

Комбинацията от микронутриентите е в основата на диетотерапията при жени, които желаят да имат деца. В МЦ КИРМ – гр. Плевен, за период от две години бяха проследени 120 жени с доказан инфертилитет (група 1). Всички бяха подложени на ин витро процедури. Назначен е ежедневен прием на комбинация от микронутриенти за период от три месеца преди и по време на ин витро процедурата. В контролната група (група 2) бяха включени други 120 жени с инфертилитет, приемали 1 таблетка от 400 mcg фолиева киселина/24 ч. за същия период.

Целта ни е да разгледаме ефекта на микронутриентите при жени, преминали инвитро процедура. В група 1 при 70% от жените броят на аспирираните качествени яйцеклетки е по-голям от 8. При 56.6% от пациентите оплодените яйцеклетки са повече от 6. Качествени ембриони са установени при 48.3% от жените в група 1. При 45% жени са доказани имплантации две седмици след ембриотрансфера. Наблюдавани са 35.8% клинични бременности.

В контролната група резултатите са: при 30% от жените броят на аспирираните качествени яйцеклетки е по-голям от 8. При 43.3% от пациентите оплодените яйцеклетки са повече от 6. Качествени ембриони са установени при 40% от жените. При 36.7% жени са установени имплантации на втората седмица след ембриотрансфера. Наблюдавани са 23.3% клинични бременности.

Изводи: При пациентите, приемали ежедневно комбинацията от микронутриенти за период от три месеца, преди и по време на ин витро процедурата, установихме статистически по-голям брой качествени яйцеклетки, увеличена честота на оплождане, значително подобро качество на ембрионите, по-голяма честота на имплантации и повишен процент на клинични бременности.

ПРОУЧВАНЕ НА ЕФЕКТИВНОСТТА НА МИКРОНУТРИЕНТИ ПРИ ЖЕНИ С РЕПРОДУКТИВНИ ПРОБЛЕМИ



Въведение

Балансирането на женските полови хормони е изключително сложен процес, който може да бъде повлиян от множество фактори. Неблагоприятно влияние могат да окажат външни фактори като стрес, шум, стимуланти (никотин, алкохол и др.) замърсена околна среда.

Прави впечатление, че в съвременното

инфертилитетът засяга все повече и все по-млади жени. Наблюдава се все по-често тенденция на значително намаление на фертилитета след 30-годишна възраст. Освен това броят спонтанните аборти нараства статистически значимо с напредването на възрастта. При жени над 45 год. честотата им е до 90%.

Дисбалансът на половите хормони естрогени, андрогени, лутеинизира-

щият хормон (LH) и фоликулостимулиращият хормон (FSH) са основните причини за патологични процеси. Лутеинизиращият хормон (LH) и фоликулостимулиращият хормон (FSH) регулират функционалните процеси в яйчниците.

Дисхармонията в цикличната функция на яйчниците, хипофизата, малкия мозък, надбъбречните жлези, която се засилва с годините, може

д-р Добринка
Гинчева, ум

МЦ КИРМ „Св. Елиса-
вета“, гр. Плевен

Ключови думи:
микронутриенти,
инфертилитет,
репродуктивни
проблеми

да отключи метаболитни нарушения, които могат допълнително да доведат до инфертилитет.

Основните етапи на зачеването са узряването на яйцеклетката, нейното качество, оплождането на яйцеклетката, успешната имплантация и развитието на ембриона. При поява на нарушение в един от тези етапи се наблюдава първичен или вторичен стерилитет.

Освен общо подобряване на начина на живот чрез намаляване на телесното тегло и здравословни хранителни навици, като намаляване на въглехидратите и увеличаване на фибрите, както и възстановяване на чревната флора, трябва да се приложи специално адаптирана таргетна диетотерапия. Целта е осигуряване на специфична формула от нутриенти и създаване на оптимални предпоставки за бременност.

Женското тяло се нуждае от различни есенциални микронутриенти, като селен и коензим Q10, които регулират оксидативния стрес и оптималното доставяне на енергия до яйцеклетките. Оптимално имплантиране: при нарушен хормонален баланс в комбинация с намалено усвояване на определени есенциални микронутриенти (например витамин Е или някои вторични растителни субстанции), което често води до абнормно развитие на ендометриума и трудно имплантиране. Иммунната система на майката също е леко отслабена в този момент, за да не бъде разпозната дялящата се яйцеклетка като чуждо тяло и да бъде унищожена. В този ранен етап на бременността, ембрионът е силно податлив на увреда на генетичния материал. Регулярният таргетен прием на нутриентите, допринася за оптималното имплан-

