

# РОЛЬ ФАКТОРОВ СНИЖЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА И ИХ СВЯЗЬ С МИКРОНУТРИЕНТАМИ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2016.31.40-48>



## П.Н. ВЕРОПОТВЕЛЯ

к. мед. н., зав. отделением патологии репродуктивной функции человека Межобластного центра медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

ORCID: 0000-0002-4367-3630

## Н.П. ВЕРОПОТВЕЛЯ

к. мед. н., глав. врач Межобластного центра медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

ORCID: 0000-0003-3962-987X

## А.А. БОНДАРЕНКО

врач ультразвуковой диагностики Межобластного центра медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

ORCID: 0000-0002-0496-1437

## П.С. ГОРУК

зав. стационарным отделением Межобластного центра медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

ORCID: 0000-0003-1305-3737

## ВВЕДЕНИЕ

Выявление вероятных причин снижения фертильности у женщин репродуктивного возраста сохраняет свою актуальность на протяжении столетий. В настоящее время оно имеет огромное значение как с позиции репродуктивного здоровья женщины, так и с точки зрения обеспечения экономического и социального развития любого государства в отношении народонаселения.

Фертильность – это способность половозрелого организма воспроизвести потомство. Термин «фертильность» образован от латинского слова *fertilis*, что означает «плодовитый» или «плодородный». То есть фертильность является понятием, которое по сути и смыслу противоположно стерильности или бесплодию и представляет собой ключевую характеристику человека как биологического вида, которому присуща способность к воспроизводству себе подобных.

Бесплодием, в свою очередь, называется неспособность зрелого организма к зачатию. Бесплодный брак – это отсутствие беременности в течение 12 месяцев регулярной половой жизни без применения каких-либо контрацептивных средств. В структуре бесплодия в браке частота мужского и женского факторов примерно одинакова и составляет по 40%; в 15% случаев причина бесплодия касается обоих партнеров, в 5–10% случаев она остается неустановленной.

Во врачебной практике бесплодие у женщин встречается несколько чаще мужского. Наиболее распространенными причинами женского бесплодия считается нарушение овуляции (25–30%) и анатомо-функциональное состояние маточных труб, окклю-

зия которых составляет 20–25%. Остальные структурные или функциональные расстройства репродуктивной системы могут влиять на фертильность, но степень этого влияния установить сложно. В связи с этим от 15 до 38% афертильных супружеских пар, в зависимости от тщательности проведенного обследования и интерпретации полученных результатов, имеют диагноз «афертильность неясной этиологии», а в около 5% случаев бесплодный брак наблюдается при отсутствии каких-либо нарушений репродуктивной системы.

Помимо мужской и женской, также существует демографическое понятие фертильности, которым обозначают способность женщин, составляющих исследуемую популяционную группу, воспроизводить и поддерживать численность населения. Обычно демографическая фертильность выражается в коэффициенте рождаемости, который отражает количество детей, приходящихся на одну женщину репродуктивного возраста (15–49 лет). Фраза «коэффициент рождаемости составляет 1,4 или 2,0 промилле», встречающаяся в научных или статистических публикациях, касающихся воспроизводства населения, означает, что на одну женщину репродуктивного возраста приходится 1,4 или 2 рожденных ребенка. Этот же коэффициент характеризует демографическую фертильность.

Демографическая фертильность отражает способность популяции людей, например, всех проживающих в области, регионе или стране, воспроизводить потомство и поддерживать численность населения. Когда коэффициент рождаемости менее 2,0 – это означает низкую демографическую фертильность, при которой численность населения исследованной груп-

пы уменьшается; коэффициент, превышающий эту цифру, говорит о росте численности населения и положительной демографической фертильности. Если же коэффициент рождаемости равен 2,0, это означает, что количество населения поддерживается на существующем уровне. В такой ситуации демографическая фертильность является нулевой.

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Одной из вероятных причин снижения фертильности и недостаточной эффективности программ преодоления бесплодия, особенно при его неясном генезе, признается **стресс**. Ряд исследовательских публикаций показывает, что стресс может снизить шансы успешного зачатия. Связь нарушений репродуктивной функции со стрессом была отмечена задолго до возникновения этого термина. Исследования последних десятилетий позволили проникнуть в суть физиологических механизмов нарушения репродуктивной функции при стрессе [2]. Согласно статистическим данным, у женщин стрессовые расстройства встречаются в три раза чаще, чем у мужчин [3].

Рядом исследований было установлено, что уровни эстрогенов определяют характер реакции на стресс и состояние психоэмоциональной сферы женщины, а значит, эти параметры могут изменяться в зависимости от возраста и фазы овариального цикла [2].

Эстрогены оказывают стимулирующее влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему: так, по данным W.T. Gallucci и соавторов, при введении овечьего кортикотропин-рилизинг-гормона максимальные значения концентрации адренокортикотропного гормона у женщин оказались намного выше, а увеличение уровня кортизола сохранялось дольше, чем у мужчин [3]. В ходе недавно выполненного исследования здоровым молодым мужчинам наклеивали пластырь, содержащий эстрадиол или плацебо, и подвергали их воздействию психологического стресса (15-минутное публичное выступление без предварительной подготовки). По сравнению с контрольной группой в группе получавших эстрадиол отмечено более выраженное повышение уровня кортизола и адренокортикотропного гормона, а также норадреналина; последнее может быть обусловлено либо стимуляцией эстрадиолом нейронов, секретирующих кортикотропин-рилизинг-гормон, либо прямым влиянием на синтез или метаболизм норадреналина [3].

