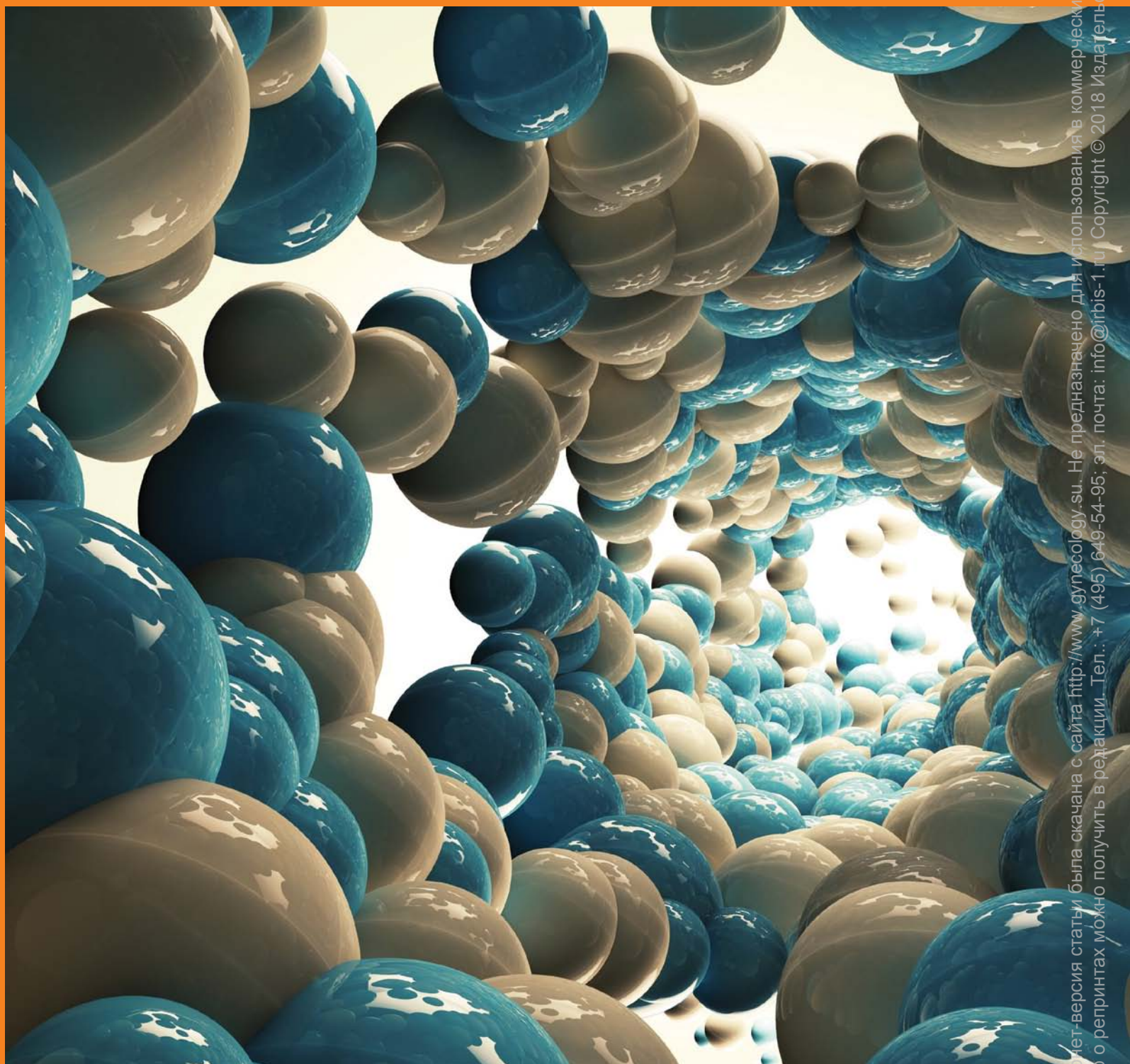
АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2018 Vol. 12 No 3

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ISSN 2313-7347

© Джобава Э.М., 2018

DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.048-054

Оксидативный стресс, дисфункция эндотелия, дисбаланс цитокинов, гонадотропный синергизм, или все о токофероле в практике врача акушера-гинеколога

Джобава Э.М.

