

УДК 618.177-06:618.145-006.03-085.275.4
DOI 10.11603/1681-2786.2017.4.8663

С.В. ХМІЛЬ, І.І. КУЛИК, А.С. ХМІЛЬ

АНТИОКСИДАНТНА ТЕРАПІЯ У ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ НА ФОНІ ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль, Україна

Мета: проаналізувати дані огляду літератури щодо впливу оксидативного стресу на якість яйцеклітин у жінок із безпліддям на фоні генітального ендометріозу та основні принципи антиоксидантної терапії.

Матеріали і методи. У дослідженні застосовано бібліосемантичний метод – проаналізовано 37 джерел наукової літератури.

Результати. За матеріалами використаних наукових досліджень встановлено прямий вплив оксидативного стресу на якість яйцеклітин і ембріонів та дію антиоксидантів на різні ланки патогенезу оксидативного стресу. Вплив оксидативного стресу на розвиток симптомів ендометріозу та доцільність використання антиоксидантів як допоміжного напрямку лікування ендометріозу, асоційованого з безпліддям.

Висновки. Оксидативний стрес є однією з причин виникнення ендометріозу, асоційованого з безпліддям. Приймання антиоксидантних препаратів знижує явища оксидативного стресу і покращує якість яйцеклітин та ембріонів, а отже результати лікування безпліддя.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ендометріоз; оксидативний стрес; антиоксиданти; безпліддя; тазовий біль; гормональний дисбаланс.

Ендометріоз – це доброякісне гінекологічне захворювання, що характеризується наявністю тканини ендометрія поза межами ендометріальної порожнини та зазвичай пов'язане з тазовим болем і жіночим безпліддям [7, 12, 37]. Генітальний ендометріоз уражає від 15 до 50 % жінок репродуктивного віку, у 35–50 % з них дане захворювання є основною причиною безпліддя [8, 16].

Мета: проаналізувати дані огляду літератури щодо впливу оксидативного стресу на якість яйцеклітин у жінок із безпліддям на фоні генітального ендометріозу та основні принципи антиоксидантної терапії.

Матеріали і методи. У дослідженні застосовано бібліосемантичний метод – проаналізовано 37 джерел наукової літератури.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед захворювань жіночої статеві сфери генітальний ендометріоз залишається серйозною медико-соціальною проблемою, що привертає увагу вчених і практичних лікарів усього світу. Незважаючи на значні наукові досягнення, етіологія ендометріозу до кінця не вивчена, проте науковці виділяють певні фактори ризику, що впливають як на виникнення, так і на прогресування даного захворювання, зокрема: куріння, вживання алкоголю, низький індекс маси тіла [25]. В останні десятиліття численні клінічні та молекулярно-біологічні дослідження присвячені вивченню різних патогенетичних ланок ендометріозу. Найпоширенішими є: ретроградний менструальний цикл, метаплазія,

гормональний дисбаланс, оксидативний стрес та запальні процеси, розлади імунної системи, порушення регуляції апоптозу, порушення диференціації стовбурових клітин, генетичні фактори [1, 7, 35].

Однією з теорій, що пояснює патофізіологію ендометріозу та безпліддя, є теорія оксидативного стресу та хронічного запального процесу [30]. Запальний процес призводить до змін у складі перитонеальної та фолікулярної рідини. Макрофаги, що містяться в перитонеальній рідині, поряд із клітинами ендометрію гетеротопії активно виробляють фактори росту: судинно-ендотеліальний фактор, епідермальний фактор росту, трансформуючий та інсуліноподібний фактори росту, концентрація яких в перитонеальній рідині корелює зі ступенем тяжкості ендометріозу. Це, в свою чергу, призводить до вироблення надмірної кількості таких різноманітних медіаторів запалення, як простагландини, хемокіни, цитокіни, металпротеїнази [20, 26–28, 32]. Під час прогресування захворювання відбуваються зміни, що призводять до ненормальної імунологічної реакції «антиген-антитіло», що спричиняє збільшення запальних агентів [27, 28]. Запальний процес сприяє адгезії та імплантації ендометріальної тканини шляхом збільшення кількості активних форм кисню, що підсилює оксидативний стрес [3, 5, 14].

