP3 [35]. Кроме того, бактериальные липополисахариды могут вызывать митохондриальную дисфункцию в макрофагах, что приводит к высвобождению митохондриальных АФК и ДНК через открытые мембранные каналы и активирует, в свою очередь, множественные воспалительные пути [36].

Ооциты особенно уязвимы к окислительному стрессу в митохондриях. Нерегенеративная природа ооцитов делает повреждения митохондрий практически необратимыми. После эмбриональной фазы развития митохондрии ооцитов перестают пролиферировать, что приводит к накоплению мутаций мтДНК с возрастом. Поврежденные митохондрии могут выступать в качестве постоянного источника утечки АФК и мтДНК, потенциально являясь резервуаром повреждения клетки. Регенерирующие ткани, такие как печень, могут быстро очищать и заменять поврежденные митохондрии посредством митофагии [37], тем самым осуществляя отрицательную обратную связь «повреждение – восстановление», которая сдерживает хроническое воспаление. Яичник, лишенный этой способности, в большей степени подвержен персистенции воспаления [38].

Клетки гранулезы сильно зависят от митохондриального окислительного фосфорилирования для поддержания собственных повышенных метаболических потребностей, а фолликулярная жидкость представляет собой многоклеточную воспалительную сигнальную сеть. Гранулезные клетки, тека-клетки и инфильтрирующие яичник иммунные клетки выделяют внеклеточную мтДНК, экзосомы и цитокины, передающие сигналы о повреждении митохондрий внутри и за пределы фолликулярного микроокружения [39]. В стареющих яичниках повышенная экспрессия АФК, мтДНК и провоспалительных цитокинов IL-6, IL-18 и TNF-α наблюдается в фолликулярной жидкости [40–42]. Эти изменения отражают повышенный уровень локального воспаления и увеличивают вероятность того, что сигнализация, управляемая митохондриальным повреждением, будет способствовать развитию фолликулярной дисфункции, потенциально действуя как усилитель в петле обратной связи «воспаление – старение».

Прогрессирующее накопление поврежденных митохондрий в яичнике выступает в качестве внутреннего инициатора воспаления. Во-первых, искаженная динамика митохондрий нарушает гомеостаз митохондриальной сети. Дисфункция слияния препятствует восстановлению поврежденных митохондрий,




Защищает яйцеклетки от свободных радикалов.[1]

Защищает генетический материал сперматозоидов.[2,3]

На 110% повышает общую антиокислительную активность спермы.[2]

Рекомендован в комплексной подготовке к программам ВРТ.[2,3,4]

На 39,5% уменьшает количество сперматозоидов с повышенным уровнем фрагментации ДНК.[2]

Не содержит диоксида титана.[5]

АКВИОН | Доказанная эффективность

plan-baby.ru

Реклама.
[1] Giannubilo SR, Orlando P, Silvestri S. et al. CoQ10 Supplementation in Patients Undergoing IVF-ET: The Relationship with Follicular Fluid Content and Oocyte Maturity. Antioxidants (Basel). 2018; 7(10): 141.
[2] Нашивочникова Н.А., Крупин В.Н., Селиванова С.А. Комплексная терапия идиопатического бесплодия. Фарматека. 2016; Московская урологическая школа 1: 68–71.
[3] Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Прегравидарная подготовка пары. Роль синергизма микронутриентов. Трудный пациент. 2015; 13(8–9): 22–30.
[4] Попова А. Ю., Гамидов С. И., Овчинников Р.И., Гасанов Н.Г. Влияние комплексов Сперотон и Синергин на показатели окислительного стресса эякулята у пациентов, готовящихся к программам вспомогательных репродуктивных технологий. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15(1): 10–14.
[5] Информационный листок-вкладыш к БАД «Синергин».

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

что приводит к чрезмерному делению и фрагментации, ускоряя их накопление. Во-вторых, нарушение митофагии снижает способность клетки устранять дисфункциональные митохондрии, что позволяет непрерывно высвобождать побочные продукты окислительного стресса и повреждения митохондрий. Эти молекулы активируют врожденные иммунные пути, такие как cGAS/STING и толл-подобные рецепторы (TLRs), инициируя воспалительные реакции. В-третьих, подавление пути митохондриального ответа на развернутый белок (UPRmt) приводит к неправильному сворачиванию белка и митохондриальной дисфункции, что связано с устойчивым накоплением АФК и активацией сигнального каскада NF-κB, усиливающего воспалительную среду. Эти три патологических пути, прогрессирующие во времени и действующие кооперативно, сходятся в разрушительном цикле, где повреждение митохондрий инициирует воспалительные реакции, которые, в свою очередь, способствуют дальнейшему ухудшению функционального состояния ооцитов [43]. Патологический каскад нарушает не только функцию ооцитов и гранулезных клеток, но также развитие фолликулов и овуляцию, в конечном итоге приводя к снижению фертильности.

В фолликулах под координированным действием стероидогенного острого регуляторного белка (StAR) и фермента, расщепляющего боковую цепь цитохрома P450 (P450scc/CYP11A1), холестерин превращается в прегненолон, который далее метаболизируется в андростендион и впоследствии ароматизируется до эстрадиола ферментом CYP19A1 в гранулезных клетках. Ряд исследований показал, что повреждение митохондрий коррелирует с нарушением синтеза эстрадиола. В том числе избыточное накопление АФК, потеря мембранного потенциала митохондрий и мутации мтДНК часто наблюдаются на фоне снижения экспрессии стероидогенных ферментов и уровней стероидных гормонов [44–47]. В частности, дефицит митохондриальной внутренней мембранной протеазы, участвующей в процессинге белков-предшественников, необходимых для митохондриальной функции, приводит к повышению уровня АФК и нарушению гомеостаза митохондрий, следствием чего становится снижение экспрессии CYP19A1 и падение синтеза эстрадиола [48].

В контексте ухудшения функции яичников, вызванного митохондриальной дисфункцией, важным, но недостаточно изученным феноменом является сохранение локального провоспалительного состояния в определенных клеточных типах, таких как иммунные клетки, астроциты и стволовые клетки, даже после устранения исходного стрессора. Это предполагает существование устойчивой клеточной памяти или длительного ответа на воспалительные сигналы. Митохондрии могут приобретать наследуемые функциональные изменения посредством эпигенетических механизмов, включающих метилирование ДНК, модификации гистонов и некодирующие РНК, что в совокупности называется митохондриальным эпигенетическим ремоделированием.