таблица 1

СЪСТАВ, ДНЕВНА ДОЗА И ДЕЙСТВИЕ НА МИКРОНУТРИЕНТИТЕ		
Микронутриенти	Дневна доза	Действие
Омега-3 мастни киселини	500 mg	Подготовка за бременност
Фолиева киселина	800 mcg	
Селен	70 mcg	Редовен менструален цикъл и овулация
Коензим Q10	30 mg	
Витамин Е	30 mg	Имплантиране на яйцеклетката

тиране на оплодената яйцеклетка. Те трябва да са внимателно подбрани, за да се създадат оптималните предпоставки за успешно зачеване и нормално развитие на бременността. Специфичната нужда от всеки от тези микронутриенти е научно доказана и множество проучвания демонстрират положителното им влияние върху бременността.

Необходимата комбинация от микронутриенти, оптималните им дози и тяхното действие са представени в Таблица 1.

Нарушеният фертилитет при жени често е причинен от повишени нива на хомоцистеина. Хомоцистеинът се получава при разграждането на белтъци и се натрупва, ако няма достатъчно фолиева киселина. Силно повишените нива на хомоцистеина могат да имат негативен ефект върху фоликула и зреенето на яйцеклетката, подготовката на ендометриума и последващото имплантиране на яйцеклетката. Намаляване на нивата на хомоцистеина чрез допълнителен прием на фолиева киселина е от основно значение особено при жени, при които се наблюдава нарушена овулация, инсуфициенция на ендометриума,

нарушена нидация (закрепване на яйцеклетката в ендометриума), нарушено развитие на ембриона и повишен риск от спонтанен аборт. Фолиевата киселина участва във всички процеси на клетъчна регенерация и клетъчно делене, което я прави важна предпоставка за правилното развитие на яйцеклетката и ембриона. Недостигът на фолиева киселина, особено в първите дни и седмици след зачеване, повишава риска от малформации при детето.

Витамин Е

Свободните радикали (реактивни кислородни форми, ROS) са молекули с един или повече несдвоени електрони и са силно реактивни. Ако количеството ROS превишава физиологичното ниво, настъпва оксидативен стрес, който може да има негативен ефект върху гранулозните клетки, важни за контролиране на хормон-зависимите процеси и качеството на яйцеклетката. Намаляването на оксидативния стрес с антиоксиданти като витамин Е, може да хармонизира нивата на половите хормони и да подобри морфологията и жизнеността на яйцеклетките.



Благодарение на антиоксидантните си и антикоагулантни ефекти, вит. Е допринася за формирането на ендометриума и за подобряването на имплантацията на оплодената яйцеклетка. Антикоагулантният ефект на вит. Е може да подобри кръвоснабдяването на фоликулите, растежа на гранулозните клетки и синтеза на естроген, който от своя страна подобрява морфологията и функционалността на ендометриума.

Селен

Селенът е част от много ензими (селенопротеини), участва в енергийния метаболизъм на яйцеклетката чрез различни метаболитни и оксидативни процеси и е от основно

значение за зреенето на яйцеклетката. Недостигът на селен в ранните етапи на бременност се свързва със спонтанен аборт, прееклампсия, преждевременно раждане, риск от ниско телесно тегло на новороденото и мускулна слабост в детска възраст. Недостигът на селен може да доведе до нарушаване равновесието на половите хормони. Проучванията показват, че приемът на селен може да помогне за намаляване нивата на триглицеридите и инсулиновата резистентност.

Омега-3 мастни киселини

Приемът на дълговерижни Омега-3

мастни киселини (EPA и DHA) преди зачеването се свързва с понижен риск от ендометриоза. Тя би могла да попречи на нидацията и често е една от причините за инфертилитет. Балансиращият ефект на EPA и DHA може да нормализира прекомерните нива на естрадиола, които биха понижали възможността на матката да приеме оплодената яйцеклетка. По-високата концентрация на Омега-3 мастни киселини може да има антиандрогенен ефект и да допринесе за здравословен липиден профил. Едни добри нива на Омега-6 и Омега-3 мастни киселини при жените, които опитват ин витро оплождане (IVF), могат да допринесат за подобрена нидация и по-висока честота на бременности.

Коензим Q10

Коензим Q10 е важен за адекватно осигуряване на енергия в митохондриите на майката, чиято ДНК се наследява от детето. Тялото генетично наследява способността да синтезира коензим Q10, но тази способност намалява с възрастта. Допълнителният прием има още по-важна роля, защото ако тялото не синтезира достатъчно количество коензим Q10, може да се увреди дейността на митохондриите, което може да доведе до недостатъчна енергия и функционална недостатъчност в овоцитите, като това също може да причини инфертилитет – особено при по-възрастни жени. Чрез допълнителен прием на коензим Q10 при жени с PCOS може да се засили функцията на митохондриите, стимулира формирането на фоликулите, да се регулира менструалният цикъл и да се намали преждевременното стареене на яйцеклетките.