Таким образом, реакция женского организма на стресс имеет свои характерные особенности, которые, как оказалось, ставят женщи-

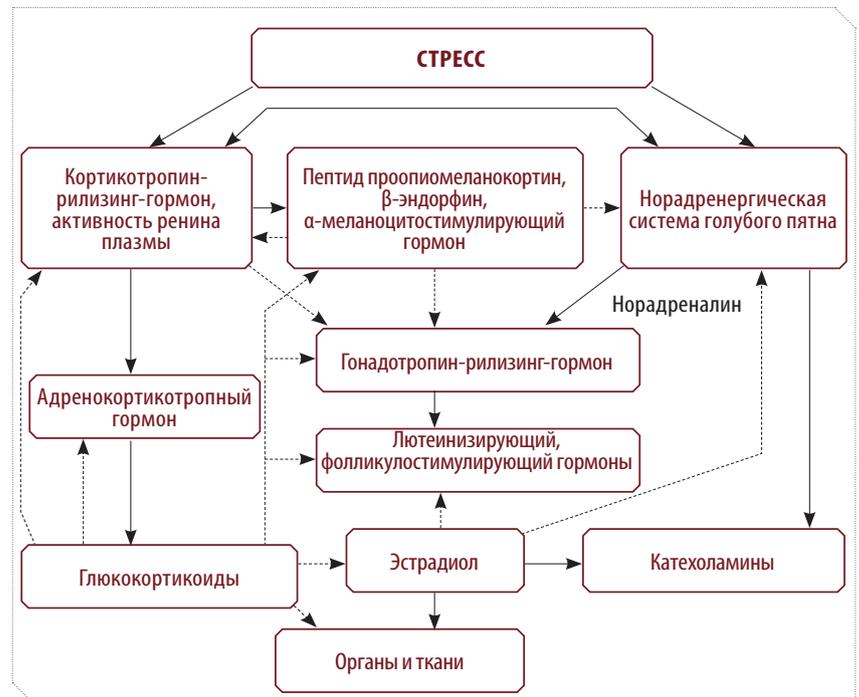
ну на более высокую степень риска развития различной патологии. Поэтому особенности физиологии женского организма должны учитываться как в экспериментах, так и в подходах к лечению [2].

В своих исследованиях отечественные и зарубежные ученые Т. Татарчук, Я. Сольский, Х. Ли и соавторы [1, 13] показали, что экспрессия рецепторов кортикотропин-рилизинг-гормона, необходимая для активации наиболее важного компонента нейроэндокринного стрессового ответа – оси адренокортикотропный гормон-надпочечники, сопровождается подавлением пульсовой секреции лютеинизирующего гормона и уменьшением функциональной активности репродуктивной системы. По данным ряда исследователей, этот эффект опосредуется различными нейрональными системами и включает такие нейротрансмиттеры, как норэпинефрин, серотонин, глутамат и  $\gamma$ -аминомасляная кислота [14–16]. Кроме того, нейропептид Y через нейроны гонадотропин-рилизинг-гормона, гонадотропин-ингибирующего гормона и киспептина<sup>1</sup> увеличивает или снижает пульсовый ритм секреции гонадотропин-рилизинг-гормона.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, обеспечивающая развитие стресс-реакции, может существенно угнетать функцию женской репродуктивной системы на самых разных уровнях (рисунок).



Нутриентная недостаточность фолиевой кислоты нарушает тканевые эффекты стероидов, в связи с чем возникают расстройства овариального цикла и созревания эндометрия



**Рисунок.** Механизмы взаимодействия репродуктивной системы с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой и норадренергической системой голубого пятна при стрессе [2]

<sup>1</sup> Киспептин - так называемый «гормон поцелуев», или метастин, был открыт в 2003 г., синтезируется гипоталамусом, его уровень повышается при беременности (прим. ред.).

Как резюмирует исследователь И. Кузнецова [11], этот физиологический механизм имеет целью отложить возможное зачатие на наиболее благоприятное время, но при персистенции стрессового фактора, каким иногда становится страстное желание забеременеть при неуверенности в собственной фертильности, незначительные альтерации пульсовой секреции нейроромонов могут привести к бесплодию.

Следующий важный механизм снижения фертильности в отсутствие, казалось бы, видимых факторов состоит в развитии **окислительного стресса в яичниках**. Согласно определению J. Richards [17], сама овуляция считается стрессовым фактором, сопровождающимся воспалительной реакцией, в процессе которой повышаются синтез простагландинов и продукция цитокинов, действие протеолитических энзимов, увеличивается сосудистая проницаемость.

A. Agarwal и соавторы указывают, что в качестве посредников между компонентами воспалительной реакции в овуляторный процесс включаются свободные радикалы – молекулы, которые обладают повышенной реакционной способностью и участвуют в переносе, рождении и смерти клеток [18]. Свободные радикалы нужны для созревания ооцита, так как на его заключительных этапах главным источником энергии является окислительное фосфорилирование в митохондриях, но избыток прооксидантов ингибирует синтазу аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и повреждает митохондрии, приводя к снижению содержания АТФ в ооцитах [19, 20].

При исследовании механизмов реализации потенциала развития ооцитов, определяемого как способность к образованию здорового, жизнеспособного эмбриона, оказалось, что нарушение сегрегации хромосом и прекращение деления клеток часто связаны с дефектами в митохондриях, от которых зависит биоэнергетический потенциал ооцитов [21].

Исследователи установили связь между низким содержанием АТФ и неудовлетворительным качеством ооцита, а также определили, что лютеинизирующие клетки гранулы повреждаются в результате окислительного стресса [22]. Значит, в физиологическом завершении процесса овуляции очень важна деятельность системы защиты от свободных радикалов.

Как отмечают А. Goud и др. [23], основное звено антиоксидантной системы представляют ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) и неэнзимные антиоксиданты (витамин Е, витамин С, глутатион, мочевиная кислота, альбумин), присутствующие в фолликулах. Показано, что высокий уровень активности супероксиддисмутазы в фолликулярной жидкости редуцирует повреждения ДНК, вызванные окислительным стрессом в ооцитах и клетках кумулюса, улучшает исходы оплодотворения и развития ооцитов до стадии бластоцисты после инсеминации *in vitro*, а ингибитор супероксиддисмутазы вызывает обратный процесс [23, 24]. Кроме того, О. Lebovitz и соавторы [25] проиллюстрировали пользу добавок витаминов С и Е, увеличивавших число ооцитов в метафазе II и снижавших процент апоптических ооци-

тов относительно группы сравнения. Это связано с тем, что витамины С и Е, помимо антиоксидантного действия, моделируют чувствительность тканей к половым гормонам, в итоге их дефект 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.

По данным G. Pagano и соавторов [26], окислительный стресс развивается вследствие дисбаланса между прооксидантами и антиоксидантами или в результате избытка прооксидантов, создаваемого в том числе избыточной массой тела и такими факторами, как курение, употребление алкоголя и некоторых медикаментов. Это также может происходить на фоне изменения образа жизни (курение, алкоголь) при непрерывном применении фармацевтических средств, приводящих к дефициту антиоксидантов, расходуемых на нужды организма при действии различных стрессовых факторов и не поступающих в достаточном количестве извне [27].