В процессе митохондриального метаболизма АФК, ацетил-КоА, участвующий в ацетилировании гистонов, модуляторы деметилирования ДНК, S-аденозилметионин и никотинамидадениндинуклеотид передают сигналы в ядро через ось метаболизм – эпигеном. Эти молекулы влияют на активность ключевых эпигенетических ферментов, тем самым определяя паттерны метилирования ДНК и модификации гистонов, что приводит к перестройке структуры хроматина и транскрипционных программ [49, 50]. Нарушение цикла трикарбоновых кислот изменяет данную регуляторную ось, ставя под угрозу целостность генома и транскрипционную гибкость.

Аберрантное метилирование митохондриальной ДНК тесно связано с хроническим воспалением. Важно отметить, что гипометилированная мтДНК обладает повышенной способностью к высвобождению в цитозоль и активации воспалительного пути cGAS/STING[51], а, например, снижение метилирования гена *DRP1* приводит к гиперфрагментации митохондрий и метаболическим нарушениям [52]. С другой стороны, аберрантно повышенное метилирование мтДНК может подавлять митохондриальную транскрипцию, нарушать окислительное фосфорилирование и усугублять накопление АФК, тем самым усиливая окислительный стресс [53–55]. Кроме того, поврежденные митохондрии могут высвобождать метилированные фрагменты мтДНК, непрерывно стимулируя ось cGAS/STING и инфламмасому NLRP3 и поддерживая хроническое воспалительное состояние. Митохондрии сами могут служить резервуаром эпигенетической памяти, и транзиторный окислительный стресс способен спровоцировать стойкие структурные изменения в митохондриях [56]. Примечательно, что эта память сохраняется в клетках-потомках даже после устранения стрессового фактора, влияя на хроническое воспаление посредством регуляции продукции АФК и экспрессии генов. Но еще более важно, что это явление может быть обращено вспять с помощью антиоксидантов.

К сожалению, дефицит антиоксидантов относится к распространенным явлениям, возникая при активном расходовании этих средств защиты на нужды организма в условиях стресса любого происхождения или недостаточном поступлении извне. Одновременно действуют факторы, приводящие к избыточной генерации АФК/АФА: чрезмерно калорийное питание, курение, употребление алкоголя и др. [57, 58]. При использовании в терапии половых гормонов окислительный стресс может стать результатом прямого воздействия стероидов на гены, управляющие синтезом антиоксидантных ферментов. Наконец, возраст женщины, тесно связанный со старением яичников, напрямую влияет на уровень окислительного стресса, митохондриальную дисфункцию и ухудшение качества ооцитов [43].

Особое напряжение окислительных реакций характеризует контролируемую стимуляцию яичников в протоколах ЭКО/ИКСИ в связи с высокой гормональной нагрузкой и многократным усилением процессов воспаления, требующих высокого энергетического обеспечения [59]. Увеличение синтеза простагландинов и продукции цитокинов, действие протеолитических энзимов, повышение сосудистой проницаемости в циклах ЭКО/ИКСИ приобретают экстремальный характер и далеко не всегда компенсируются эндогенными антиоксидантами. Высокий уровень воспалительных реакций при недостатке антиоксидантной защиты может стать причиной неудач и осложнений программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [60].

## Терапевтические возможности контроля окислительного стресса

Основные терапевтические возможности в преодолении окислительного стресса заключаются в предотвращении выработки оксидантов, которые непосредственно повреждают макромолекулы, ингибировании последующей передачи сигналов оксидантов, приводящей к воспалению или гибели клеток, увеличении количества антиоксидантных ферментов и их субстратов, а также прямой поддержке второй линии защиты, которая обеспечивается низкомолекулярными антиоксидантами [13, 61]. Эти возможности широко изучаются в экспериментальных и клинических исследованиях в области ВРТ [62].

Дотация низкомолекулярных антиоксидантов – самый простой и доступный метод контроля окислительного стресса. Адекватное поступление в организм витаминов и минералов необходимо не только в период беременности, но и на этапе подготовки к зачатию [63], 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. Также если витаминов-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 [64,65].

Хорошо известны антиоксидантные свойства витаминов A, C и E [66]. Витамин E (токоферол) объединяет несколько ненасыщенных спиртов, из которых наиболее активным является α-токоферол, играющий важную роль в защите клеточных мембран, предохраняя их от перекисного окисления липидов [67]. В составе всех биологических мембран α-токоферол обеспечивает химическую стойкость фосфолипидов перед свободнорадикальным окислением, он также вовлечен в процессы тканевого дыхания, метаболизм белков, жиров и углеводов. Использование витамина E помогает снизить уровни АФК, малонового диальдегида (МДА), общий оксидантный статус, увеличить экспрессию ГТП. Кроме этого, витамин E подавляет такие медиаторы воспаления, как TNF-α, IL-6, C-реактивный белок, IgE. Контроль генотоксичности и цитотоксичности, подтвержденный увеличением жизнеспособности клеток и снижением активности проапоптотической каспазы-3, дополняет положительный профиль влияния витамина E на процессы, связанные с окислительным стрессом [68].

Применение α-токоферола с целью коррекции нарушений менструального цикла, подготовки к беременности и ее ведения имеет теоретическое и доказательное клиническое обоснование. Даже незначительная недостаточность витамина E негативно влияет на функции организма, в том числе на репродукцию, и связана с повышением уровня эстрогенов и нарушением детоксикации их активных метаболитов. В клинических исследованиях была установлена прямая связь гиповитаминоза E с риском преэклампсии и гестационного диабета [69, 70]. В этой связи важен и тот факт, что антиоксидантные свойства витамина E позволяют ему проявлять синергизм в отношении других витаминов, а регенерация самого α-токоферола происходит при участии аскорбиновой кислоты, и в присутствии последней наблюдается усиление действия витамина E [67].

Широкое применение аскорбиновой кислоты в медицинской практике обусловлено не только ее полезными свойствами, но и особенностями метаболизма: человеческий организм лишен ферментной системы, позволяющей другим животным синтезировать аскорбат, и практически не способен его депонировать, так что стабильное поступление витамина C является условием выживания человека.

Аскорбат представляет собой мощный донор электронов, реагирует с $O_2^-$ и играет защитную роль

против окислительного повреждения, возникающего в лейкоцитах [71]. Низкий уровень витамина С прямо коррелирует с задержкой разрешения воспаления [72]. Объединенный анализ исследований *in vitro* показал, что аскорбиновая кислота повышает жизнеспособность клеток и уменьшает уровни свободных радикалов [68]. Нахождение ооцитов в среде с добавлением аскорбиновой кислоты ускоряет их созревание за счет достоверной редукции уровня АФК (27,1 против 36,5 в плацебо-контроле, $p < 0,05$) [73], увеличивая количество бластоцист. Совместно с кальцием аскорбат регулирует в гипофизе специальный трансмембранный канал, определяя секрецию гонадотропинов, совместно с α-токоферолом защищает яичники от токсического воздействия и окислительного стресса, поддерживая нормальный овариальный цикл в периовуляторном периоде и в лютеиновой фазе [64, 74].