Клиника «Креде Эксперто»
Россия, 109004, Москва, Товарищеский переулок, 10/1

Резюме

Образование активных форм кислорода имеет место у каждого человека. Однако не у всех оно способно приводить к оксидативному стрессу. Оксидативный стресс случается тогда, когда нарушаются механизмы естественной антиоксидантной защиты, включающей специфические ферменты (супероксиддисмутазы, пероксидазы и т.д.), а также вещества природного происхождения – антиоксиданты, к числу которых принадлежит и витамин Е. Он играет ключевую роль в борьбе с активными формами кислорода, а спектр его активности распространяется от подавления биосинтеза гема и ингибирования перекисного окисления липидов до участия в поддержании баланса «коллаген/эластин». Недостаточность витамина Е может быть как первичной, так и вторичной, однако во всех случаях она приводит к сдвигу баланса в сторону развития оксидативного стресса. Последний может играть роль в целом ряде биологических процессов, приводящих к нарушению нормально протекающей беременности. В результате может происходить как самопроизвольный аборт (выкидыш), так и преждевременные роды. Более того, он способен негативно влиять на развитие плода. Наконец, показана роль оксидативного стресса в формировании репродуктивной дисфункции у женщин, приводящей к бесплодию. В современных условиях чрезмерное увлечение безжировой и низкохолестериновой диетой привело к тому, что сформировался кластер пациентов с дефицитом витамина Е. Данная нозология требует адекватной коррекции на этапе прегравидарной подготовки для обеспечения нормального течения беременности.

Ключевые слова

Витамин Е, токоферол, оксидативный стресс, беременность, невынашивание, бесплодие.

Статья поступила: 03.04.2018 г.; **в доработанном виде:** 22.06.2018 г.; **принята к печати:** 24.09.2018 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Джобава Э.М. Оксидативный стресс, дисфункция эндотелия, дисбаланс цитокинов, гонадотропный синергизм, или все о токофероле в практике врача акушера-гинеколога. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (3): 48-54. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.048-054.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Oxidative stress, endothelial dysfunction, cytokine imbalance, gonadotropic synergism, or all about tocopherol in the practice of an obstetrician-gynecologist

Dzhobava E.M.

«Krede Experto» Clinic
10/1, Tovarisheskiy pereulok, Moscow, 109004, Russia

Summary

Generation of reactive oxygen species (ROS) occurs in every human. The condition of oxidative stress develops when the human antioxidant defenses including the enzymes superoxide dismutase, peroxidases etc., and biological antioxidant molecules, are insufficient. Vitamin E is part of the antioxidant family. It plays a key role in neutralizing ROS, and its scope of activity ranges from the inhibition of heme biosynthesis and lipid peroxidation to maintaining the collagen/elastin balance. Vitamin E deficiency may be either primary or secondary; both shift the balance towards the development of oxidative stress, which may affect the normal course of pregnancy. As a result, pregnancy loss or preterm birth may ensue. Moreover, the oxidative stress can have a negative impact on the development of a fetus. In addition, the oxidative stress may play a role in various female reproductive disorders, eventually leading to infertility. In the today's world, the popular commitment to low-cholesterol and low-fat diets often leads to an increasing number of women with vitamin E deficiency. In order to maintain normal pregnancy, this imbalance requires an adequate correction starting at the stage of preconception care.

Key words

Vitamin E, tocopherol, oxidative stress, pregnancy, miscarriage, infertility.

Received: 03.04.2018; **in the revised form:** 22.06.2018; **accepted:** 24.09.2018.

Conflict of interests

The author declares she has nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

For citation

Dzhobava E.M. Oxidative stress, endothelial dysfunction, cytokine imbalance, gonadotropic synergism, or all about tocopherol in the practice of an obstetrician-gynecologist. Obstetrics, gynecology and reproduction [*Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya*]. 2018; 12 (3): 48-54 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.048-054.

Corresponding author

Address: 10/1, Tovarisheskiy pereulok, Moscow, 109004, Russia.
E-mail: super.lis9@yandex.ru (Dzhobava E.M.).

Введение

Токоферол (витамин Е) был выделен в 20-х годах прошлого века. Тогда ученые выяснили, что без этого вещества нормальная беременность невозможна, поэтому и назвали это вещество токоферолом (tokos – потомство, phero – приносить). В 1936 г. Бишоп и Эванс получили первый препарат токоферола из ростков пшеницы, а в 1938 г. появился и первый синтетический токоферол [1].