таблица 2

ЕФЕКТИВНОСТТА НА МИКРОНУТРИЕНТИ ПРИ ЖЕНИ С РЕПРОДУКТИВНИ ПРОБЛЕМИ		
Изследвани фактори	Група 1	Група 2
Брой качествени яйцеклетки (>8)	84 (70%)	36 (30%)
Брой оплодени яйцеклетки (>6)	68 (56.6%)	52 (43.3%)
Брой качествени ембриони	58 (48.3%)	48 (40%)
Честота на имплантации	54 (45%)	44 (36.7%)
Процент на клинични бременности	43 (35.8%)	28 (23.3%)

Материал и методи

В Медицински център Клиничен Институт за Репродуктивна Медицина гр. Плевен за период от две години (от месец април 2018 г. до месец април 2020 г.) бяха проследени 120 жени (група 1). Всички те бяха с доказан инфертилитет и бяха подложени на инвитро процедури (IVF-опложгане и ICSI). Основните индикации бяха тубарен фактор, PCOS, мъжки фактор, хистологично доказана ендометриоза и неизяснен стерилитет. На тази група пациенти беше назначен ежедневен прием на горепосочената комбинация от микронутриенти за период от три месеца преди и по време на инвитро процедурата. В контролната група (група 2) бяха включени сруци 120 жени с инфертилитет, които са приемали единствено 1 таблетка от 400 мгсд фолиева киселина/24 ч. за период от три месеца преди и по време на инвитро процедурата. Средната възраст на пациентите, включени в група 1, беше 37.5 (34.7-41.2) години, а на пациентите в контролната група – 36.4 (31.6-39.2) години.

Целта на проучването ни е да се разгледа ефектът на микронутриентите при жени, преминали инвитро процедура

Резултати

Отчитани бяха следните фактори: брой качествени яйцеклетки, честота на опложгане, брой качествени ембриони, честота на имплантации, процент на клинични бременности.

В група 1 установихме следните резултати: При 84 от жените (70%) броят на аспирираните качествени яйцеклетки е по-голям от 8. При 68 от участниците в група 1 (56.6%) оплодените яйцеклетки са повече от 6. Качествени ембриони са установени при 58 (48.3%) от жените в група 1. При 54 жени (45%) са доказани имплантации две седмици след ембриотрансфера. Наблюдавани са 43 (35.8%) клинични бременности.

Отчетените резултати в контролната група са: При 36 от жените (30%) броят на аспирираните качествени яйцеклетки е по-голям от 8. При 52 от участниците в група 2

(43.3%) оплодените яйцеклетки са повече от 6. Качествени ембриони са установени при 48 от пациентите в контролната група (40%). При 44 жени (36.7%) са установени имплантации на втората седмица след ембриотрансфера. Наблюдавани са 28 (23.3%) клинични бременности.

Дискусия

В световен мащаб редица автори доказват важната роля на микронутриентите преди концепцията и по време на бременността. В своето проучване *Taivonen* и *сътрудниците му* описват използването на фолиева киселина в предконцепционния период при жени от 34 страни и установяват, че нейното използване е най-често в развитите страни и зависи от интелектуалното ниво на жените^[1]. Редица проучванията показват че, при жените с нарушен хормонален баланс, в комбинация с нарушения в метаболизма на енергия, мазнини и въглехидрати, могат да доведат до намалено усвояване на микронутриентите от храната. Поради това има повишена нужда от специфични микронутриенти, важни за здравословно зачеване и оптимално протичане на бременността. Екипът на *Ashok Agarwal* доказва, че антиоксидантите като вит. Е имат благоприятен ефект върху женския фертилитет, дори и при бременни с преeklampсия^[2]. *Alicja Hubalewska-Dydejczyk* и *съавтори* публикуват през 2019 г. научен труд, който описва положителното влияние на селена върху развитието на бременността и фетуса^[3]. Екипът на *Jamie Stanhiser* изследва серумните нива на Омега-3 мастни киселини и концепцията. Авторите доказват, че Омега-3 мастните киселини бла-

гоприятстват зачеването при жени над 30-годишна възраст^[4]. През 2015 г. екипът на *Assaf Ben-Meir* изследва влиянието на коензим Q10 върху митохондриалната функция на овоцитите. Авторите доказват, че коензим Q10 има благоприятно влияние върху възрастово асоциираните дефекти на овоцитите и фертилитета^[5]. През 2018 г. *Yangying Xu* и съавт. съобщават, че подготовката на ин витро фертилизацията (IVF-ICSI) с коензим Q10 подобрява яйчниковия отговор при контролирана овариална хиперстимулация и качеството на ембрионите при млади жени с лоша прогноза^[6]. Оптималното осигуряване на всичко, от което се нуждае тялото е грижа и за здравето на детето. По този начин предоставянето на подходящите нутриенти ще осигури най-добрите условия, в които бременността да се развие правилно от самото начало.