Применение витаминов Е и С в программах ВРТ целесообразно по нескольким причинам, и противодействие окислительному стрессу – только одна из них. Токоферола ацетат и аскорбиновая кислота моделируют чувствительность тканей к половым гормонам, которая критически важна для адекватного созревания эндометрия перед переносом эмбриона [18]. Использование этих витаминов в эксперименте на животных защищало эндометрий от лучевого повреждения [75]. Кроме того, витамины-антиоксиданты редуцируют риск акушерских осложнений, повышенный у женщин, получающих беременность в результате ЭКО/ИКСИ. В частности, эти витамины, смягчая последствия окислительного стресса, задерживают или предотвращают укорачивание теломер, с чем связывают снижение частоты преждевременных родов при назначении аскорбиновой кислоты и токоферола ацетата в периконцепционный период [76].

Антиоксидантные свойства присущи также витамину А, то есть объединенной этим названием группе близких по химическому строению веществ, которая включает ретинол и другие ретиноиды, обладающие сходной биологической активностью и принимающие участие в регуляции генов роста и дифференциации клеток. Как антиоксидант, витамин А устраняет пероксильные радикалы путем их присоединения к подходящей двойной связи в своих молекулах с образованием углеродного радикала, который может далее подвергаться превращению в эпоксиды или реагировать с новым пероксильным радикалом с образованием бис-пероксильных продуктов [67]. Вместе с аскорбатом и α-токоферолом витамин А способен снижать МДА, общий антиоксидантный статус и повышать уровень ГТП [68]. Ретинол влияет также 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 [77, 78] через воздействие на дифференциацию и апоптоз клеток [79]. Дотация витамина А полезна курильщицам, пациенткам групп риска рака репродуктивных органов, женщинам, проживающим в жарком климате и/или получающим чрезмерную инсоляцию [80]. Однако на этапе прегравидарной подготовки в программах ВРТ оптимальным вариантом дотации витамина А является использование предшественников ретиноидов для профилактики возможных токсических эффектов избытка ретинола.

Ретиноиды, вещества животного происхождения, в организме человека могут синтезироваться из растительных каротиноидов, также обладающих антиоксидантными свойствами [81]. Главным представителем каротиноидов является бета-каротин (β-каротин) – пигмент красного, оранжевого, желтого цвета, широко распространенный в природе. Благодаря сильной способности каротиноидов гасить синглетный кислород [82] их употребление в пищу может предотвратить или ослабить окислительный стресс и сопутствующее ему избыточное воспаление. Исследования *in vitro* показали, что развитие/созревание ооцитов, подавленное в условиях окислительного стресса, возобновлялось при использовании β-каротина ($p < 0,05$) [83]. Механизмы, лежащие в основе этого процесса, включают в себя не только снижение уровней АФК и апоптоза клеток, но и восстановление экспрессии актина, формирование кортикального безгранулярного домена, однородное распределение митохондрий и созревание ядер ооцитов. В исследованиях на животных добавки с β-каротином способствовали снижению уровней провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и TNF-α [84], опосредуя свое действие через кишечную микробиоту. Особую пользу добавки β-каротина могут принести женщинам с избыточным весом, у которых уровень данного вещества в крови снижен [85]. В зависимости от потребностей организма β-каротин конвертируется в витамин А, предоставляя таким образом безопасное возмещение ретинола при его недостатке.

К группе пигментов-каротиноидов принадлежит еще один антиоксидант – растительное вещество ликопин, который регулирует экспрессию генов антиоксидантов [86] и может применяться с целью восстановления фертильности как у женщин, так и у мужчин. Известно, что ликопин эффективно снижает уровень АФК, генерируемых сигаретным дымом, и модулирует окислительно-восстановительные клеточные мишени, включая протеинкиназы, протеинтирозинфосфатазы, MAP-киназы и факторы транскрипции [87]. Сперматогенез весьма чувствителен к окислительному стрессу, поэтому назначение антиоксидантов представляется важной опцией для партнеров женщин, вступающих в программы ВРТ. В андрологической практике ликопин применяется как изолированно, так и в комплексе с коэнзимом $Q_{10}$ и витаминами-антиоксидантами [88]. Свойства ликопина полезны также для женщин, особенно в случаях хронического окислительного стресса, например у курильщиц, у которых снижено содержание ликопина и β-каротина в фолликулярной жидкости [89].

Принципиально важными для нормальной репродукции свойствами, включая антиоксидантную активность, селективную модуляцию эстрогеновых рецепторов и нормализацию сосудистого тонуса, обладают флавоноиды [90]. В их числе рутин, который вносит существенный вклад в противодействие окислительному стрессу, редуцируя аккумуляцию свободных радикалов [91, 92] и повышая экспрессию глутатиона [86]. В репродуктологии применение рутина обосновано его положительным действием на качество сперматозоидов, связанное с антиоксидантной активностью [93]. Универсальные антиоксидантные свойства флавоноидов в совокупности с модулирующим эстрогенным/антиэстрогенным потенциалом позволяют одновременно применять рутин в клинической практике, в том числе в процессе подготовки к беременности супружеских пар со сниженной фертильностью. В частности, добавление кверцитина в среду для созревания ооцитов приводило к существенному снижению АФК, сходному с таковым при использовании витамина С [73]; количество бластоцист после оплодотворения *in vitro* в обоих случаях было достоверно выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе.

Коэнзим Q10 (убихинон) – единственный синтезируемый в организме человека жирорастворимый антиоксидант, является важным компонентом митохондриальной дыхательной цепи и выполняет антиоксидантную функцию как в митохондриях, так и в липидных мембранах. Коэнзим $Q_{10}$ защищает фертильность, повышая эффективность окислительного фосфорилирования и улучшая снабжение клеток энергией [94], а также ослабляя индуцированные АФК повреждения ДНК в яичниках, которые ведут к геномной нестабильности, мутациям и апоптозу ооцитов [95].

Добавка коэнзима $Q_{10}$ в рацион пожилых животных улучшала мембранный потенциал митохондрий, производство АТФ в митохондриях и ориентацию митотического веретена [94]. В нескольких исследованиях на животных было продемонстрировано, что коэнзим $Q_{10}$ восстанавливает овариальный резерв после индукции ускоренной потери ооцитов, противодействует физиологическому старению яичников посредством сохранения митохондриальной функции, повышает скорость деления клеток эмбриона и образования бластоцисты [94]. Введение убихинона грызунам уменьшало токсическое воздействие цисплатина на яичники, что приводило к повышению концентрации антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови, увеличивало количество АМГ-позитивных фолликулов и снижало число атретических фолликулов [95].