Сейчас под названием «витамин Е» имеют в виду группу из 8 токоферолов. Это светло-желтые прозрачные вязкие масла, разрушающиеся под действием ультрафиолета. Поступая с пищей, токоферолы всасываются в кишечнике, попадая в лимфу и кровь. С током крови они попадают в печень, где связываются с белками, и снова поступают в кровь в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), где и происходит обмен токоферолом между ЛПОНП и липопротеинами низкой плотности (ЛПНП). В составе ЛПНП токоферол поступает в жировую, мышечную и нервную ткани, где и выполняет свои функции: защищает клеточные мембраны от окислительного повреждения, контролирует синтез нуклеиновых кислот и гема, оптимизирует

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

потребление клетками кислорода. Невсосавшиеся токоферолы выводятся с калом. Тем не менее печеночный метаболизм токоферола пока остается недостаточно изученным и понятным [2].

Эффекты витамина Е

В настоящее время известно, что витамин Е является одним из четырех самых мощных и эффективных антиоксидантов. Он представляет собой жирорастворимый (липофильный) антиоксидант плазмы крови. Витамин Е выступает в виде «ловушки» свободных радикалов, играет ключевую роль в обмене селена, участвует в процессах клеточного метаболизма, являясь блокатором перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активатором митохондриальной активности [2-4]. В дозах 400-600 МЕ и более реализуется дезагрегантный эффект, когда витамин Е улучшает циркуляцию крови, обеспечивает ее нормальную свертываемость [5]. Токоферол активирует биосинтез гема, блокирует гемолиз, активирует синтез коллагена и участвует в поддержании баланса коллаген/эластин. Тем самым витамин Е участвует в поддержании гемоглобина и регенерации тканей, улучшает состояние кожи, а также обеспечивает нормальную работу мышц [5, 6]. В 1997 г. выяснили, что этот витамин способен облегчить течение болезни Альцгеймера и сахарного диабета [7]. Однако весь спектр активности и эффекты витамина Е остаются до конца неизученными.

Гиповитаминоз Е: причины, диагностика

Количество витамина Е измеряется в международных единицах (МЕ). Детям первого года жизни в сутки необходимо около 3-5 МЕ токоферола, детям 1-3 лет – около 6 МЕ, 4-10 лет – 7 МЕ. Взрослым мужчинам нужно употреблять минимум 10 МЕ витамина Е в сутки, женщинам – 8 МЕ. Однако в период беременности норма возрастает до 10-15 МЕ, а в период лактации – до 12-16 МЕ. Считается, что без неприятных последствий можно употреблять до 100 МЕ витамина Е [3, 4].

Гиповитаминоз Е может развиться, либо если в организм поступает с пищей слишком мало этого витамина (первичная недостаточность), либо если по каким-то причинам он не всасывается в кишечнике (вторичная недостаточность). Первичная недостаточность может развиться при неправильном, нерациональном питании. Это часто случается при искусственном вскармливании детей. Вторичная недостаточность может развиться при муковисцидозе, синдроме мальабсорбции, хроническом панкреатите, синдроме короткой кишки, абеталипопротеинемии. Гиповитаминоз Е может развиться как следствие глистных инвазий, инфекционных заболеваний, гипопаратиреоза, карциноидного синдрома [1, 2, 5-7].

Для постановки диагноза гиповитаминоза Е требуется опрос пациента и анализ уровня токоферола в плазме крови. Низкое содержание α-токоферола или низкое процентное соотношение α-токоферола к общему количеству липидов в плазме крови являются критериями постановки диагноза. Без недостаточного потребления витамина Е или предрасполагающих заболеваний в анамнезе дефицит его маловероятен [3]. Исследование гемолиза эритроцитов с перекисью позволяет предположить диагноз, однако данный тест является неспецифичным. Измерение содержания в плазме крови α-токоферола является наиболее прямым и достоверным методом диагностики. У взрослых дефицит витамина Е предполагается, если содержание α-токоферола составляет менее 5 мкг/мл (менее 11,6 мкмоль/л) [4]. Поскольку аномальные уровни липидов плазмы крови могут повлиять на статус витамина Е, наиболее точным показателем у взрослых с гиперлипидемией является низкое соотношение α-токоферола с общим количеством липидов (менее 0,8 мг/г общего количества липидов). У детей и взрослых с абеталипопротеинемией содержание в плазме крови α-токоферола, как правило, определить не удается.