Нами проводилось исследование 27 пациенток с избыточным весом в возрасте от 23 до 37 лет, которые с целью потери веса самостоятельно изменили рацион питания на низкокалорийную диету в течение 30 дней, а некоторые вообще голодали на протяжении 7–8 дней. В исследовании участвовали тучные женщины, которые не могли забеременеть по разным причинам. В результате выяснилось, что окислительный стресс возник при нарушении баланса между прооксидантами и антиоксидантами. Кроме того, у всех 27 пациенток при похудении повышалась сексуальная активность. Однако категорическое заключение в данном случае, безусловно, нельзя делать из-за малой выборки и непродолжительного наблюдения.

О негативном влиянии ожирения на фертильность известно уже давно: ее снижение обусловлено ановуляцией, клинически проявляющейся нерегулярными менструациями, гипоменструальным синдромом, аменореей.

Множество исследований на животных и человеке продемонстрировали, что ожирение приводит к развитию дисбаланса между окислительной и антиоксидантной системами в пользу первой. Развивающийся в результате окислительный стресс и повышение уровня активных форм кислорода в организме индуцируют хроническое воспаление и приводят к изменениям во всех органах и тканях организма, в том числе репродуктивных.

Литературные данные показывают, что одним из существенных патофизиологических механизмов влияния окислительного стресса на фертильность признается повышение уровня гомоцистеина, сульфгидрильной молекулы – донора электронов, которая, перенося ионы меди и железа, генерирует перекисное окисление. Исследования Р. Emonts и соавторов [28] свидетельствуют, что **гипергомоцистеинемия** связана с повышением тромбообразования, развитием эндотелиальной дисфункции, что ухудшает условия для имплантации, а во время беременности может стать причинной спонтанного аборта, преэклампсии, венозной тромбоэмболии.

Как известно, девушки-подростки и молодые женщины часто ограничивают себя в еде с целью поддержания определенных физических параметров. Поэтому у школьниц 13–18 лет нередко фиксируется дефицит витамина С и фолатов. Во врачебной практике при исследованиях молодых женщин 20–35 лет очень часто регистрируется низкое количество потребления цинка (57%), селена (85%) и фолатов (от 85–90%). Следовательно, у девушек-подростков и молодых женщин, формирующих репродуктивный потенциал, имеется заведомый дефицит витаминов и микроэлементов, результатом которого может стать снижение фертильности.

Последствия дефицита **витамина Е**, даже субклинического, хорошо известны во врачебной практике, что совершенно закономерно вытекает из роли антиоксидантной системы в разрешении окислительного стресса, возникающего во время овуляции. Применение витамина Е с целью коррекции менструальной дисфункции, при подготовке к беременности и во время ее ведения имеет не только теоретическое, но и доказательное клиническое обоснование.

В экспериментальных исследованиях М. Baumgarther и М. Gareskog [32, 33] прием витамина Е уменьшал частоту хромосомных аномалий, вызываемых радиационным облучением у эмбрионов, а также частоту пороков развития эмбриона у мышей с моделью сахарного диабета, что сопровождалось нормализацией апоптического белка Вах. Затем в условиях клиники была зарегистрирована прямая связь гиповитаминоза Е с риском преэклампсии и гестационного диабета и снижение их при использовании витаминно-антиоксидантов [31].

По данным М. Hoffman, В. Maron, J. Loscalzo [29, 30], поскольку гомоцистеин является необходимым участником цикла монокарбоновых кислот, регулируемого фолатами при участии других витаминов группы, его избыточное накопление возможно при генетически обусловленных дефектах ферментов, участвующих в метаболизме фолатов, или при недостаточном поступлении фолиевой кислоты с пищей. Несмотря на то, что фолиевая кислота не является антиоксидантом, 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 [11]. Исследования последних лет показывают, что если витаминно-антиоксидантов и таких серьезных участ-

ников 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 врожденных пороков развития плода [31]. Следовательно, снижение фертильности в период стрессовых ситуаций закономерно. И поскольку в нем участвуют как нейроэндокринные, так и тканевые факторы, поддержка адапционной и антиоксидантной систем организма приводит к благополучному завершению стрессовой реакции, что может как разрешить проблему идиопатического бесплодия, так и улучшить исход лечения любой формы нарушения фертильности.

Представленное исследование Н. Mozdarani [34] свидетельствует, что по сравнению с витамином Е применение **витамина С** в медицине распространено еще шире, что обусловлено не только его полезными свойствами, но и особенностями метаболизма: в отличие от животных, человеческий организм лишен ферментной системы, позволяющей синтезировать аскорбиновую кислоту, и практически не способен ее депонировать, поэтому стабильное поступление витамина С в организм является условием выживания.

Как отмечается в исследовании J. Moores [35], аскорбиновая кислота участвует сразу в нескольких звеньях стрессовой адаптации, в том числе в секреции нейрогормонов (например, кортикотропин-рилизинг-гормона и тиролиберина), в поддержке системных адаптивных механизмов, включая гемостаз, ангиоадаптивные механизмы, ангиогенез и проницаемость капилляров, в синтезе и созревании матрикса соединительной ткани.

По мнению S. Gurgen и соавторов [36], способность организма усваивать кальций и железо, связывать и выводить токсичные металлы зависит от концентрации витамина С, уровнем которого также обеспечивается химическая стабильность тиамин, пиридоксина, ретинола, токоферола и фолатов. Кроме того, вместе с кальцием аскорбиновая кислота регулирует в гонадотрофах гипофиза специальный трансмембранный канал, определяя секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона, вместе с токоферолом защищает яичники от токсического воздействия и окислительного стресса, поддерживая нормальный овариальный цикл в перивуляторный период и в лютеиновой фазе.

В связи с этим ряд исследователей рекомендуют применение витаминов Е и С у пациентов со сниженной фертильностью, тем более



Профилактика гиповитаминоза В<sub>6</sub> актуальна для всех пациенток, применяющих гормональную терапию по поводу снижения фертильности

\*\*\*

Гормонотерапия пациенток с бесплодием может не иметь ожидаемого успеха по причине формирования микронутриентного дефицита

Контакты:  
Веропотвелаян Петр Николаевич  
ОКУ «Межобластной центр  
медицинской генетики и  
пренатальной диагностики»,  
отделение патологии  
репродуктивной функции  
человека  
50000, Кривой Рог,  
пл. Освобождения, 3а  
тел.: + 380 (564) 92 36 09  
e-mail: genetika@ukrpost.ua

что использование витаминов-антиоксидантов во время беременности снижает риск преэклампсии [37, 38]. Данные многочисленных, в т. ч. и наших собственных исследований, подтверждают необходимость применения **фолатов**, поскольку их главным представителем является тетрагидрофолиевая кислота, обеспечивающая жизненно важные функции организма – репликацию, репарацию и эпигенетическую регуляцию (метилирование) ДНК, включаясь в метаболизм кофакторами ферментных систем, осуществляющих перенос метильных групп, углеводородных радикалов, биосинтез пуриновых и пиримидиновых оснований.