Уровни коэнзима $Q_{10}$ в фолликулярной жидкости положительно коррелируют с созреванием ооцитов, качеством эмбрионов и частотой наступления беременности у женщин, проходящих ВРТ [96]. Коэнзим $Q_{10}$ показал также прямое протективное влияние на сперматозоиды человека, предотвращая снижение их подвижности, уменьшая фрагментацию ДНК и перекисное окисление липидов в культуре *in vitro* [97, 98]. В клинических исследованиях дотация убихинона вела к улучшению ответа на стимуляцию яичников и уменьшала вероятность анеуплоидии у женщин 35–43 лет [99, 100]. Назначение коэнзима $Q_{10}$ достоверно повышало ответ яичников на стимуляцию и качество эмбрионов у молодых женщин с низким овариальным резервом в циклах ЭКО/ИКСИ [101]. Отказ от переноса эмбриона в связи с его плохим качеством состоялся в 8 % случаев по сравнению с 23 % в группе женщин, не получавших убихинон ($p = 0,04$), а криоконсервация полученных эмбрионов, напротив, была возможна у 18 % по сравнению с 4 % пациенток контрольной группы ($p = 0,012$). Наконец, ретроспективный анализ циклов ЭКО показал, что женщинам, получавшим коэнзим $Q_{10}$ и дегидроэпиандростерон (ДГЭА) в течение месяца и более, требовались меньшие дозы гонадотропинов, а число зрелых фолликулов было выше у пациенток, получавших комбинацию препаратов, по сравнению с использованием только ДГЭА [102].

Предположительный эффект убихинона на репродуктивную функцию объясняется его воздействием на антиоксидантную способность и производство энергии в ооците [22]. Этот эффект зависим от дозы и длительности применения. Предполагается, что двухмесячный прием коэнзима $Q_{10}$ улучшает генерацию энергии в яичниках, но его может быть недостаточно для восстановления после продолжительного окислительного стресса [100]. Исследование, в котором сообщалось о значительном увеличении антральных фолликулов при приеме коэнзима $Q_{10}$, продолжалось в среднем 9 месяцев [102]. Чтобы по-

высить эффективность убихинона, его можно применять совместно с витаминами-антиоксидантами – токоферола ацетатом и аскорбиновой кислотой [103] – и рекомендовать такой прием на протяжении всего периода прегравидарной подготовки в парах со сниженной фертильностью и в циклах ЭКО/ИКСИ.

Применение антиоксидантов в комплексных средствах выглядит более привлекательным, чем изолированный прием, ввиду синергичного действия отдельных компонентов и более широкого охвата путей окислительного стресса. Таким антиоксидантным комплексом является Синергин, в состав которого включены шесть природных липофильных и гидрофильных антиоксидантов с полезными свойствами, описанными применительно к женской и мужской фертильности. В число этих антиоксидантов входят: аскорбиновая кислота (витамин С); альфа-токоферола ацетат (витамин Е); убихинон (коэнзим $Q_{10}$); ликопин; рутин; бета-каротин. Дозы компонентов комплекса Синергин соответствуют верхним границам допустимого суточного потребления в питании, не достигая уровня фармакологического воздействия. Это позволяет рекомендовать Синергин без предварительного исследования редокс-статуса, рекомендованного в случае предполагаемого назначения высоких доз антиоксидантов [104].

Использование комплекса Синергин рекомендуется при подготовке к спонтанному зачатию супружеских пар старше 35 лет, и (или) проживающих в условиях экологического загрязнения, и (или) страдающих хроническими заболеваниями, и (или) ведущих образ жизни, связанный с высоким риском хронического окислительного стресса. Поскольку сами программы ВРТ сопряжены с повышенным риском окислительного стресса как для женщин, так и для мужчин, применение комплекса Синергин может быть рекомендовано на этапе подготовки к циклам ЭКО/ИКСИ. Так как длительность применения антиоксидантов коррелирует с их эффективностью в отношении восстановления фертильности, назначать Синергин следует сразу после решения вопроса о вступлении супружеской пары в программу ВРТ и продолжать вплоть до констатации факта клинической беременности.

Одновременный с Синергином прием витаминно-минеральных комплексов, предназначенных для прегравидарной подготовки, не только возможен, но и полезен, поскольку повышает шансы на успешное наступление беременности и рождение здорового ребенка. Использование антиоксидантного комплекса Синергин в лечении мужчин с различными формами идиопатической патозооспермии и уровнями фрагментации ДНК, превышающими допустимые значения, приводило к нормализации баланса окислительных и антиоксидантных процессов и снижению фрагментации ДНК [105].

В андрологической практике применение комплекса Синергин рекомендуется совместно с комплексом Сперотон. Комплекс Сперотон имеет в своем составе L-карнитин, цинк, селен, витамин Е и фолиевую кислоту, клинически подтвердившие свою эффективность. L-карнитин – важный антиоксидант, который способен стимулировать β-окисление и стабилизировать мембранный потенциал митохондрий, что крайне важно для обеспечения процессов качественного сперматогенеза [106, 107]. Использование такого сочетания в течение трех месяцев у мужчин с патозооспермией, готовящихся к участию в программах ВРТ, сопровождалось увеличением доли сперматозоидов с поступательным движением и морфологически нормальных сперматозоидов в эякуляте, значимым уменьшением уровней АФК и фрагментации ДНК сперматозоидов. Частота положительных исходов программ ВРТ при этом повысилась на 12,7 % [108], что согласуется с данными Кохрановского обзора по эффективности применения антиоксидантных комплексов у мужчин, где клиническая беременность регистрировалась в 11–28 % случаев по сравнению с 6 % плацебо или отсутствием вмешательства [109].

Аналогичный систематический обзор исследований среди субфертильных женщин показал частоту наступления беременности при использовании антиоксидантов от 25 до 30 % против 19 % в случае отсутствия вмешательства [110]. Комплексная прегравидарная поддержка субфертильных женщин, в том числе вступающих в программы ВРТ, может осуществляться совместным применением средств Синергин и Прегнотон. Преимуществом многокомпонентного комплекса Прегнотон, обогащенного стандартизованным экстрактом витекса, витаминами и минералами, является наличие в его составе L-аргинина. L-аргинин, являясь модулятором митохондриальной NO-синтазы (mtNOS), замедляет процессы свободнорадикального окисления и нормализует активность большинства ферментов митохондрий, тем самым способствуя компенсации системной митохондриальной дисфункции [111, 112]. Эти свойства L-аргинина обосновывают преимущества Прегнотона в сочетании с Синергином перед другими комплексами для прегравидарной подготовки женщин с потенциально сниженной фертильностью, в том числе у пациенток с тонким эндометрием [113].