Оксидативный стресс и применение токоферола в акушерско-гинекологической практике

В период после имплантации в связи с растущими энергетическими потребностями зародыша происходит переключение метаболизма эмбриона с анаэробного на аэробный, что связано с васкуляризацией и формированием маточно-плацентарного кровотока. Это, в свою очередь, ведет к экспозиции эмбриона активным формам кислорода (АФК), которые начинают в избытке продуцироваться его митохондриями как побочные продукты аэробного метаболизма. Эти изменения происходят по большей части в период органогенеза – период, когда эмбрион наиболее подвержен действию разнообразных тератогенных факторов окружающей среды. Невынашивание, которое происходит во время установления клеточных и биохимических взаимодействий между маткой и зародышем в постимплантационный период, связывают со сдвигом баланса в сторону образования АФК и последующим оксидативным стрессом (ОС) [9].

Кроме того, зародыш растет и развивается в таких условиях, что его дыхание и питание обеспечиваются плацентой, а потому пропорциональное увеличение маточного кровотока является жизненно необходимым для фетоплацентарного роста. Более того, плаценте приписывается еще одна немаловажная роль – продукция подавляющей части прогестерона на ранних сроках беременности. Поэтому нормальное развитие и функционирование плаценты является предпосылкой адекватного обеспечения плода кислородом и питательными веществами и, как следствие, успешного исхода беременности.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

В норме ОС увеличивается в ранние сроки беременности, что обусловлено повышением продукции АФК [10, 11]. Полагают, что нарушение работы антиоксидантной системы является ключевым фактором в формировании невынашивания на ранних сроках [12], поэтому адекватный антиоксидантный статус плаценты мог бы предотвратить те патологии беременности, что обусловлены воздействием ОС.

Не менее важной является роль ОС в преждевременных родах (роды до 37 недель гестации). Полагают, что во время нормальных родов клеточный апоптоз передает воспалительный сигнал, стимулирующий процесс родоразрешения [13]. Также процесс родов ассоциируется с теми изменениями в плацентарных мембранах, которые в норме происходят в процессе биологического старения. ОС, в свою очередь, индуцирует повреждение ДНК и укорочение теломер, что ускоряет старение фетальных мембран, приводящее к формированию воспалительного ответа, способного внести вклад непосредственно в родоразрешение [14]. Преждевременные роды характеризуются преждевременным старением плаценты, вызванным действием ОС, преждевременным старением фетальных мембран [15-17], а также дисфункцией сосудистой, эндокринной и иммунной систем [18]. Подтверждается это тем фактом, что при преждевременных родах наблюдается повышенный уровень метаболитов окислительных процессов (малондиальдегид) вместе с пониженным уровнем антиоксидантов (общий глутатион, восстановленный глутатион, селен) по сравнению с нормальными родами [19-22]. В то же время увеличивается экспрессия супероксиддисмутазы, что, по-видимому, является компенсаторным механизмом сдерживания нарастающего ОС.

Обсуждая тему витамина Е при беременности, сразу необходимо отметить весьма противоречивые данные ряда исследований по применению токоферола в дозах 400 МЕ и выше после 14 и до 22 недель беременности. Так, например, известно, что плазменная концентрация токоферола менее 12 ммоль/л связана с увеличенной частотой инфекций у матери, анемией матери, задержкой роста плода и неблагоприятными исходами беременности для матери и ребенка [2]. Другое исследование влияния омега-3 жирных кислоты и витамина Е на биомаркеры ОС и исходы беременности у пациенток с гестационным сахарным диабетом показало, что включение такой дополнительной терапии токоферолом 400 МЕ в течение 6 недель у беременных с гестационным сахарным диабетом имело положительные эффекты на показатели антиоксидантной защиты в плазме крови и снижало частоту проявления гипербилирубинемии у новорожденных. Однако при этом не было выявлено влияния на другие показатели течения и исходов беременности [23]. Также было отмечено снижение уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови матери. При этом, однако, известно, что дополнительный прием омега-3 жирных кислот (800 мг/день) в течение второй половины беременности не уменьшает риск преэклампсии и не влияет на массу плода при рождении [23].

По данным другого исследования, витамин Е в дозе 400 МЕ со II триместра (14-22 недели) не влиял на течение беременности. Также витамины Е (400 МЕ) и С (1000 мг) не уменьшали проявлений преэклампсии или гестационной гипертонии, а порой и увеличивали риски перинатальных потерь и преждевременного разрыва плодных оболочек [24, 25].