S. Mosley и соавторы [12] отмечают, что нутриентная недостаточность фолиевой кислоты нарушает тканевые эффекты стероидов, в связи с чем возникают расстройства овариального цикла и созревания эндометрия. Это также играет особую роль в повышении риска пороков внутриутробного развития, среди которых дефекты нервной трубки, пороки сердца и мочеполового тракта.

Для профилактики и лечения патологических состояний, связанных с дефицитом фолатов во время беременности, следует начинать дотации фолиевой кислоты на этапе прегравидарной подготовки и продолжать их на протяжении беременности.

Фолиевая кислота является важным, но не единственным средством при коррекции сниженной фертильности. Особенно высока у пациенток со сниженной фертильностью потребность в **витаминах группы В**, которые регулярно применяются во врачебной практике.

Витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин) является участником свыше 100 ферментных реакций организма, партнером ключевых ферментов аминокислотного метаболизма и энергообеспечения мышечных сокращений. В частности, он вовлекается в обмен медиаторов, включая  $\gamma$ -аминомасляную кислоту, катехоламины, серотонин, простагландины, гистамин, подавляет сигнальные пути провоспалительной фракции, что иллюстрируется падением острофазных показателей воспаления – С-реактивного белка и гомоцистеина [10].

Как указывают J. Shen и соавторы [39], пациентки, получающие эстрогены, нуждаются в пиридоксине, поскольку он контролирует агрегацию тромбоцитов в ответ на действие аденозиндифосфата и тромбина, тем самым предотвращая избыточное тромбообразование, а также обладает противоопухолевым действием, модулируя эффекты стероидных гормонов на ядерном уровне и выступая важным защитным фактором от эстрогенозависимой избыточной пролиферации. Кроме того, по данным ряда ученых, принимающие витамин В<sub>6</sub> пациентки имеют на 36% меньшую вероятность развития рака молочной железы [40].

M. Baumgartner и N. Morris отмечают, что профилактика гиповитаминоза В<sub>6</sub> актуальна для всех пациенток, применяющих гормональную терапию в связи со снижением фертильности, поскольку половые стероиды уменьшают усвоение пиридоксина из пищи, ускоряют катаболизм активных форм витамина, нарушают фосфорилирование витамин В<sub>6</sub>, усиливают дегградацию пиридоксальфосфата, в результате чего уровень пиридоксина значительно снижается [32, 41].

Клинически дефицит витамина В<sub>6</sub> проявляется гипотимией, раздражительностью, повышением уровня тревожности, инсомнией.

Как указывают M. Candito и соавторы [42], беременность, наступившая в состоянии дефицита пиридоксина, несет в себе риск развития сосудистых осложнений, расстройств углеводного обмена и нарушений развития нервной системы у детей. Поэтому пациенткам с нарушенной фертильностью показано назначение витамина В<sub>6</sub>. Особенно это касается женщин, получающих гормональную терапию, а также имеющих стрессозависимые расстройства или генетическую отягощенность по ожирению и сахарному диабету [39].

Многочисленные клинические исследования, рандомизированные испытания и мета-анализы указывают на эффективность приема препаратов **магния** для сохранения здоровья женщины. По степени важности для организма магний является одним из ключевых макроэлементов, находясь в одном ряду с натрием, калием и кальцием.

Магний участвует в стабилизации ДНК в процессах митоза и мейоза, через модуляцию ряда биохимических реакций определяет ряд звеньев патогенеза различных заболеваний и состояний. Магний незаменим в углеводном, белковом и липидном обмене, синтезе нуклеиновых кислот; в организме человека существует около 500 магний-зависимых белков. Он участвует в поддержании нормальной функции нервной и сердечно-сосудистой систем, играет особую роль в процессах мембранного транспорта ионов кальция и натрия в электровозбудимых тканях, а его дефицит приводит к дестабилизации мембран.

Клинические исследования M. Barbagallo и M. Belvedere [47] показали двоякое влияние магния на сердечно-сосудистую систему: участие в процессе свертывания крови как антитромботического фактора и непосредственное влияние на сердечную мышцу, поскольку он является мощным вазодилататором, который стабилизирует работу кальциевых каналов и ритм сокращений миокарда.

Как показывает A. Romani [9], один из самых распространенных в популяции дефицитов, описанный как самостоятельный синдром – дефицит магния, макроэлемента с суточной потребностью до 300–400 мг, который выполняет функцию кофактора примерно для 300 ферментов в обеспечении процессов возбуждения в нервных клетках и цикла сокращения/расслабления гладкой и поперечнополосатой мускулатуры. Исследования 2012 г. демонстрируют, что потеря магния возникает на фоне приема стероидных гормонов, влияющих на содержание макроэлемента через регуляцию экспрессии одной из его основных транспортных систем – ионного канала TRPM6, в связи с чем при приеме гормональных препаратов, часто назначаемых пациенткам со сниженной фертильностью, возможно фосфорилирование магниевого дефицита, ухудшающего исходы лечения sterilitas и невынашивания беременности [43, 48].

Кроме того, магний незаменим для терапии осложнений при беременности, его дефицит тесно связан с возникновением артериальной гипертензии, преэклампсии, эклампсии, гестационного диабета.

**Цинк** – важнейшая часть многих фингерных белков, регулирующих уровень транскрипции других внутриклеточ-

ных белков. Цинксодержащие ферменты относятся ко всем шести классам ферментов, участвующих в метаболических процессах. Дефицит цинка той или иной степени выраженности отмечается при всех аутоиммунных заболеваниях и иммунодефицитных состояниях.

Цинк обеспечивает контроль экспрессии генов в процессе репликации и дифференцировки клеток, поэтому ранние стадии эмбриогенеза и ранние фазы клеточного цикла наиболее чувствительны к его дефициту [44]. У беременных отмечена прямая корреляция между снижением концентрации цинка в сыворотке крови и частотой слабости родовой деятельности, атоническими кровотечениями, преждевременными родами и рождением детей с пороками. Кроме того, цинк участвует в формировании чувствительности к различным гормонам факторов роста. На фоне дефицита цинка может происходить задержка полового развития у мальчиков и потеря сперматозоидами способности к оплодотворению у мужчин.