## Заключение

Нарушение гомеостаза окислительно-восстановительных реакций с развитием окислительного стресса негативно сказывается на репродукции человека. Естественный процесс старения, накопление факторов негативной эпигенетической модификации, хронические заболевания, связанные с воспалением или нарушением метаболизма, применяемое по их поводу лечение – все это может привести к снижению фертильности в результате персистирующего окислительного стресса и формирования митохондриальной дисфункции. Программы ВРТ, нацеленные на преодоление бесплодия, решают проблему только частично, потому что их применение формирует заведомо более высокий уровень избыточного окислительного напряжения. Следовательно, назначение антиоксидантных комплексов во всех ситуациях снижения фертильности супружеской пары является обоснованным и может широко применяться в практике врачей – гинекологов, репродуктологов и андрологов.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература


1. Stern M., McNew J.A. A Transition to Degeneration Triggered by Oxidative Stress in Degenerative Disorders // Mol. Psychiatry. 2021; 26: 736–746.
2. Nolfi-Donegan D., Braganza A., Shiva S. Mitochondrial Electron Transport Chain: Oxidative Phosphorylation, Oxidant Production, and Methods of Measurement // Redox Biol. 2020; 37: 101674.
3. Pisoschi A.M., Pop A., Iordache F., et al. Oxidative Stress Mitigation by Antioxidants - An Overview on Their Chemistry and Influences on Health Status // Eur. J. Med. Chem. 2021; 209: 112891.
4. Das A., Roychoudhury S. Reactive Oxygen Species in the Reproductive System: Sources and Physiological Roles // Adv. Exp. Med. Biol. 2022; 1358: 9–40.
5. von Mengden L., Klamt F., Smitz J. Redox Biology of Human Cumulus Cells: Basic Concepts, Impact on Oocyte Quality, and Potential Clinical Use // Antioxid. Redox Signal. 2020; 32: 522–535.
6. Nickel A., Kohlhaas M., Maack C. Mitochondrial Reactive Oxygen Species Production and Elimination // J. Mol. Cell. Cardiol. 2014; 73: 26–33.
7. Luo Z., Yao J., Xu J. Reactive Oxygen and Nitrogen Species Regulate Porcine Embryo Development during Pre-Implantation Period: A Mini-Review // Anim Nutr. 2021; 7: 823–828.
8. Pagano G., Talamanca A.A., Castello G., et al. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction across Broad-Ranging Pathologies: Toward Mitochondria-Targeted Clinical Strategies // Oxid. Med. Cell. Longev. 2014; 2014: 541230. doi: 10.1155/2014/541230.
9. Winship A.L., Stringer J.M., Liew S.H., Hutt K.J. The Importance of DNA Repair for Maintaining Oocyte Quality in Response to Anti-Cancer Treatments, Environmental Toxins and Maternal Ageing // Hum. Reprod. Update. 2018; 24: 119–134.
10. Liu Y., Hao C., Li L., et al. The Role of Oxidative Stress in the Development and Therapeutic Intervention of Hepatocellular Carcinoma // Curr. Cancer Drug Targets. 2023; 23: 792–804.
11. Wróbel-Nowicka K., Wojciechowska C., Jacheć W., et al. The Role of Oxidative Stress and Inflammatory Parameters in Heart Failure // Medicina. 2024; 60: 760.
12. Sultana R., Butterfield D.A. Protein Oxidation in Aging and Alzheimer's Disease Brain // Antioxidants (Basel). 2024; 13: 574.
13. Jomova K., Alomar S.Y., Alwasel S.H., et al. Several Lines of Antioxidant Defense against Oxidative Stress: Antioxidant Enzymes, Nanomaterials with Multiple Enzyme-Mimicking Activities, and Low-Molecular-Weight Antioxidants // Arch. Toxicol. 2024; 98: 1323–1367.
14. Jomova K., Raptova R., Alomar S.Y., et al. Reactive Oxygen Species, Toxicity, Oxidative Stress, and Antioxidants: Chronic Diseases and Aging // Arch. Toxicol. 2023; 97: 2499–2574.
15. Niki E. Oxidative Stress and Antioxidants: Distress or Eustress? // Arch. Biochem. Biophys. 2016; 595: 19–24.
16. Juan C.A., Pérez de la Lastra J.M., Plou F.J., Pérez-Lebeña E. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies // Int. J. Mol. Sci. 2021; 22: 4642. doi: 10.3390/ijms22094642
17. Kishi I., Ohishi M., Akiba Y., et al. Thioredoxin, an Antioxidant Redox Protein, in Ovarian Follicles of Women Undergoing in Vitro Fertilization // Endocr J. 2016; 63: 9–20.
18. Lebovitz O., Orvieto R. Treating Patients with «Thin» Endometrium – an Ongoing Challenge // Gynecol. Endocrinol. 2014; 30: 409–414.
19. Di Meo S., Reed T.T., Venditti P., Victor V.M. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions // Oxid. Med. Cell. Longev. 2016; 2016: 1245049.
20. Ahelik A., Mändar R., Korrovits P., et al. Systemic Oxidative Stress Could Predict Assisted Reproductive Technique Outcome // J. Assist. Reprod. Genet. 2015; 32: 699–704.
21. Symeonidis E.N., Evgeni E., Palapelas V., et al. Redox Balance in Male Infertility: Excellence through