У жінок із ендометріозом визначаються вищі показники концентрації маркерів перекисного окиснення ліпідів у крові, що сприяє адгезії клітин та активації макрофагів. Ці, у свою чергу, виділяють активні форми кисню та азотні сполуки, що призводять до оксидативного стресу [3, 16, 36].

© С.В. Хміль, І.І. Кулик, А.С. Хміль, 2017

Зміни якості фолікулярної рідини внаслідок оксидативного стресу супроводжуються патологічним розвитком яйцеклітини: пошкодженнями ДНК, цитоскелета, клітинних мембран; знижує її якість та, відповідно, якість ембріона [6, 29, 34].

Від згубного впливу вільних радикалів організм жінки захищають велика кількість антиоксидантних ферментів, зокрема антиоксиданти тіолового ряду (глутатіон), каталаза (KAT), супероксиддисмутаза (СОД), система трансфери – церулоплазмін [2]. Активність цих ферментів має безпосередній вплив на роботу антиоксидантної системи всього організму [4].

Дисбаланс між оксидантною та антиоксидантною системою організму жінки призводить до пошкодження та дисфункції клітин, зокрема і ооцитів.

Murphy A. et al. у 2008 р. дослідили, що рівень вітаміну Е у перитонеальній рідині у жінок з ендометріозом, асоційованим з безпліддям, нижчий, ніж у жінок із безпліддям ендокринного генезу за рахунок локального зниження рівня антиоксидантів [18]. Відзначено зміни в циклічності експресії ферментів супероксиддисмутази та нітрооксидсинтитази. У здорових жінок рівень даних ферментів низький у першу фазу циклу та поступово збільшується, починаючи з середини секреторної фази циклу. У жінок із ендометріозом рівень цих ферментів сталий [23].

Для забезпечення оптимальної ферментативної активності антиоксидантів необхідні невеликі концентрації мінералів та вітамінів. Їх потрібно приймати щоденно, оскільки вони в основному не накопичуються в організмі [3, 13]. Це зокрема вітаміни групи В (інозитол (В₈), фолієва кислота (В₉), вітаміни D, Е, С, А.

Інозитол – входить до складу цитоплазматичних мембран як фосфоінозитид [22]. Інозитол зв'язує Са₂₊ канали та стимулює внутрішньоклітинне вивільнення Са₂₊. Збільшення внутрішньоклітинного рівня Са₂₊ відіграє важливу роль в дозріванні, заплідненні ооцитів та розвитку ембріона [14, 19, 31]. Дослідження вказують на взаємозв'язок між концентрацією фосфоінозитиду в фолікулярній рідині та якістю яйцеклітин і рівнем естрогенів у протоколах допоміжних репродуктивних технологій [9, 11]. Інозитол також бере участь у ядерному обміні транскриптосоми, що зумовлює його захисну функцію, має інсуліносенсibiliзуючі властивості – бере

участь в окиснювальному метаболізмі глюкози [10, 15, 21].

Фолієва кислота бере участь в процесах метилування, її дефіцит може перешкоджати нормальному метилуванню ДНК, що призводить до надмірної експресії стероїдного фактора 1 (SF1) або естрогенових рецепторів β (ER-β), з наступним збільшенням рівнів естрадіолу та простагландину Е2 (PGE2), що спричиняє запалення та зростання кількості клітин [24].

Вітаміни А, С і Е – це антиоксидантні речовини, що запобігають пероксидному окисненню ліпідів, це явище, яке спричиняє розвиток та прогресування хронічних запальних захворювань [17].

Вітамін D має протизапальну, імуномодельючу та антипроліферативну дії. Під впливом активних форм вітаміну D лімфоцити CD4, CD8, макрофаги та дендритні клітини експресують рецептори та ферменти, які метаболізуються [33]. В ендометрії активна форма вітаміну D знижує синтез ІЛ 6, TNF 20 та простагландинів, пригнічуючи викид СОХ-2. Окрім підвищення інактивації простагландину 15-гідроксипростагландиндегідрогеназою, високі концентрації 1,25(ОН)-D інгібують експресію рецептора простагландину [33, 37].