Цинк потенцирует клеточно-опосредованные защитные реакции организма по отношению к бактериям и вирусам, влияет на процессы антителообразования [44]. М. Ozata и соавторы установили, что цинк является компонентом ядерного рецептора Т3, что объясняет необходимость данного микроэлемента для реализации биологического эффекта тиреоидных гормонов [45].

Снижение уровня цинка в организме сопровождается угнетением активности металлопротеиназ, обеспечивающих инактивацию вирусных, внутриклеточных и бактериальных агентов, что приводит к нарушению фагоцитоза и, в конечном результате, к персистенции инфекции. Дефицит цинка не только вызывает угнетение процесса выработки и дифференцировки Т-лимфоцитов, но и приводит к нарушению продукции цитокинов.

Нехватка цинка может стать причиной усиленного накопления в организме кадмия, свинца, меди (функциональных антагонистов цинка), а также железа, особенно на фоне дефицита белков в пищевом рационе. Суточная потребность в цинке составляет 5–15 мг для детей и 15–20 мг для взрослых. Установлено, что дефицит цинка (но не селена и меди) потенцирует эффект дефицита йода в развитии эндемического зоба.

Данный 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 [8].

Недостаток цинка может оказывать тератогенный эффект и вызывать развитие дефектов нервной трубки плода. У новорожденных, родившихся от матерей, получавших во время беременности цинк, отмечалась более высокая оценка при рождении по шкале Апгар. М. Johnson и К. Porter [46] указывают, что прием цинка во время беременности является важным профилактическим фактором,

снижающим частоту возникновения показаний для проведения абдоминального родоразрешения.

В связи с этим, согласно рекомендациям М. Russo и соавторов [49], важным аспектом действия цинка является его включение в антиоксидантную систему, что позволяет микроэлементу совместно с витаминами Е и С защищать в яйцеклетке и желтое тело от овуляторного стресса, а организм в целом – от развития злокачественных опухолей. Следовательно, применение цинка пациентками, страдающими дисфункциональной фертильностью, является целесообразным и обоснованным.

**Селен** потенцирует действие витамина Е, облегчает антиоксидантную защиту клеточных мембран, участвует в регуляции продукции тиреотропного гормона. Доказано, что гиперпродукция последнего при недостаточности селена становится причиной гиперплазии щитовидной железы, связанной со снижением трансформации тироксина в трийодтиронин. Селен повышает реакцию лимфоцитов на различные митогены, усиливает продукцию интерлейкинов, потенцирует клеточный и гуморальные ответы.

Снижение уровня селена в сыворотке крови в период беременности сопровождается изменениями многих показателей гомеостаза, в частности, содержания селена в эритроцитах, активности селено-зависимой глутатионпероксидазы, уровня выведения микроэлемента с мочой.

При низком содержании селена в организме беременных резко возрастает риск детской смертности и развития у плода и новорожденного сердечно-сосудистой патологии, злокачественных новообразований, мышечной дистрофии, заболеваний дыхательной системы. Уровень селена у беременных снижается не только из-за недостаточного поступления его с пищей и водой, но и вследствие усиления обменных процессов, необходимых для роста и развития плода.

W. Walker и соавторы [51] считают, что адекватное поступление селена важно и в раннем детском возрасте, когда все метаболические процессы особенно напряжены и сочетаются с определенной незрелостью механизмов их регуляции. Основным методом профилактики неблагоприятных последствий недостатка этого элемента является профилактический прием лекарственных средств, содержащих селен. Суточная потребность в этом элементе зависит от возраста и составляет 20–100 мкг, а в период беременности – 65 мкг [50]. Учитывая, что ребенок в первые месяцы жизни получает селен исключительно от матери, а продукты детского питания не всегда содержат его в достаточном количестве, особое значение приобретает обеспеченность этим микроэлементом пациенток во время беременности и в период лактации.

Селен входит в состав глутатионпероксидазы и эффективен только вместе с супероксиддисмутазой, и кроме того, вместе с 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.

По сообщениям ряда исследователей, применение стероидных гормонов сопровождается снижением уровня

селена, поэтому при использовании гормональной терапии по поводу сниженной фертильности пациенткам следует рекомендовать его дополнительный прием [48]. Проводимая гормональная терапия в фертильном периоде должна быть тщательно взвешена врачом с позиции пользы и риска как для самой женщины, так и для ее будущего ребенка.

Согласно данным литературы [11, 14, 22] и нашему собственному опыту, гормональная терапия, являясь необходимым компонентом у пациенток с эндокринным бесплодием или у женщин, вступающих в программы вспомогательных репродуктивных технологий, может не иметь ожидаемого успеха ввиду формирования микронутриентного дефицита.

Вопрос о восполнении биологически активных веществ, расходуемых организмом в условиях стресса, и накопления их на нужды предстоящей беременности, должен решаться в первую очередь у женщин, проходящих курс лечения по поводу бесплодия, а также у пациенток, причина снижения фертильности которых так и не была установлена. Поэтому целесообразно рекомендовать такие витаминно-минеральные или витаминно-растительные комплексы, компоненты которых более всего отвечают нуждам фертильности.

Исследования И. Кузнецовой [11] показывают, что для полноценной подготовки к беременности репродуктивная система нуждается в субстанциях, улучшающих процесс регенерации, к которым относят, помимо витаминов и микроэлементов, несколько аминокислот, в том числе **аргинин**.

В работах ряда ученых указывается, что аргинин стимулирует высвобождение гормона роста и пролактина, секрецию инсулина и глюкагона, является субстратом для синтеза оксида азота (NO) при участии NO-синтазы [6, 7]. Улучшение функции эндотелия оптимизирует кровоснабжение тканей и способствует нормальному росту эндометрия.

Более того, R. White и соавторы отмечают, что 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-синтазой эстрадиол проявляет свойства вазоконстриктора [5]. Средства на основе L-аргинина, селена, цинка, витамина E за три месяца применения позволяют в несколько раз улучшить показатели спермограммы и восстановить фертильность мужчин [11].

При сравнении профиля аминокислот дегенеративных яйцеклеток и ооцитов, созревших до второго мейотического деления, K. Hemmings и соавторы демонстрируют достоверную разницу содержания аргинина наряду с уровнем глутамина, валина и изолейцина [52]. Следовательно, введение в витаминно-минеральные комплексы L-аргинина оказывает дополнительное положительное воздействие, улучшая качество гамет и условия для имплантации у супругов со сниженной фертильностью.