В тоже время достоверно известно, что витамин Е крайне важен и необходим для нормального функционирования репродуктивной системы женщины, однако оптимальное соотношение «эффект/доза» до настоящего времени окончательно не определено [24]. Вероятно, витамин Е дополнительно требуется и является эффективным, только когда его накопление в организме уменьшено. В свою очередь с высокими дозами витамина Е (400 МЕ и более) связано повышение риска осложнений [25, 26]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, может ли витамин Е (один или в комбинации с другими нутриентами) в течение беременности быть полезен для материнского и младенческого здоровья [26].

Наиболее интересные данные были представлены в исследовании, которое показало, что дополнительное назначение витамина Е в течение I триместра беременности и в качестве прегравидарной подготовки женщинам с потерями на ранних сроках беременности имело значимые положительные эффекты на толщину эндометрия и показатели ОС и цитокинового баланса [26]. Также отмечалось снижение риска преэклампсии при назначении витамина Е как антиоксиданта в дозе не более 200 МЕ на прегравидарном этапе и до 12 недель беременности [27]. ОС в гинекологической практике – наиболее вероятная причина акушерских осложнений. И такие простые мероприятия как отказ от курения, кофе, алкоголя, снижение массы тела и здоровый образ жизни наряду с правильным питанием и дифференцированной подобранной индивидуальной нутриентной программой могут сами по себе снизить ОС и повысить вероятность наступления и успешного вынашивания беременности [28].

Оксидативный стресс и фертильность

Как уже было сказано, важнейшей функцией витамина Е в организме является защита от негативного воздействия свободных радикалов. Свободные радикалы образуются в норме в клетках с окислительным типом метаболизма (то есть, фактически, во всех) в результате повседневной активности организма; однако их избыток может вызывать необратимые повреждения ДНК и ПОЛ.

Яичники не являются исключением. Показано, что в них регулярно продуцируются АФК, которые участвуют в фолликулогенезе, созревании фолликулов,

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

овуляции и функционировании желтого тела [28-31]. Экспрессия различных биомаркеров ОС наблюдается в нормально функционирующих человеческих яичниках [32, 33]. Для нормального функционирования последних должна поддерживаться на определенном уровне экспрессия таких ферментов, как Cu-Zn-супероксид дисмутазы (Cu-Zn-СОД), Mn-супероксид дисмутазы (Mn-СОД) и глутатионпероксидазы (ГП) [28]. При этом экспрессия Mn-СОД особенно выражена в метафазу мейоза II, что является свидетельством того, что данный фермент является биомаркером созревания яйцеклетки [34]. Вообще, состав фолликулярного микроокружения чрезвычайно важен для нормального созревания фолликула, что находит отражение в том, что при нарушении выработки ГП способность гамет к оплодотворению также падает. Клинически это проявляется снижением фертильности при снижении экспрессии ГП [35]. Экспрессия Cu-Zn-СОД и Mn-СОД также необходима для нормального стероидогенеза в яичниках [33].

Помимо яичников, ферменты СОД циклично экспрессируются также в стероидпродуцирующих клетках, в том числе в желтом теле. Экспрессия Cu-Zn-СОД нарастает с начала лютеиновой фазы и достигает пика в ее середине. Параллельно с этим растет и выработка прогестерона. Данные наблюдения говорят о том, что Cu-Zn-СОД является, таким образом, естественным механизмом антиоксидантной защиты желтого тела [29]. Экспрессия остальных маркеров ОС достигает пика также к середине лютеиновой фазы.

В целом, нормальный баланс между продукцией и нейтрализацией АФК является необходимым условием нормального созревания яйцеклетки, стероидогенеза, овуляции, имплантации, образования бластоцисты и лютеолиза [30, 33, 36, 37].

Бесплодие определяют как неспособность зачать ребенка в течение 12 и более месяцев при половом акте без предохранения [38]. Распространенность бесплодия составляет от 7 до 28% в зависимости от возраста женщин. ОС может принимать непосредственное участие в развитии бесплодия, поскольку способен повреждать различные компоненты клетки (липиды в составе мембран, нуклеиновые кислоты), что может привести к выраженному нарушению их функций [39]. Клинически это может проявиться как нарушением развития плода вследствие повреждения ДНК и модификации экспрессии генов [40], так и несостоятельностью имплантации [39], что подтверждается данными исследований о патогенетической роли ОС в нормальном функционировании женской репродуктивной системы [41, 42]. При этом стоит отметить, что ОС затрагивает как естественное оплодотворение, так и то, которое происходит с применением вспомогательных репродуктивных технологий [43].