Moderation-«Μέτρον ἄριστον» // Antioxidants (Basel). 2021; 10: 1534. doi: 10.3390/antiox10101534
22. Fragouli E., Wells D. Mitochondrial DNA Assessment to Determine Oocyte and Embryo Viability // Semin. Reprod. Med. 2015; 33: 401–409.
23. Hamdan M., Jones K.T., Cheong Y., Lane S.I.R. The Sensitivity of the DNA Damage Checkpoint Prevents Oocyte Maturation in Endometriosis // Sci. Rep. 2016; 6: 36994.
24. Decout A., Katz J.D., Venkatraman S., Ablasser A. The cGAS-STING Pathway as a Therapeutic Target in Inflammatory Diseases // Nat. Rev. Immunol. 2021; 21: 548–569.
25. Zhang D., Keilty D., Zhang Z.F., Chian R.C. Mitochondria in Oocyte Aging: Current Understanding // Facts Views Vis Obgyn. 2017; 9: 29–38.
26. Seli E., Wang T., Horvath T.L. Mitochondrial Unfolded Protein Response: A Stress Response with Implications for Fertility and Reproductive Aging // Fertil Steril. 2019; 111: 197–204.
27. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A., et al. Molecular Mechanisms of Cell Death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 // Cell Death Differ. 2018; 25: 486–541.
28. Galluzzi L., Yamazaki T., Kroemer G. Linking Cellular Stress Responses to Systemic Homeostasis // Nat Rev Mol Cell Biol. 2018; 19: 731–745.
29. Bock F.J., Tait S.W.G. Mitochondria as Multifaceted Regulators of Cell Death // Nat Rev Mol Cell Biol. 2020; 21: 85–100.
30. McArthur K., Whitehead L.W., Heddleston J.M., et al. BAK/BAX Macropores Facilitate Mitochondrial Herniation and mtDNA Efflux during Apoptosis // Science. 2018; 359: eaao6047. doi: 10.1126/science.aao6047
31. Marchi S., Guilbaud E., Tait S.W.G., et al. Mitochondrial Control of Inflammation // Nat Rev Immunol. 2023; 23: 159–173.
32. Yu Y., Liu S., Yang L., et al. Roles of Reactive Oxygen Species in Inflammation and Cancer // MedComm. 2024; 5: e519.
33. He Y., Li Z., Xu T., et al. Polystyrene Nanoplastics Deteriorate LPS-Modulated Duodenal Permeability and Inflammation in Mice via ROS Drived-NF-κB/NLRP3 Pathway // Chemosphere. 2022; 307: 135662.
34. Willemsen J., Neuhoff M.-T., Hoyler T., et al. TNF Leads to mtDNA Release and cGAS/STING-Dependent Interferon Responses That Support Inflammatory Arthritis // Cell Rep. 2021; 37: 109977.
35. Gao K., Liu Y., Sun C., et al. TNF-α Induces Mitochondrial Dysfunction to Drive NLRP3/Caspase-1/GSDMD-Mediated Pyroptosis in MCF-7 Cells // Sci Rep. 2024; 14: 25880.
36. Wu Y.-T., Xu W.-T., Zheng L., et al. 4-Octyl Itaconate Ameliorates Alveolar Macrophage Pyroptosis against ARDS via Rescuing Mitochondrial Dysfunction and Suppressing the cGAS/STING Pathway // Int Immunopharmacol. 2023; 118: 110104.
37. Wang H., Ni H.-M., Chao X., et al. Double Deletion of PINK1 and Parkin Impairs Hepatic Mitophagy and Exacerbates Acetaminophen-Induced Liver Injury in Mice // Redox Biol. 2019; 22: 101148.
38. Verma A.K., Sharma A., Subramaniyam N., Gandhi C.R. Augmenter of Liver Regeneration: Mitochondrial Function and Steatohepatitis // J Hepatol. 2022; 77: 1410–1421.
39. Kansaku K., Munakata Y., Itami N., et al. Mitochondrial Dysfunction in Cumulus-Oocyte Complexes Increases Cell-Free Mitochondrial DNA // J. Reprod. Dev. 2018; 64: 261–266.
40. Huang Y., Cheng Y., Zhang M., et al. Oxidative Stress and Inflammatory Markers in Ovarian Follicular Fluid of Women with Diminished Ovarian Reserve during in Vitro Fertilization // J. Ovarian Res. 2023; 16: 206.
41. Liu Y., Shen Q., Zhao X., et al. Cell-Free Mitochondrial DNA in Human Follicular Fluid: A Promising Bio-Marker of Blastocyst Developmental Potential in Women Undergoing Assisted Reproductive Technology // Reprod. Biol. Endocrinol. 2019; 17: 54.
42. Yang H., Pang H., Miao C. Ovarian IL-1α and IL-1β Levels Are Associated with Primary Ovarian Insufficiency // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2018; 11: 4711–4717.
43. Ju W., Yan B., Li, D., et al. Mitochondria-Driven Inflammation: A New Frontier in Ovarian Ageing // J. Transl. Med. 2025; 23: 1005.
44. Jiao X., Zhang X., Li N., et al. Treg Deficiency-Mediated TH 1 Response Causes Human Premature Ovarian Insufficiency through Apoptosis and Steroidogenesis Dysfunction of Granulosa Cells // Clin. Transl. Med. 2021; 11: e448.
45. Lei L., Ge J., Zhao H., et al. Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Lipopolysaccharide-Inhibited Mouse Granulosa Cell Estradiol Production // J. Reprod. Dev. 2019; 65: 459–465.
46. Mehta A., Ravinder, Onteru S.K., Singh D. HDAC Inhibitor Prevents LPS Mediated Inhibition of CYP19A1 Expression and 17β-Estradiol Production in Granulosa Cells // Mol. Cell. Endocrinol. 2015; 414: 73–81.
47. Vashisht M., Rani P., Sunita Onteru S.K., Singh D. Curcumin Primed Exosomes Reverses LPS-Induced pro-Inflammatory Gene Expression in Buffalo Granulosa Cells // J. Cell. Biochem. 2018; 119: 1488–1500.