Не последнюю роль в лечении пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности играют и растительные компоненты. К ним можно отнести лекарственное средство на основе **витекса священного**, который применяется при многих гинекологических заболеваниях, особенно в случа-

ях повышенной секреции пролактина [5]. Согласно исследованиям A. Carmichael [53], экстракт витекса священного обладает мягким дофаминергическим действием, что стало основой его применения в целях коррекции повышенной секреции пролактина и состояний, ассоциированных с латентной стресс-индуцируемой гиперпролактинемией. В свою очередь, гиперпролактинемия является важным фактором снижения фертильности, поэтому нормализация секреции пролактина может оказать положительное влияние на ее восстановление.

L. Westphal и соавторы [54] рассматривают разные механизмы действия экстракта витекса священного, и вероятно, не все они связаны с его дофамин-миметическим эффектом. В клинических исследованиях было показано, что применение пищевых добавок витекса священного вне зависимости от уровня пролактина повышает содержание прогестерона в плазме крови в лютеиновой фазе менструального цикла и увеличивает частоту наступления беременности.

Вышеописанные активные биологические вещества способны потенцировать и дополнять действие друг друга, одновременно нивелируя возможные побочные реакции, поэтому их совместное использование представляется более разумным. Сегодня такие комплексные средства испытываются в различных странах. Так, L. Westphal и др. [4] свидетельствуют, что комплекс витаминов, минералов, L-аргинина, экстракта листьев зеленого чая и витекса священного показал достоверно лучшие результаты в наступлении беременности у субфертильных пациенток в плацебо-контролируемом испытании. Другие авторы указывают на эффективность комплекса нутриентных препаратов спематон и прегнотон, применение которых приводило к наступлению спонтанных беременностей у женщин с бесплодием [11].

В свою очередь, мы рекомендуем к использованию витаминно-минеральные комплексы гесталидер, дуовит, супрадин, витрум и др. При их применении у женщин эффективная антиоксидантная защита репродуктивной системы поддерживается  $\alpha$ -токоферолом, аскорбиновой кислотой и цинком, а процессы микроциркуляции улучшаются с помощью L-аргинина и экстракта витекса священного, который, повышая адаптивные способности нервной системы, устраняет эмоциональное напряжение и снижает болевые ощущения. При этом цинк улучшает чувствительность тканей к стероидам, а витамины группы B осуществляют ряд важных функций, в том числе создают оптимальные условия для развития будущего эмбриона.