Трубное и перитонеальное микроокружение влияют на оплодотворение и раннее эмбриональное развитие. Увеличение концентрации АФК в этих микроокружениях способно оказывать крайне негативный эффект на сперматозоиды, яйцеклетки, а также на их взаимодействие, равно как и на развитие эмбриона [44]. С другой стороны, макрофаги в активированном состоянии являются непосредственными продуцентами АФК, и именно поэтому им отводится ключевая роль в развитии такой патологии как эндометриоз.

Наконец, что касается бесплодия неизвестной этиологии, то, вероятно, оно связано с повышением синтеза АФК в брюшной полости. Поддержкой этому служит тот факт, что у женщин, подвергнутых лапароскопии с целью оценки бесплодия, наблюдали более высокую концентрацию АФК, чем у женщин, прошедших операцию лапароскопической перевязки маточных труб. Так, Y. Wang с соавт. обнаружили более высокую концентрацию АФК в образцах перитонеальной жидкости у женщин с идиопатическим бесплодием, при этом данные изменения являлись статистически значимыми [45]. G. Polak с соавт. выявили, что уровень антиоксидантов у пациентов с идиопатическим бесплодием был значительно ниже, чем у контрольной группы здоровых, в отличие от концентрации малондиальдегида (маркер ОС), которая была увеличена в разы у тех же пациентов [46]. Данные результаты могут свидетельствовать о том, что ключевым патогенетическим звеном развития бесплодия может являться нарушение баланса между образованием АФК и их нейтрализацией и, как следствие, возникающий отсюда ОС.

Заключение

На основании проведенного анализа данных литературы можно сделать следующие выводы: витамин Е является источником синтеза и кофактором стероидных гормонов в частности и особенно – эстрогенов. Ввиду чрезмерного увлечения безжировой диетой и типом питания, направленным на снижение холестерина и ЛПНП, сформировался кластер витамин-Е-дефицитных пациентов. На уровне рецепторов эндометрия токоферол обладает эстрогеноподобным действием, но при этом снижает уровень патологической пролиферативной активности гормонозависимых тканей и клеток (в том числе молочных желез). Основной эффект его состоит в восстановлении баланса стероидных гормонов в сочетании с мощной антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью и другими эффектами (антивозрастная терапия). Именно эти эффекты используются в терапии в акушерской и гинекологической практике [47].

Возможно рекомендовать дополнительный прием витамина Е женщинам ювенильного, репродуктивного и менопаузального периодов и беременным при дисбалансе эндокринной системы любого генеза, нарушениях цикла, рецепторном дефиците эстрогенов, при подготовке к беременности – в группах риска по невынашиванию или пациентам с гиповитаминозом. Наиболее эффективно применение витамина Е на прегравидарном этапе и до 12 недель беременности вследствие его влияния на инвазию трофобласта и готовность

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

эндометрия. Целесообразно назначение витамина Е при дисфункции яичников во время ювенильного и репродуктивного периодов в качестве нутриентной терапии в составе комплексной (гормональной или негормональной) терапии. В период перименопаузы витамин Е может быть рекомендован как компонент антивозрастной терапии и в высоких дозах – при отказе или/и противопоказаниях к применению менопаузальной гормональной заместительной терапии.

Вне беременности доза не должна превышать 600-800 МЕ в сутки. Во время беременности доза витамина Е является обсуждаемой, однако в целом не должна превышать 400 МЕ. При этом существуют также данные о 100 или 200 МЕ как о максимальной суточной дозе. Отсюда можно сделать вывод, что данные разнятся, и единой точки зрения на этот счет нет, в связи с чем доза свыше 100 МЕ в сутки должна иметь обоснование.