Моно- або комбінована терапія вітамінами знижує прояви оксидативного стресу та зменшує вироблення вільних радикалів, це, в свою чергу, позитивно впливає на стан здоров'я жінки, оскільки завдяки своїм антиоксидантним властивостям вітаміни пом'якшують симптоми ендометріозу, покращують якість яйцеклітин та ембріонів у програмах допоміжних репродуктивних технологій.

Висновки

На основі ретроспективних досліджень встановлено:

1. Оксидативний стрес та хронічний запальний процес є однією з причин безпліддя при генітальному ендометріозі.

2. Приймання вітамінів знижує прояви оксидативного стресу та покращує якість яйцеклітин та ембріонів у жінок із безпліддям на фоні генітального ендометріозу.

Перспективи подальших досліджень полягають у розвитку нового, допоміжного напрямку терапії ендометріозу, асоційованого з безпліддям перед протоколами допоміжних репродуктивних технологій.

Список літератури

1. Адамян Л. В. Генитальный эндометриоз: клиника, диагностика, лечение : методические рекомендации / Л. В. Адамян, Е. Н. Андреева // Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии. – М., 2007. – 30 с.
2. Роль железосвязывающих белков крови в антиоксидантной защите и их связь с генитальным эндометриозом / Л. В. Адамян, Е. Н. Бургова, В. А. Сереженков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 5. – С. 37–41.
3. Agarwal A. Oxidative stress and its implications in female infertility – a clinician's perspective / A. Agarwal, S. Gupta, R. Sharma // Reproductive BioMedicine, 2005. – P. 641–650.
4. Agarwal A. Studies on women's health / A. Agarwal, N. Aziz, B. Rizk // Human Press, New York. – 2013. – 361 p.
5. Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans / N. Santanam, N. Kavtaradze, A. Murphy [et al.] // Transl. Res. – 2013. – Vol. 161 (3). – P. 189–195.