### ВЫВОД

Таким образом, согласно данным множества публикаций, для полноценной подготовки к беременности репродуктивная система женщины нуждается в субстанциях, улучшающих процесс регенерации, к которым относятся витамины, микроэлементы, ряд аминокислот. Исходя из этого, при сниженной фертильности следует рекомендовать более широкое применение витаминно-минеральных комплексов для восстановления детородной функции у супружеской пары.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Татарчук, Т.Ф., Сольский, Я.П.  
Эндокринная гинекология (клинические очерки), часть 1. – К.: Заповіт. – 2003. – 300 с.
2. Татарчук, Т.Ф.  
Стресс и инволюция репродуктивной системы женщины / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко, Т.Н. Тутченко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 5 (34). – С. 153–156.
3. Gallucci, W.T., Baum, A., Laue, L., Rabin, D.S., et al.  
"Sex differences in sensitivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis." *Health Psychol* 12 (1993): 420–8.
4. 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* 33.4 (2006): 205–8.
5. 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* 75.11 (2010): 788–93.
6. 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* 111.6 (2011): 1561–7.
7. Takasaki, A., Tamura, H., Miwa, I., et al.  
"Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium." *Fertil Steril* 93 (2010): 1851–8.
8. Takacs, P., Jaramillo, S., Zhang, Y., et al.  
"The effects of PPAR- $\delta$  agonist and zinc on ovariectomized rats' vagina." *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 19.3 (2013): 126–31.
9. Romani, A.M.  
"Magnesium in health and disease." *Met Ions Life Sci* 13 (2013): 49–79.
10. 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* 86.1 (2007): 131–8.
11. Kuznetsova, I.V.  
"Preparing for pregnancy in women with reduced fertility." *Obstet&Gynec* 12 (2014): 15–21.
12. Mosley, B.S., Cleves, M.A., Siega-Riz, A.M., et al.  
"Neural tube defects and maternal folate intake among pregnancies conceived after folic acid fortification in the United States." *Am J Epidemiol* 169.1 (2009): 9–17.
13. 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* 146 (2005): 318–22.
14. 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* 583.2–3 (2008): 186–93.
15. 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* 76 (2008): 493–8.
16. Tsutsui, K., Bentley, G.E., Bedecarrats, G., et al.  
"Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) and its control of central and peripheral reproductive function." *Front Neuroendocrinol* 31.3 (2010): 284–95.
17. Richards, J.S.  
"Ovulation: new factors that prepare the oocyte for fertilization." *Mol Cell Endocrinol* 234 (2005): 75–9.
18. Agarwal, A., Aponte-Mellado, A., Premkumar, B.J., et al.  
"The effects of oxidative stress on female reproduction: a review." *Reprod Biol Endocrinol* 10 (2012): 49.
19. Dumollard, R., Campbell, K., Halet, G., Carroll, J., Swann, K.  
"Regulation of cytosolic and mitochondrial ATP levels in mouse eggs and zygotes." *Dev Biol* 316 (2008): 431–40.
20. 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* 103 (2009): 561–79.
21. Peterson, C.M., Johannsen, D.L., Ravussin, E.  
"Skeletal muscle mitochondria and aging: a review." *J Aging Res* (2012): 194821.
22. Wang, L.Y., Wang, D.H., Zou, X.Y., Xu, C.M.  
"Mitochondrial functions on oocytes and preimplantation embryos." *J Zhejiang Univ Sci* 10 (2009): 483–92.
23. Goud, A.P., Goud, P.T., Diamond, M.P., et al.  
"Reactive oxygen species and oocyte aging: role of superoxide, hydrogen peroxide, and hypochlorous acid." *Free Radic Biol Med* 44 (2008): 1295–304.
24. 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* 71 (2004): 1150–7.
25. Lebovitz, O., Orvieto, R.  
"Treating patients with «thin» endometrium – an ongoing challenge." *Gynecol Endocrinol* 30.6 (2014): 409–14.
26. 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): 541230.
27. De Groote, D., Perrier d'Hauterive, S., Pintiaux, A., et al.  
"Effects of oral contraception with ethinylestradiol and drospirenone on oxidative stress in women 18–35 years old." *Contraception* 80.2 (2009): 187–93.
28. Emonts, P., Seaksan, S., Seidel, L., et al.  
"Prediction of maternal predisposition to preeclampsia." *Hypertens Pregnancy* 27.3 (2008): 237–45.
29. Hoffman, M.  
"Hypothesis: hyperhomocysteinemia is an indicator of oxidant stress." *Med Hypotheses* 77.6 (2011): 1088–93.
30. Maron, B.A., Loscalzo, J.  
"The treatment of hyperhomocysteinemia." *Annu Rev Med* 60 (2009): 39–54.
31. 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* 55.3 (2014): 196–201.
32. Baumgartner, M.R.  
"Vitamin-responsive disorders: cobalamin, folate, biotin, vitamins B1 and E." *Handb Clin Neurol* 113 (2013): 1799–810.
33. Gareskog, M.  
"Combined supplementation of folic acid and vitamin E diminishes diabetes-induced embryotoxicity in rats." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 76.6 (2006): 483–90.
34. 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* 82.11 (2006): 817–22.
35. Moores, J.  
"Vitamin C: a wound healing perspective." *Br J Commun Nurs Suppl* 16 (2013): 8–11.
36. Gürgen, S.G., Erdoğan, D., Elmas, C., et al.  
"Chemoprotective effect of ascorbic acid,  $\alpha$ -tocopherol, and selenium on cyclophosphamide-induced toxicity in the rat ovary." *Nutrition* 29.5 (2013): 777–84.
37. 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* 86.1 (2012): 62–6.
38. Klemmensen, A., Tabor, A., Osterdal, M.L.  
"Intake of vitamin C and E in pregnancy and risk of preeclampsia: prospective study among 57346 women." *Br J Obstet Gynaecol* 116.7 (2009): 964–74.
39. 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* 91.2 (2010): 337–42.
40. Chou, Y.C., Chu, C.H., Wu, M.H., et al.  
"Dietary intake of vitamin B(6) and risk of breast cancer in Taiwanese women." *J Epidemiol* 21.5 (2011): 329–36.
41. 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* 87 (2008): 1446–54.
42. Candito, M., Rivet, R., Herbeth, B., 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* 146 (2008): 1128–33.
43. Berenson, A.B., Rahman, M.  
"Effect of hormonal contraceptives on vitamin B12 level and the association of the latter with bone mineral density." *Contraception* 86.5 (2012): 481–7.
44. Chesters, J.K., Boyne, R., et al.  
Zinc dependent promoters in cell replication and differentiation. *Trace Elements in Man and Animals – TEMA-8*. Ed. by M. Anke, D. Meissner, C.F. Mills. Dresden (1996): 136–40.
45. Ozata, M., Salk, M., Aydin, A., et al.  
"Iodine and zinc, but not selenium and cooper, deficiency exists in a male Turkish population with endemic goiter." *Biol Trace Elem Res* 69.3 (1999): 211–216.
46. Johnson, M.A., Porter, K.N.  
"Micronutrient supplementation and infection in institutionalized elders." *Nutr Res* 55.11 (2007): 400–404.
47. Barbagallo, M., Belvedere, M., Dominguez, L.J.  
"Magnesium homeostasis and aging." *Magnes Res* 22.4 (2009): 235–46.
48. Akinloye, O., Adebayo, T.O., Oguntibeju, O.O., et al.  
"Effects of contraceptives on serum trace elements, calcium and phosphorus levels." *West Indian Med J* 60.3 (2011): 308–15.
49. Russo, M., Tedesco, I., Iacomino, G., et al.  
"Dietary phytochemicals in chemoprevention of cancer." *Curr Med Chem – Immun Endocr Metab Agents* 5.1 (2005): 61–72.
50. Troshina, E.A., Sekinaeva, A.V., Abdulosabirova, F.M.  
"Micronutrient deficiencies during pregnancy." *Obstet&Gynec* 1 (2009): 7–11.
51. Walker, W.A., Watkins, J.B.  
Nutrition in Pediatric. London (1997): 91–114.
52. Hemmings, K.E., Maruthini, D., Vyjayanthi, S., et al.  
"Amino acid turnover by human oocytes is influenced by gamete developmental competence, patient characteristics and gonadotrophin treatment." *Hum Reprod* 28.40 (2013): 1031–44.
53. Carmichael, A.R.  
"Can Vitex Agnus Castus be used for the treatment of mastalgia? What is the current evidence?" *Evid Based Complement Alternat Med* 5.3 (2008): 247–50.
54. 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* 49 (2004): 289–93.

**РОЛЬ ФАКТОРОВ СНИЖЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА И ИХ СВЯЗЬ С МИКРОНУТРИЕНТАМИ**

**П.Н. Веропотвелян**, к. мед. н., зав. отделением патологии репродуктивной функции человека ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

**Н.П. Веропотвелян**, к. мед. н., глав. врач ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

**А.А. Бондаренко**, врач ультразвуковой диагностики ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

**П.С. Горук**, зав. стационарным отделением ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

Фертильность – это способность половозрелого организма воспроизвести потомство. Бесплодие – неспособность зрелого организма к зачатию. В структуре бесплодия в браке частота мужского и женского факторов примерно одинакова и составляет по 40%; в 15% случаев причина бесплодия касается обоих партнеров, в 5–10% случаев она остается неустановленной. Наиболее распространенными причинами женского бесплодия считаются нарушение овуляции (25–30%), а также окклюзия маточных труб (20–25%).

Одной из вероятных причин снижения фертильности и недостаточной эффективности программ преодоления бесплодия, особенно при его неясном генезе, признается стресс. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, которая обеспечивает развитие стресс-реакции, может существенно угнетать функцию женской репродуктивной системы на самых разных уровнях. Еще один важный механизм снижения фертильности – развитие окислительного стресса в яичниках.

У исследователей нет сомнений, что дефицит витаминов и элементов способен снизить фертильность и привести к бесплодию. Поскольку в нарушении фертильности задействован известный ряд активных веществ, при лечении бесплодия необходимо учитывать этот фактор и включить в терапию те макро- и микроэлементы и витамины, вероятность дефицита которых наиболее высока. К ним относятся гомоцистеин, фолаты, витамины E и C, витамины группы B, L-аргинин, магний, цинк, селен и др.