Литература / References:

1. Niki E., Traber M.G. A history of vitamin E. *Ann Nutr Metab*. 2012; 61: 207-12.
2. Traber M.G. Vitamin E inadequacy in humans: causes and consequences American Society for Nutrition. *Adv Nutr*. 2014; 5: 503-14. DOI: 10.3945/an.114.006254.
3. Maras J.E., Bermudez O.I., Qiao N. et al. Intake of alpha-tocopherol is limited among US adults. *J Am Diet Assoc*. 2004; 104: 567-75.
4. Traber M.G. Vitamin E. In: Present knowledge in nutrition [Eds. J. Erdman, I. Macdonald, S. Zeisel]. 10th ed. *Wiley-Blackwell*. 2012: 214-29. DOI: 10.1002/9781119946045.
5. Oski F.A., Barness L.A. Hemolytic anemia in vitamin E deficiency. *Am J Clin Nutr*. 1968; 21: 45-50.
6. Fulgoni V.L., Keast D.R., Bailey R.L., Dwyer J. Foods, fortificants, and supplements: where do Americans get their nutrients? *J Nutr*. 2011; 141: 1847-54.
7. Gao X., Wilde P.E., Lichtenstein A.H. et al. The maximal amount of dietary alpha-tocopherol intake in U.S. adults (NHANES 2001-2002). *J Nutr*. 2006; 136: 1021-6.
8. Alcolea M.P., Colom B., Lladó I. et al. Mitochondrial differentiation and oxidative phosphorylation system capacity in rat embryo during placentation period. *Reproduction*. 2007; 134: 147-54.
9. Jenkins C., Wilson R., Roberts J. et al. Antioxidants: their role in pregnancy and miscarriage. *Antioxid Redox Signal*. 2000; 2: 623-8.
10. Myatt L., Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol*. 2004; 122: 369-82.
11. Biri A., Kavutcu M., Bozkurt N. et al. Investigation of free radical scavenging enzyme activities and lipid peroxidation in human placental tissues with miscarriage. *J Soc Gynecol Investig*. 2006; 13 (5): 384-8.
12. Liu A.X., Jin F., Zhang W.W. et al. Proteomic analysis on the alteration of protein expression in the placental villous tissue of early pregnancy loss. *Biol Reprod*. 2006; 75: 414-20.
13. Phillippe M. Cell-free fetal DNA, telomeres, and the spontaneous onset of parturition. *Reprod Sci*. 2015; 22: 1186-201.
14. Polettini J., Behnia F., Taylor B.D. et al. Telomere fragment induced amnion cell senescence: a contributor to parturition? *PLoS ONE*. 2015a; 10: e0137188.
15. Polettini J., Dutta E.H., Behnia F. et al. Aging of intrauterine tissues in spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes: a systematic review of the literature. *Placenta*. 2015b; 36: 969-73.
16. Menon R. Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology. *Front Immunol*. 2014a; 5: 567.
17. Menon R., Boldogh I., Hawkins H.K. et al. Histological evidence of oxidative stress and premature senescence in preterm premature rupture of the human fetal membranes recapitulated in vitro. *Am J Pathol*. 2014b; 184: 1740-751.
18. Romero R., Kusanovic J.P., Chaiworapongsa T., Hassan S.S. Placental bed disorders in preterm labor, preterm PROM, spontaneous abortion and abruptio placentae. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011; 25: 313-27.
19. Cinkaya A., Keskin H.L., Buyukkagnici U. et al. Maternal plasma total antioxidant status in preterm labor. *J ObstetGynaecol Res*. 2010; 36: 1185-8.
20. Ahamed M., Mehrotra P.K., Kumar P., Siddiqui M.K.J. Placental lead induced oxidative stress and preterm delivery. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2009; 27: 70-4.
21. Mustafa M.D., Pathak R., Ahmed T. et al. Association of glutathione S-transferase M1 and T1 gene polymorphisms and oxidative stress markers in preterm labor. *Clin Biochem*. 2010; 43: 1124-8.
22. Rayman M.P., Wijnen H., Vader H. et al. Maternal selenium status during early gestation and risk for preterm birth. *CMAJ*. 2011; 183: 549-55.
23. Jamilian M., Mazloomi M., Sanami M., Asemi Z. A randomized controlled clinical trial investigating the effects of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on biomarkers of oxidative stress, inflammation and pregnancy outcomes in gestational diabetes. *Can J Diabetes*. 2017; 41: 143-9.
24. Gagné A., Wei S.Q., Fraser W.D., Julien P. Absorption, transport, and bioavailability of vitamin E and its role in pregnant women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009; 31 (3): 210-7.
25. Klemmensen A., Tabor A., Osterdal M. et al. Intake of vitamin C and E in pregnancy and risk of pre-eclampsia: prospective study among 57 346 women. *BJOG*. 2009; 116: 964-74.
26. Zahra H., Nasrin S., Behnaz K. The effects of vitamin E supplementation on endometrial thickness, and gene expression of vascular endothelial growth factor and inflammatory cytokines among women with implantation failure. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 12: 1-8. DOI: 10.1080/14767058.2017.1372413.
27. Vadillo-Ortega F., Perichart-Perera O., Espino S. et al. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on preeclampsia in high risk population: randomized controlled trial. *BMJ*. 2011; 342: d2901. DOI: 10.1136/bmj.d2901.
28. Tamate K., Sengoku K., Ishikawa M. The role of superoxide dismutase in the human ovary and fallopian tube. *J Obstet Gynaecol*. 1995; 21: 401-9.
29. Sugino N., Takiguchi S., Ono M. et al. Nitric oxide concentrations in the follicular fluid and apoptosis of granulosa cells in human follicles. *Hum Reprod*. 1996; 11: 2484-7.
30. Jozwik M., Wolczynski S., Szamatowicz M. Oxidative stress markers in preovulatory follicular fluid in humans. *Mol Hum Reprod*. 1999; 5: 409-13.
31. Sabatini L., Wilson C., Lower A. et al. Superoxide dismutase activity in human follicular fluid after controlled ovarian hyperstimulation in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1999; 72: 1027-34.
32. Shiotani M., Noda Y., Narimoto K. et al. Immunohistochemical localization of superoxide dismutase in the human ovary. *Hum Reprod*. 1991; 6: 1349-53.
33. Suzuki T., Sugino N., Fukaya T. et al. Superoxide dismutase in normal cycling human ovaries: immunohistochemical localization and characterization. *Fertil Steril*. 1999; 72: 720-6.
34. El Mouatassim S., Guerin P., Menezo Y. Expression of genes encoding antioxidant enzymes in human and mouse oocytes during the final stages of maturation. *Mol Hum Reprod*. 1999; 5: 720-5.
35. Paszkowski T., Traub A.I., Robinson S.Y. et al. Selenium dependent glutathione peroxidase activity in human follicular fluid. *Clin Chim Acta*. 1995; 236, 173-80.
36. Ishikawa M. Oxygen radicals-superoxide dismutase system and reproduction medicine. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1993; 45: 842-8.
37. Sugino N., Takiguchi S., Kashida S. et al. Superoxide dismutase expression in the human corpus luteum during the menstrual cycle and in early pregnancy. *Mol Hum Reprod*. 2000; 6: 19-25.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