6. *Bedaiwy M. A.* Peritoneal fluid environment in endometriosis. Clinicopathological implications / M. A. Bedaiwy, T. Falcone // *Minerva Ginecol.* – 2003. – No. 55. – P. 333–345.
7. *Bulun S. E.* Endometriosis / S. E. Bulun // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360 (3). – P. 268–279.
8. *Bulun S. E.* Secondary mullerian system and endometriosis / S. E. Bulun, S. Fujii // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1991. – No. 165. – P. 219–225.
9. *Effects of myo-inositol on the in-vitro maturation and subsequent development of mouse oocytes* / T. T. Y. Chiu, M. S. Rogers, C. Briton-Jones, C. Haines // *Human Reproduction.* – 2003. – Vol. 18, No. 2. – P. 408–416.
10. *Falasca M.* Rethinking phosphatidylinositol 3-monophosphate / M. Falasca, T. Maffucci // *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Cell Research.* – 2009. – Vol. 1793, No. 12. – P. 1795–1803.
11. *Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality* / T. T. Y. Chiu, M. S. Rogers, E. L. K. Law [et al.] // *Human Reproduction.* – 2002. – Vol. 17, No. 6. – P. 1591–1596.
12. *Giudice L. C.* Clinical Practice: Endometriosis / L. C. Giudice // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 2389–2398.
13. *Total antioxidant status and nitric oxide do not increase in peritoneal fluids from women with endometriosis* / H. N. Ho, M. Y. Wu, S. U. Chen [et al.] // *Human Reproduction.* – 1997. – P. 2810–2815.
14. *1, 4, 5- trisphosphate receptor function in human oocytes: calcium responses and oocyte activation-related phenomena induced by photolytic release of InsP3 are blocked by a specific antibody to the type I receptor* / P. T. Goud, A. P. Goud, L. Leybaert [et al.] // *Molecular Human Reproduction.* – 2002. – Vol. 8, No. 10. – P. 912–918.
15. *Lambrinoudaki I. V.* Measurable serum markers of oxidative stress response in women with endometriosis / I. V. Lambrinoudaki, A. Augoulea, G. E. Christodoulakos // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 91. – P. 46–50.
16. *Larner J.* D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance / J. Larner, D. L. Brautigan, M.O. Thorner // *Molecular Medicine.* – 2010. – Vol. 16, No. 11–12. – P. 543–551.
17. *Lasco A.* Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, doubleblind, placebo-controlled study / A. Lasco, A. Catalano, S. Benvenga // *Arch. Intern Med.* – 2012. – No. 172. – P. 366–367.
18. *Lysophosphatidyl choline, a chemotactic factor for monocytes/T-lymphocytes is elevated in endometriosis* / A. A. Murphy, N. Santanam, A. J. Morales, S. Parthasarathy // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2008. – No. 83. – P. 2110–2113.
19. *Mehlmann L. M.* Regulation of intracellular calcium in the mouse egg: calcium release in response to sperm or inositol trisphosphate is enhanced after meiotic maturation / L. M. Mehlmann, D. Kline // *Biology of Reproduction.* – 1994. – Vol. 51, No. 6. – P. 1088–1098.
20. *Mitsube K.* Nitric oxide regulates ovarian blood flow in the rat during the periovulatory period / K. Mitsube, U. Zackrisson, M. Brannstrom // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17. – P. 2509–2516.