Изводи

На база на получените резултати може да се направят следните изводи:

При пациентите, приемали ежедневно комбинацията от микронутриенти за период от три месеца, преди и по време на ин витро процедурата, установихме по-голям брой качествени яйцеклетки ($p=0.01$), увеличена честота на оплождане ($p=0.01$), значително подобро качество на ембрионите, по-голяма честота на имплантации ($p=0.045$) и повишен процент на клинични бременности ($p=0.04$).

Установихме, че комбинацията от микронутриенти имат следните действия:

- Балансират половите хормони,

благодарение на антиандрогенния ефект на глицирзин, витамин Е и Омега-3 мастните киселини, които хармонизират менструалния цикъл.

- Оптимизират снабдяването на овоцита с енергия, понижават нивата на хомоцистеин и възстановяват оксидативния баланс. Селенът и коензим Q10 са от основно значение за узряването на овоцита. Фолиевата киселина понижават значително нивата на хомоцистеина и допринасят за узряването на фоликула и овоцита. Антиоксидантният ефект на витамин Е предпазва гранулозните клетки.
- Подобряват зрението на овоцита и нормализират нивата на тестостерона посредством Омега-3 мастните киселини и глицирзина. Катехините от екстракта от зелен чай подпомагат правилното функциониране на фоликулите.
- Увеличават рецептивността на ендометриума и намаляват риска от развитието на ендометриоза. Витамин Е увеличава дебелината на ендометриума. Омега-3 мастните киселини и намаляват вероятността от развитието на ендометриоза, а катехините от екстракта от зелен чай подобряват кръвоснабдяването на яйчниците.
- Балансират хормоните посредством витамин Е, селена, глицирзина, Омега-3 мастните киселини и катехините от екстракта от зелен чай.
- Регулират инсулиновия метаболитизъм с помощта на селен, фолиева киселина и катехините от екстракта от зелен чай.
- Нормализира профила на хормони-

те и функционирането на щитовидната жлеза чрез селен.

- Контролира липидния метаболитизъм посредством Омега-3 мастни киселини, селен, витамин Е, катехините от екстракта от зелен чай.
- Доставя специфични микронутриенти на майчиния организъм от момента на планиране на бременността. Фолиевата киселина и Омега-3 мастните киселини допринасят за нормалното развитие на плода, намаляват риска от дефекти на невралната тръба и вродени сърдечни аномалии.
- Селенът намалява честотата на преждевременните раждания и преекламписията. ■

Книгопис:

1. K I Toivonen, E Lacroix, M Flynn et al. Folic acid supplementation during the preconception period: A systematic review and meta-analysis, 2018 Sep;114:1-17. Epub 2018, May 23.
2. Ashok Agarwal, Sajal Gupta, Rakesh K Sharma, Role of oxidative stress in female reproduction, *Reprod Biol Endocrinol*. 2005 Jul 14;3:28. doi: 10.1186/1477-7827-3-28.
3. Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Leonidas Duntas, Aleksandra Gilis-Januszewska, Pregnancy, thyroid, and the potential use of selenium. *Hormones (Athens)* 2020 Mar;19(1):47-53. doi: 10.1007/s42000-019-00144-2. Epub 2019 Nov 13.
4. Jamie Stanhiser, Anne Marie Z Jukic, Anne Z Steiner, Serum omega-3 and omega-6 fatty acid concentrations and natural fertility, *Hum Reprod*. 2020 Apr 28;35(4):950-957. doi: 10.1093/humrep/dez305.
5. Assaf Ben-Meir, Eliezer Burstein, Aluet Borrego-Alvarez, et al., Coenzyme Q10 restores oocyte mitochondrial function and fertility during reproductive aging, *Aging Cell*. 2015 Oct;14(5):887-95. doi: 10.1111/accel.12368. Epub 2015 Jun 26.
6. Yangying Xu, Victoria Nisenblat, Cuiling Lu, Rong Li et al. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 Mar 27;16(1):29. doi: 10.1186/s12958-018-0343-0.