Согласно множеству публикаций, назначение микроэлементов и витаминов, которых недостает в организме, обеспечивает адаптацию нервной системы, гормональный гомеостаз и оптимальное состояние органов репродуктивной системы перед наступлением беременности.

Гормональная терапия, проводимая в фертильном периоде женщины, должна быть тщательно взвешена врачом с позиции пользы и риска как для самой женщины, так и для ее будущего ребенка. Вместе с тем гормональная терапия, являясь необходимым компонентом у пациенток с эндокринным бесплодием или у женщин, вступающих в программы вспомогательных репродуктивных технологий, может не иметь ожидаемого успеха ввиду формирования микронутриентного дефицита.

**Ключевые слова:** фертильность, бесплодие, микронутриенты, витамины, микроэлементы, аминокислоты.

**РОЛЬ ФАКТОРІВ ЗНИЖЕННЯ ФЕРТИЛЬНОСТІ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ТА ЇХНІЙ ЗВ'ЯЗОК ІЗ МИКРОНУТРИЄНТАМИ**

**П.М. Веропотвелян**, к. мед. н., зав. відділенням патології репродуктивної функції людини ОКУ «Міжобласний центр медичної генетики та пренатальної діагностики», м. Кривий Ріг

**М.П. Веропотвелян**, к. мед. н., голов. лікар ОКУ «Міжобласний центр медичної генетики та пренатальної діагностики», м. Кривий Ріг

**А.О. Бондаренко**, лікар ультразвукової діагностики ОКУ «Міжобласний центр медичної генетики та пренатальної діагностики», м. Кривий Ріг

**П.С. Горук**, зав. стаціонарним відділенням ОКУ «Міжобласний центр медичної генетики та пренатальної діагностики», м. Кривий Ріг

Фертильність – це здатність статевозрілого організму до відтворення потомства. Неплідність – нездатність зрілого організму до зачаття. У структурі неплідності в шлюбі частота чоловічого та жіночого факторів приблизно однакова і становить по 40%; в 15% випадків причина неплідності стосується обох партнерів, в 5–10% випадків вона залишається не встановленою. Найпоширенішими причинами жіночої неплідності вважаються порушення овуляції (25–30%) і оклюзія маткових труб (20–25%).

Однею з ймовірних причин зниження фертильності і недостатньої ефективності програм подолання неплідності, особливо за її нез'ясованого генезу, визнається стрес. Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкова система, яка забезпечує розвиток стрес-реакції, може істотно пригнічувати функцію жіночої репродуктивної системи на самих різних рівнях. Ще один важливий механізм зниження фертильності – розвиток окислювального стресу в яєчниках.

У дослідників немає сумнівів, що дефіцит вітамінів і елементів здатний знизити фертильність і призвести до неплідності. Оскільки в порушенні фертильності задіяна відома низка активних речовин, при лікуванні неплідності необхідно враховувати цей фактор і включити до терапії ті макро- і мікроелементи й вітаміни, ймовірність дефіциту яких є найвищою. До них відносяться гомоцистеїн, фолати, вітаміни E і C, вітаміни групи B, L-аргінін, магній, цинк, селен та ін.

Відповідно до численних публікацій, призначення мікроелементів і вітамінів, яких бракує в організмі, забезпечує адаптацію нервової системи, гормональний гомеостаз і оптимальний стан органів репродуктивної системи перед настанням вагітності.

Гормональна терапія, яка проводиться у фертильному періоді жінки, має бути ретельно зважена лікарем з позиції користі й ризику як для самої жінки, так і для її майбутньої дитини. При цьому гормональна терапія, будучи необхідним компонентом у пацієнток із ендокринною неплідністю або в жінок, що беруть участь у програмах допоміжних репродуктивних технологій, може не мати очікуваного успіху з огляду на формування микронутриєнтного дефіциту.

**Ключові слова:** фертильність, неплідність, микронутрієнти, вітаміни, мікроелементи, амінокислоти.

**ROLE OF REDUCING FERTILITY FACTORS IN REPRODUCTIVE AGED WOMEN AND THEIR ASSOCIATION WITH MICRONUTRIENTS**

**P.M. Veropotvelyan**, PhD, head of the Pathology of Human Reproductive Function Department, Interregional Center of Medical Genetics and Prenatal Diagnostics, Kryvyi Rih

**M.P. Veropotvelyan**, PhD, head physician of the Interregional Center of Medical Genetics and Prenatal Diagnostics, Kryvyi Rih

**A.O. Bondarenko**, doctor of ultrasound diagnostics, Interregional Center of Medical Genetics and Prenatal Diagnostics, Kryvyi Rih

**P.S. Horuk**, head of the in-patient department, Prenatal Diagnostics Center, Interregional Center of Medical Genetics and Prenatal Diagnostics, Kryvyi Rih

Fertility is ability of sexually mature organism to reproduce offspring. Infertility is an inability of organism to conceive a mature. The frequency of male and female factors is above 40% in the structure of marriage infertility, 15% of infertility causes is caused by both partners, 5–10% of cases are not established. The most common causes of female infertility are an ovulation disorders (25–30%) and tubal occlusion (20–25%).

Stress is one of the probable cases of the fertility decline and insufficient effectiveness of the reproductive programs, especially for unknown origin. Hypothalamic-pituitary-adrenal system, which leads to stress reaction, can significantly inhibit the function of the female reproductive system at different levels. Oxidative stress in the ovaries is another important mechanism to reduce fertility.

No one doubts that a deficiency of vitamins and elements can reduce fertility and cause infertility. Since impaired fertility involved a number of known active substances, during the infertility treatment should take into account this factor and to include those macro- and microelements and vitamins, the probability of which deficiency is the highest. They include homocysteine, folate, vitamin E, vitamin C, group B vitamins, L-arginine, magnesium, zinc, selenium, and others.

According to many publications appointment of the trace elements and vitamins, which are lacking in the body, provides the adaptation of the nervous system, hormonal homeostasis and the optimal condition of the reproductive system organs prior to pregnancy.

Physician should be carefully weighed hormone therapy at the fertile period of woman, based on the benefits and risks for the woman and for the unborn child. This hormonal therapy, as a necessary component in patients with endocrine infertility or women in program of assisted reproductive technologies may not have the expected success due to the formation of micronutrient deficiency.

**Keywords:** fertility, infertility, micronutrients, vitamins, microelements, amino acids.