21. *Modulation of ATP-dependent chromatin-remodeling complexes by inositol polyphosphates* / X. Shen, H. Xiao, R. Ranallo [et al.] // *Science.* – 2003. – Vol. 299, No. 5603. – P. 112–114.
22. *Ota H.* Immunohistochemical assessment of superoxide dismutase expression in the endometrium in endometriosis and adenomyosis / H. Ota, S. Igarashi, J. Hatazawa // *Fertil Steril.* – 1999. – No. 72. – P. 129–134.
23. *Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome* / J. E. Nestler, D. J. Jakubowicz, P. Reamer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340 (17). – P. 1314–1320.
24. *Pacher P.* Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J. S. Beckman, L. Liaudet // *Physiol. Rev.* – 2007. – Vol. 87, No. 1. – P. 315–424.
25. *Pathogenesis of endometriosis* / A.W. Nap, P. G. Groothuis, A.Y. Demir [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2004. – Vol. 18. – P. 233–244.
26. *PI3K/Akt and ERK1/2 signalling pathways are involved in endometrial cell migration induced by 17beta-estradiol and growth factors* / D. Gentilini, M. Busacca, S. Di Francesco, [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2007. – No. 13. – P. 317–322.
27. *Reiter R. J.* Melatonin as an antioxidant: physiology versus pharmacology / R. J. Reiter, D. X. Tan, M. D. Maldonado // *J. Pineal. Res.* – 2005. – Vol. 39. – P. 215–216.
28. *Savaris A. L.* Nutrient intake, anthropometric data and correlations with the systemic antioxidant capacity of women with pelvic endometriosis / A. L. Savaris, V. F. do Amaral // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2011. – No. 158. – P. 314–318.
29. *Shanti A. N.* Autoantibodies to markers of oxidative stress are elevated in women with endometriosis / A. Shanti, N. Santanam // *Fertil. Steril.* – 1999. – No. 71. – P. 1115–1118.
30. *Singh A. K.* Altered circulating levels of matrix metalloproteinases 2 and 9 and their inhibitors and effect of progesterone supplementation in women with endometriosis undergoing in vitro fertilization / A. K. Singh, R. Chattopadhyay, B. Chakravarty [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 100 (1). – P. 127–134.
31. *TGF-βs induce smad-dependent signaling and apoptosis in human endometrial and endometriotic cells* / E. Mecha, C. O. A. Omwadh, D. Zoltan [et al.] // *Abstracts from 1 st European Congress of Endometriosis, Siena-Italy.* – 2012. – P. 213–214.
32. *Stachecki J. J.* Transient release of calcium from inositol 1,4,5-triphosphate specific store, regulates mouse preimplantation development / J. J. Stachecki, D. R. Armant // *Development.* – 1996. – Vol. 122. – P. 2485–2496.
33. *Trujillo E.* Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics / E. Trujillo, C. Davis, J. Milner // *J. Am. Diet Assoc.* – 2006. – No. 106. – P. 403–413.
34. *Van Langendonck A.* Oxidative stress and peritoneal endometriosis // A. Van Langendonck, F. Casanas-Roux, J. Donnez // *Fertil. Steril.* – 2002. – No. 77. – P. 861–870.
35. *Waller K. G.* The prevalence of endometriosis in women with infertile partners / K. G. Waller, P. Lindsay, R. W. Curtis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1993. – Vol. 48. – P. 135–139.

36. Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet / J. Mier-Cabrera, T. Aburto-Soto, S. Burrola-Méndez [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2009. – No. 7. – P. 54.
37. Yang W. C. Serum and endometrial markers / W. C. Yang, H. W. Chen, H. K. Au // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 18. – P. 306–318.

References

1. Adamyan, L.V. & Andreyeva, Ye.N. (2007). *Genitalnyy endometrioz: klinika, diagnostika, lecheniye: Metod. Rekomendatsii* [Genital endometriosis: clinic, diagnosis, treatment: Method. recommendations]. Moscow: Nauch. tsentr akusherstva, ginekologii i perinatologii [in Russian].
2. Adamyan, L.V., Burgova, Ye.N., Serezhnikov, V.A., Sonova, M.M., Osipova, A.A. & Arslanyan, K.N. (2009). Rol zhelezosvyazyvayushchikh belkov krovi v antioksidantnoy zashchite i ikh svyaz s genitalnym endometriozom [The role of iron-binding proteins of blood in antioxidant defense and their relationship with genital endometriosis]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 5, 37-41 [in Russian].
3. Agarwal, A., Gupta, S. & Sharma, R. (2005). *Oxidative stress and its implications in female infertility – a clinician's perspective*. Reproductive BioMedicine, 641-650.
4. Agarwal, A., Aziz, N. & Rizk B. (2013). *Studies on Women's Health*. Human Press, New York.
5. Santanam, N., Kavtaradze, N., Murphy, A., Dominguez, C., & Parthasarathy S. (2013). Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans. *Transl. Res.*, 161 (3), 189-195.
6. Bedaiwy, M.A. & Falcone, T. (2003). Peritoneal fluid environment in endometriosis. Clinicopathological implications. *Minerva Ginecol.*, 55, 333-345.
7. Bulun, S. E. (2009). Endometriosis. *N. Engl. J. Med.*, 360 (3), 268-279.
8. Bulun, S. E. & Fujii, S. (1991). Secondary mullerian system and endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 165, 219-225.
9. Chiu, T.T.Y., Rogers, M.S., Briton-Jones, C. & Haines, C. (2003). Effects of myo-inositol on the *in-vitro* maturation and subsequent development of mouse oocytes. *Human Reproduction*, 18, 2, 408-416.
10. Falasca M. & Maffucci, T. (2009). Rethinking phosphatidylinositol 3-monophosphate. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research*, 1793, 12, 1795-1803.
11. Chiu, T.T.Y., Rogers, M.S., Law, E.L.K., Briton-Jones, C.M., Cheung, L.P. & Haines, C.J. (2002). Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality," *Human Reproduction*, 17, 6, 1591-1596.
12. Giudice, L.C. (2010). Clinical Practice: Endometriosis. *N. Engl. J. Med.*, 362, 2389-2398.
13. Ho, H.N., Wu, M.Y., & Chen, S.U. (1997). Total antioxidant status and nitric oxide do not increase in peritoneal fluids from women with endometriosis. *Human Reproduction*, 2810-2815.
14. Goud, P.T., Goud, A.P. & Leybaert, L. (2002). Inositol 1, 4, 5- trisphosphate receptor function in human oocytes: calcium responses and oocyte activation-related phenomena induced by photolytic release of InsP3 are blocked by a specific antibody to the type I receptor. *Molecular Human Reproduction*, 8, 10, 912-918.
15. Lambrinoudaki, I.V., Augoulea, A. & Christodoulakos, G.E. (2009). Measurable serum markers of oxidative stress response in women with endometriosis. *Fertil. Steril*, 91, 46-50.
16. Larner, J., Brautigan, D.L. & Thorner, M.O. (2010). D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Molecular Medicine*, 16, 11-12, 543-551.
17. Lasco, A., Catalano, A. & Benvenga, S. (2012). Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Arch. Intern. Med.*, 172, 366-367.
18. Murphy, A.A., Santanam, N., Morales, A.J., & Parthasarathy, S. (2008). Lysophosphatidyl choline, a chemotactic factor for monocytes/T-lymphocytes is elevated in endometriosis. *J Clin. Endocrinol. Metabol.*, 83, 2110-2113.
19. Mehlmann, L.M. & Kline, D. (1994). Regulation of intracellular calcium in the mouse egg: calcium release in response to sperm or inositol trisphosphate is enhanced after meiotic maturation. *Biology of Reproduction*, 51, 6, 1088-1098.
20. Mitsube, K., Zackrisson, U. & Brannstrom, M. (2002). Nitric oxide regulates ovarian blood flow in the rat during the periovulatory period. *Hum. Reprod.*, 17, 2509-2516.
21. Shen, X., Xiao, H., Ranallo, R., Wu, W.-H. & Wu, C. (2003). Modulation of ATP-dependent chromatin-remodeling complexes by inositol polyphosphates. *Science*, 299, 5603, 112-114.
22. Ota, H., Igarashi, S., Hatazawa, J. & Tanaka, T. (1999). Immunohistochemical assessment of superoxide dismutase expression in the endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil. Steril*, 72, 129-134.
23. Nestler, J.E., Jakubowicz, D.J., Reamer, P., Gunn, R.D. & Allan, G. (1999). Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 340 (17), 1314-1320.
24. Pacher, P., Beckman, J. S. & Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev.*, 87, 1, 315-424.
25. Nap, A.W., Groothuis, P.G., Demir, A.Y., Evers, J.L. & Dunselman, G.A. (2004). Pathogenesis of endometriosis. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 18, 233-244.
26. Gentilini, D., Busacca, M., Di Francesco, S., Vignali, M., Viganò, P., & Di Blasio A.M. (2007). PI3K/Akt and ERK1/2 signalling pathways are involved in endometrial cell migration induced by 17beta-estradiol and growth factors. *Mol. Hum. Reprod.*, 13, 317-322.
27. Reiter, R.J., Tan, D.X. & Maldonado M.D. (2005). Melatonin as an antioxidant: physiology versus pharmacology. *J. Pineal Res.*, 39, 215-216.
28. Savaris, A.L. & do Amaral V.F. (2011). Nutrient intake, anthropometric data and correlations with the systemic antioxidant capacity of women with pelvic endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 158, 314-318.