38. ASRM Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definition of "infertility". *Fertil Steril*. 2004; 82 (Suppl 1): S206.
39. Sharma R.K., Agarwal A. Role of reactive oxygen species in gynecologic diseases. *Reprod Med Bio*. 2004; 3: 177-99.
40. Dennery P.A. Role of redox in fetal development and neonatal diseases. *Antioxid Redox Signal*. 2004; 6: 147-53.
41. De Bruin J.P., Dorland M., Spek E.R. et al. Ultrastructure of the resting ovarian follicle pool in healthy young women. *Biol Reprod*. 2002; 66: 1151-60.
42. Bedaiwy M.A., Falcone T., Sharma R.K. et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod*. 2002; 17: 426-31.
43. Agarwal A., Nallella K.P., Allamaneni S.S. et al. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature. *Hum Reprod*. 2004b; 8: 616-27.
44. Agarwal A., Saleh R.A., Bedaiwy M.A. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril*. 2003; 79: 829-43.
45. Wang Y., Sharma R.K., Falcone T. et al. Importance of reactive oxygen species in the peritoneal fluid of women with endometriosis or idiopathic infertility. *Fertil Steril*. 1997; 68: 826-30.
46. Polak G., Koziol-Montewka M., Gogacz M. et al. Total antioxidant status of peritoneal fluid in infertile women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001; 94: 261-63.
47. Ruder E.H., Hartman T.J., Goldman M.B. Impact of oxidative stress on female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009; 21 (3): 219-22.

Сведения об авторе:
Джобава Элисо Мурмановна – д.м.н., профессор, медицинский директор, клиника «Креде Эксперто». Тел.: +7(925)7110155. E-mail: super.lis9@yandex.ru.

About the author:
Dzhobava Eliso Murmanovna – MD, Professor, Medical Director, «Krede Experto» Clinic. Tel.: +7(925)7110155. E-mail: super.lis9@yandex.ru.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.