48. He Q., Gu L., Lin Q., et al. The Immp2l Mutation Causes Ovarian Aging through ROS-Wnt/β-Catenin-Estrogen Pathway: Preventive Effect of Melatonin // Endocrinology. 2020; 161: bgaa119. doi:10.1210/endocr/bqaa119
49. F C Lopes A. Mitochondrial Metabolism and DNA Methylation: A Review of the Interaction between Two Genomes // Clin. Epigenetics. 2020; 12: 182.
50. Zhu D., Li X., Tian Y. Mitochondrial-to-Nuclear Communication in Aging: An Epigenetic Perspective // Trends Biochem. Sci. 2022; 47: 645–659.
51. Tumburu L., Ghosh-Choudhary S., Seifuddin F.T., et al. Circulating Mitochondrial DNA Is a Proinflammatory DAMP in Sickle Cell Disease // Blood. 2021; 137: 3116–3126.
52. You Y., Chen X., Chen Y., et al. Epigenetic Modulation of Drp1-Mediated Mitochondrial Fission by Inhibition of S-Adenosylhomocysteine Hydrolase Promotes Vascular Senescence and Atherosclerosis // Redox Biol. 2023; 65: 102828.
53. Liu Y.-F., Zhu J.-J., Yu Tian, et al. Hypermethylation of Mitochondrial DNA in Vascular Smooth Muscle Cells Impairs Cell Contractility // Cell Death Dis. 2020; 11: 35.
54. Shirzeyli M.H., Eini F., Shirzeyli F.H., et al. Assessment of Mitochondrial Function and Developmental Potential of Mouse Oocytes after Mitoquinone Supplementation during Vitrification // J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci. 2021; 60: 388–395.
55. van der Wijst M.G.P., Rots M.G. Mitochondrial Epigenetics: An Overlooked Layer of Regulation? // Trends Genet. 2015; 31: 353–356.
56. Cheikhi A., Wallace C., St Croix C., et al. Mitochondria Are a Substrate of Cellular Memory // Free Radic. Biol. Med. 2019; 130: 528–541.
57. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., et al. The Effects of Oxidative Stress on Female Reproduction: A Review // Reprod. Biol. Endocrinol. 2012; 10: 1–31.
58. Firns S., Cruzat V.F., Keane K.N., et al. 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: 1–13.
59. Palini S., Benedetti S., Tagliamonte M.C., et al. Influence of Ovarian Stimulation for IVF/ICSI on the Antioxidant Defence System and Relationship to Outcome // Reprod. Biomed. Online. 2014; 29: 65–71.
60. Immediata V., Ronchetti C., Spadaro D., et al. Oxidative Stress and Human Ovarian Response-From Somatic Ovarian Cells to Oocytes Damage: A Clinical Comprehensive Narrative Review // Antioxidants (Basel). 2022; 11: 1335. doi: 10.3390/antiox11071335
61. Maksimenko A.V. Widening and Elaboration of Consecutive Research into Therapeutic Antioxidant Enzyme Derivatives // Oxid. Med. Cell. Longev. 2016; 2016: 3075695.
62. Aitken R.J. Impact of Oxidative Stress on Male and Female Germ Cells: Implications for Fertility // Reproduction. 2020; 159: R189–R201.
63. Oliveras-López M.-J., Ruiz-Prieto I., Bolaños-Ríos P., et al. Antioxidant Activity and Nutritional Status in Anorexia Nervosa: Effects of Weight Recovery // Nutrients. 2015; 7: 2193–2208.
64. Gäreskog M.. Eriksson U.J., Wentzel P. Combined Supplementation of Folic Acid and Vitamin E Diminishes Diabetes-Induced Embryotoxicity in Rats // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 2006; 76: 483–490.
65. Fares S., Sethom M.M., Khouaja-Mokrani C., et al. Vitamin A, E, and D Deficiencies in Tunisian Very Low Birth Weight Neonates: Prevalence and Risk Factors // Pediatr. Neonatol. 2014; 55: 196–201.
66. Myhrstad M.C.W., Wolk A. Antioxidants and Phytochemicals – a Scoping Review for Nordic Nutrition Recommendations 2023 // Food Nutr. Res. 2023; 67. doi: 10.29219/fnr.v67.10324
67. Nimse S.B., Pal D. Free Radicals, Natural Antioxidants, and Their Reaction Mechanisms // RSC Adv. 2015; 5: 27986–28006.
68. Xie D., Hu J., Yang, Z., et al. Vitamin Supplementation Protects against Nanomaterial-Induced Oxidative Stress and Inflammation Damages: A Meta-Analysis of In Vitro and In Vivo Studies // Nutrients. 2022; 14: 2214. doi: 10.3390/nu14112214
69. Shi H., Jiang Y., Yuan P., et al. Association of Gestational Vitamin E Status With Pre-Eclampsia: A Retrospective, Multicenter Cohort Study // Front Nutr. 2022; 9: 911337.
70. Sharifipour F., Abedi P., Ciahkal S.F., et al. Serum Vitamin E Level and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis // J. Diabetes Metab. Disord. 2020; 19: 1787–1795.
71. Kuhn S.-O., Meissner K., Mayes L.M., Bartels K. Vitamin C in Sepsis // Curr. Opin. Anaesthesiol. 2018; 31: 55–60.
72. Mohammed B.M., Fisher B.J., Huynh Q.K., et al. Resolution of Sterile Inflammation: Role for Vitamin C // Mediators Inflamm. 2014; 2014: 173403.
73. Sovernigo T.C., Adona P.R., Monzani P.S., et al. Effects of Supplementation of Medium with Different Antioxidants during in Vitro Maturation of Bovine Oocytes on Subsequent Embryo Production // Reprod. Domest. Anim. 2017; 52: 561–569.
74. Gürgen S.G., Erdoğan D., Elmas C., et al. Chemoprotective Effect of Ascorbic Acid, α-Tocopherol, and Selenium on Cyclophosphamide-Induced Toxicity in the Rat Ovarium // Nutrition. 2013; 29: 777–784.