29. Shanti, A. & Santanam, N. (1999). Autoantibodies to markers of oxidative stress are elevated in women with endometriosis. *Fertil. Steril.*, 71, 1115-1118.
30. Singh, A.K., Chattopadhyay, R., Chakravarty, B. & Chaudhury, K. (2013). Altered circulating levels of matrix metalloproteinases 2 and 9 and their inhibitors and effect of progesterone supplementation in women with endometriosis undergoing in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 100 (1), 127-134. e121.
31. Mecha, E., Omwadhoo, C.O.A., Zoltan, D., Tinneberg, H.R. & Konrad L. (2012). *TGF-βs induce smad-dependent signaling and apoptosis in human endometrial and endometriotic cells. Abstracts from 1 st European Congress of Endometriosis.* Siena-Italy.
32. Stachecki, J.J. & Armant, D.R. (1996). Transient release of calcium from inositol 1, 4, 5-triphosphate specific store, regulates mouse preimplantation development. *Development*, 122, 2485-2496.
33. Trujillo, E, Davis, C. & Milner, J. (2006). Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics. *J. Am. Diet Assoc.*, 106, 403-413.
34. Van Langendonck, A., Casanas-Roux, F. & Donnez, J. (2002). Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil. Steril.*, 77, 861-870.
35. Waller, K.G., Lindsay, P. & Curtis, R.W. (1993). The prevalence of endometriosis in women with infertile partners. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 48, 135-139.
36. Mier-Cabrera, J., Aburto-Soto, T., Burrola-Méndez, S., Jiménez-Zamudio, L., Tolentino, M.C. & Casanueva, E. (2009). Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 7, 54.
37. Yang, W.C., Chen, H.W. & Au, H.K. (2004). Serum and endometrial markers. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.*, 18, 306-318.

АНТИОКСИДАНТНА ТЕРАПІЯ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ НА ФОНЕ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

С.В. Хміль, І.І. Кулык, А.С. Хміль

ГВУЗ «Тернопольський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МЗ України», г. Тернополь, Україна

Цель: проаналізувати дані огляду літератури про вплив оксидативного стресу на якість яйцекліток у жінок з безпліддям на фоні генітального ендометріозу та основні принципи антиоксидантної терапії.

Матеріали і методи. В дослідженні застосовано бібліосемантичний метод – проаналізовано 37 джерел наукової літератури.

Результати. За матеріалами використаних наукових досліджень встановлено пряме вплив оксидативного стресу на якість яйцекліток та ембріонів та дію антиоксидантів на різні ланки патогенезу оксидативного стресу. Вплив оксидативного стресу на розвиток симптомів ендометріозу та цілесобразність застосування антиоксидантів як допоміжного напрямку лікування ендометріозу, асоційованого з безпліддям.

Висновки. Оксидативний стрес є однією з причин виникнення ендометріозу, асоційованого з безпліддям. Прийом антиоксидантних препаратів знижує явища оксидативного стресу та покращує якість яйцекліток та ембріонів, а відповідно результати лікування безпліддя.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ендометріоз; оксидативний стрес; антиоксиданти; безпліддя; тазова біль; гормональний дисбаланс.

ANTIOXIDANT THERAPY IN WOMEN WITH INFERTILITY OF GENITAL ENDOMETRIOSIS

S.V. Khmil, I.I. Kulyk, A.S. Khmil

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

Purpose: to analyze the literature review data on the effect of oxidative stress on the quality of eggs in infertile women against the background of genital endometriosis and the main principles of antioxidant therapy.

Materials and Methods. The bibliosemantic method was used in the study – 37 sources of scientific literature were analyzed.

Results. Based on the materials used, scientific research has established the direct effect of oxidative stress on the quality of eggs and embryos and the effect of antioxidants on different parts of the pathogenesis of oxidative stress. The effect of oxidative stress on the development of symptoms of endometriosis and the feasibility of the use of antioxidants as an auxiliary direction for the treatment of endometriosis associated infertility.

Conclusions. Oxidative stress is one of the causes of endometriosis associated with infertility. Receiving antioxidant drugs reduces oxidative stress and improves the quality of eggs and embryos, and therefore the results of treatment of infertility.

KEY WORDS: endometriosis oxidative stress; antioxidants; infertility; pelvic pain; hormonal imbalance.

Рукопис надійшов до редакції 24.10.2017 р.

Відомості про авторів:

Хміль Стефан Володимирович – професор кафедри акушерства та гінекології № 1 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», заслужений діяч науки і техніки України, професор, доктор медичних наук.

Кулик Ірина Ігорівна – лікар акушер-гінеколог медичного центру «Клініка професора С. Хміля»; тел.: +38(067) 757-47-57.

Хміль Анна Стефанівна – лікар-інтерн, акушер-гінеколог ТОКПЦ «Мати і дитина»; тел.: +38(067) 719-09-84.