75. Pala Ş., Atilgan R., Kuloğlu T., et al. Protective Effects of Vitamin C and Vitamin E against Hysterosalpingography-Induced Epithelial Degeneration and Proliferation in Rat Endometrium // Drug Des. Devel. Ther. 2016; 10: 4079–4089.
76. Phillippe M. Telomeres, Oxidative Stress, and Timing for Spontaneous Term and Preterm Labor // Am. J. Obstet. Gynecol. 2022; 227: 148–162.
77. Xing X., Tao F. [Advance of study on vitamin A deficiency and excess associatied with congenital heart disease] // Wei Sheng Yan Jiu. 2008; 37: 754–756.
78. Mark M., Ghyselinck N.B., Chambon P. Function of Retinoid Nuclear Receptors: Lessons from Genetic and Pharmacological Dissections of the Retinoic Acid Signaling Pathway during Mouse Embryogenesis // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2006; 46: 451–480.
79. Mark M., Ghyselinck N.B., Chambon P. Function of Retinoic Acid Receptors during Embryonic Development // Nucl. Recept. Signal. 2009; 7: e002.
80. 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: 314–325.
81. Milani A., Basirnejad M., Shahbazi S., Bolhassani A. Carotenoids: Biochemistry, Pharmacology and Treatment // Br. J. Pharmacol. 2017; 174: 1290–1324.
82. Fiedor J., Burda K. Potential Role of Carotenoids as Antioxidants in Human Health and Disease // Nutrients. 2014; 6: 466–488.
83. Yu S., Zhao Y., Feng Y., et al. β-Carotene Improves Oocyte Development and Maturation under Oxidative Stress in Vitro // In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim. 2019; 55: 548–558.
84. Feng Y., Yu Y., Chen Z., et al. Effects of β-Carotin and Green Tea Powder Diets on Alleviating the Symptoms of Gouty Arthritis and Improving Gut Microbiota in C57BL/6 Mice // Front. Microbiol. 2022; 13: 837182.
85. Matsumoto M., Waki N., Suganuma H., et al. Association between Biomarkers of Cardiovascular Diseases and the Blood Concentration of Carotenoids among the General Population without Apparent Illness // Nutrients. 2020, 12: 2310. doi: 10.3390/nu12082310
86. Silva B.R., Silva J.R.V. Mechanisms of Action of Non-Enzymatic Antioxidants to Control Oxidative Stress during in Vitro Follicle Growth, Oocyte Maturation, and Embryo Development // Anim. Reprod. Sci. 2023; 249: 107186.
87. Kaulmann A., Bohn T. Carotenoids, Inflammation, and Oxidative Stress – Implications of Cellular Signaling Pathways and Relation to Chronic Disease Prevention // Nutr. Res. 2014; 34: 907–929.
88. Dimitriadis F., Borgmann H., Struck J.P., et al. Antioxidant Supplementation on Male Fertility. A Systematic Review // Antioxidants (Basel). 2023; 12: 836. doi: 10.3390/antiox12040836
89. 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.
90. Ushida Y., Matsui T., Tanaka M., et al. Endothelium-Dependent Vasorelaxation Effect of Rutin-Free Tartary Buckwheat Extract in Isolated Rat Thoracic Aorta // J. Nutr. Biochem. 2008; 19: 700–707.
91. Kampkötter A., Nkwonkam C.G., Zurawski R.F., et al. Investigations of Protective Effects of the Flavonoids Quercetin and Rutin on Stress Resistance in the Model Organism Caenorhabditis Elegans // Toxicology. 2007; 234: 113–123.
92. Kampkötter A., Pielarski T., Rohrig R., 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: 139–147.
93. 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: 209–214.
94. Ben-Meir A., Burstein E., Borrego-Alvarez A., et al. Coenzyme Q10 Restores Oocyte Mitochondrial Function and Fertility during Reproductive Aging // Aging Cell. 2015; 14: 887–895.
95. Özcan P., Fıçıcıoğlu C., Kizilkale O., et al. Can Coenzyme Q10 Supplementation Protect the Ovarian Reserve against Oxidative Damage? // J. Assist. Reprod. Genet. 2016; 33: 1223–1230.
96. Akarsu S., Gode F., Isik A.Z., et al. The Association between Coenzyme Q10 Concentrations in Follicular Fluid with Embryo Morphokinetics and Pregnancy Rate in Assisted Reproductive Techniques // J. Assist. Reprod. Genet. 2017; 34: 599–605.
97. Talevi R., Barbato V., Fiorentino I., et al. 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.
98. Barbato V., Talevi R., Braun S., et al. Supplementation of Sperm Media with Zinc, D-Aspartate and Co-Enzyme Q10 Protects Bull Sperm against Exogenous Oxidative Stress and Improves Their Ability to Support Embryo Development // Zygote. 2017; 25: 168–175.
99. El Refaeey A., Selem A., Badawy A. Combined Coenzyme Q10 and Clomiphene Citrate for Ovulation Induction in Clomiphene-Citrate-Resistant Polycystic Ovary Syndrome // Reprod. Biomed. Online. 2014; 29: 119–124.
100. Bentov Y., Hannam T., Jurisicova A., et al. Coenzyme Q10 Supplementation and Oocyte Aneuploidy in Women Undergoing IVF-ICSI Treatment // Clin Med Insights Reprod Health. 2014; 8: 31–36.
101. Xu Y., Nisenblat V., Lu C., et al. Pretreatment with Coenzyme Q10 Improves Ovarian Response and Embryo Quality in Low-Prognosis Young Women with Decreased Ovarian Reserve: A Randomized Controlled Trial // Reprod. Biol. Endocrinol. 2018; 16: 29.
102. Gat I., Blanco Mejia S., Balakier H., et al. The Use of Coenzyme Q10 and DHEA during IUI and IVF Cycles in Patients with Decreased Ovarian Reserve // Gynecol. Endocrinol. 2016; 32: 534–537.
103. Gvozdjáková A., Kucharská J., Dubravicky J., et al. Coenzyme Q□□, α-Tocopherol, and Oxidative Stress Could Be Important Metabolic Biomarkers of Male Infertility // Dis. Markers. 2015; 2015: 827941.
104. Kopa Z., Keszthelyi M., Sofikitis N. Administration of Antioxidants in the Infertile Male: When It May Have a Beneficial Effect? // Curr. Pharm. Des. 2021; 27: 2665–2668.
105. Нашивочникова Н.А., Крупин В.Н., Селиванова С.А. Комплексная терапия идиопатического бесплодия // Фарматека. 2016; Спецвыпуск.
106. Mazza T., et al. Carnitine traffic and human fertility // Biochem Pharmacol. 2024 Dec; 230 (Pt 1): 116565. doi: 10.1016/j.bcp.2024.116565. Epub 2024 Oct 3
107. Gonzalez M., et al. Restoring Sperm Quality Post-Cryopreservation Using Mitochondrial-Targeted Compounds // Antioxidants (Basel). 2022 Sep 14; 11(9): 1808. doi: 10.3390/antiox11091808
108. Попова А.Ю., Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Гасанов Н.Г. Влияние комплексов Сперотон и Синергин на показатели окислительного стресса эякулята у пациентов, готовящихся к программам вспомогательных репродуктивных технологий // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. 2019; 15: 10–14.
109. Smits R.M., Mackenzie-Proctor R., Yazdani A., et al. Antioxidants for Male Subfertility // Cochrane Database Syst. Rev. 2019; 3: CD007411.
110. Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Jordan V., Hart R.J. Antioxidants for Female Subfertility // Cochrane Database Syst. Rev. 2020; 8: CD007807.
111. Kalehoei E., et al. Therapeutic effects of L-arginine, L-carnitine, and mesenchymal stem cell-conditioned medium on endometriosis-induced oocyte poor quality in an experimental mouse model // J Obstet Gynaecol Res. 2023 Apr; 49(4): 1180–1188. doi: 10.1111/jog.15569. Epub 2023 Feb 3
112. Bodis J., et al. The Role of L-Arginine-NO System in Female Reproduction: A Narrative Review // Int J Mol Sci. 2022 Nov 28; 23(23): 14908. doi: 10.3390/ijms232314908
113. Серебренникова К.Г., Кузнецова Е.П., Ванке Е.С. и др. Прегравидарная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий //Акушерство и гинекология. 2017; 3: 139–146.

## Информация об авторах

**Кузнецова Ирина Всеволодовна,** д.м.н., профессор, президент Международной ассоциации гинекологов, эндокринологов и терапевтов, заместитель генерального директора по научно-исследовательской работе ООО «Витбиомед+». ORCID 0000-0001-5541-3767.
**Адрес:** 117593, Москва, Новоясеневский проспект, д. 25.

**Бурчаков Денис Игоревич,** врач-эндокринолог, сомнолог, консультирующий психолог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет». ORCID: 0000-0001-9081-9041.
**Адрес:** 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.