

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

4 (25)
2015

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
научно-практический журнал



■ **Ф.С. Джаманкулов**

Социальные факторы матери, как предикторы рождения новорожденных с врожденными пороками сердца

■ **М.С. Ефимова**

Поиск оптимальной тактики при получении более 15 ооцитов при трансвагинальной пункции фолликулов: когда проводить перенос эмбрионов – в свежем или крио цикле?

■ **А.Б. Бугаев**

Синдром венозного полнокровия как проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани

■ **А.А. Юнусов, Б.М. Карыпбаева, Л.А. Бадельбаева, М.С. Шишиморова**

Оценка микроядерного теста в клетках при патологии щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста

■ **Н.М. Мамедалиева, В.Д. Ким, С.А. Кейдарова**

Особенности перинатальных исходов преждевременных родов с экстремально низкой массой тела новорожденных

■ **А.Ч. Усупбаев Р.Е. Кузубаев**

Уретропластика при гипоспадии и гермафродитизме





РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Научно-практический журнал
Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины



Главный редактор	член-корр. НАН РК, проф. В.Н. Локшин
Заместители главного редактора	проф. Т.К. Кудайбергенов, проф. А.И. Избасаров
Редколлегия	А.А. Ахметова, С.Б. Байкошкарлова, А.А. Байназарова, Ж.Е. Баттакова, Х.М. Бикташева, Р.К. Валиев, Т.А. Ващенко, Т.М. Джусубалиева, Е.Т. Длимбетов, А.М. Доцанова, Л.С. Каюпова, Ш.К. Карибаева, Д.Р. Кайдарова, И.П. Коркан, Н.М. Мамедалиева, Г.К. Омарова, В.Е. Полумисков, Г.С. Святова, Т.М. Укыбасова, Т.Е. Хусаинов, В.В. Чистяков, М.С. Шишиморова.
Ответственный секретарь	Л.А. Бадельбаева
Редакционный совет	М.К. Алчинбаев (Казахстан), М.Б. Аншина (Россия), В.М. Здановский (Россия), Н.А. Каюпова (Казахстан), Е.А. Калинина (Россия), М.В. Киселева (Россия), Н.Н. Мезинова (Казахстан), В.С. Корсак (Россия), М. Dimfeld (Израиль), Р.С. Куздембаева (Казахстан), А.А. Попов (Россия), А.М. Юзько (Украина), Т.А. Назаренко (Россия), В.Д. Зукин (Украина), Ф.В. Дахно (Украина), Л.А. Левков (Финляндия), И.Г. Портнов (Россия), И.О. Маринкин (Россия), В.Е. Радзинский (Россия), Т.Ф. Татарчук (Украина), R. Frydman (Франция), А.Е. Schindler (Германия), Б.В. Шалекенов (Казахстан), А.И. Никитин (Россия), Г.У. Асымбекова (Кыргызстан), Е.Б. Рудакова (Россия), М.А. Шахова (Россия).
Адрес редакции	Республика Казахстан, 050012, г. Алматы, ул. Толе би, 99 тел.: +7 (727) 234 34 34, 234 37 37, факс: +7 (727) 292 77 84 e-mail: karm2008@mail.ru Электронная версия журнала на сайте www.repromed.kz
Собственник	Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины
Издатель	Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Шагабутдинова 169, 2-этаж, лит. "А" e-mail: info@medmedia.kz skype: Medmedia.kz



Издается с 2009 г.

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации и культуры РК

Свидетельство о регистрации № 10329-Ж от 24.08.2009 г.

Периодичность 4 раза в год

Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии ТОО "DeLuxe Printery"

Казахстан, г. Алматы, ул. Бегалина, 38

Редакция не всегда разделяет мнение авторов публикаций. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели. Рекламодатели предупреждены об ответственности за рекламу незарегистрированных, неразрешенных к применению МЗ РК лекарственных средств и предметов медицинского назначения. При перепечатке материалов ссылка на журнал «Репродуктивная медицина» обязательна.

Содержание

От главного редактора

Общественное здравоохранение

Социальные факторы матери, как предикторы рождения новорожденных с врожденными пороками сердца

Ф.С. Джаманкулов

Проблемы репродукции

Поиск оптимальной тактики при получении более 15 ооцитов при трансвагинальной пункции фолликулов: когда проводить перенос эмбрионов – в свежем или крио цикле?

М.С. Ефимова

Женское здоровье

Опыт применения молочной кислоты при бактериальном вагинозе

Д.Д. Мирзахметова, Э.М. Шакаралиева,
Г.Т. Биржанова

Синдром венозного полнокровия как проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани

А.Б. Бугаев

Оценка микроядерного теста в клетках при патологии щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста

А.А. Юнусов, Б.М. Карыпчаева, Л.А. Бадельбаева,
М.С. Шишиморова

Оперативная гинекология

Оценка эффективности лапароскопической модифицированной промونتотомии в лечении генитального пролапса

Д.В. Джакупов, А.Р. Онлас, Р.Р. Избакиева

Перинатология

Особенности перинатальных исходов преждевременных родов с экстремально низкой массой тела новорожденных

Н.М. Мамедалиева, В.Д. Ким, С.А. Кейдарова

Андрология

Современные принципы подготовки мужчины к зачатию

Е.А. Ефремов, Е.В. Касатонова, Я.И. Мельник,
А.А. Никушина, В.В. Симаков, С.Д. Дорофеев

Уретропластика при гипоспадии и гермафродитизме

А.Ч. Усупбаев, Р.Е. Кузубаев

Генетика

Синдром х-фрагильной хромосомы как основная причина. Преждевременного истощения яичников и безэффективности эко

Г.С. Святова, Г.М. Березина, А.Т. Садырбекова

История ЭКО

Правила оформления статей

Content

3 From the chief of editor

Public health

Social factors as predictors of birth mothers of newborns with congenital heart disease

4 F.S. Jamankulov

Problems of reproduction

The search for optimal tactics in more 15 oocytes transvaginal oocyte retrieval: when to do the embryo transfer - fresh or cryo cycle?

8 M.S. Efimova

Women's Health

Experience in application of lactic acid in treating bacterial vaginosis A. A.

D.D. Mirzakhmetova, E.M. Shakaraliyeva,

12 G.T. Birzhanova

Pelvic congestive syndrome as a mark of connective tissue undifferentiated dysplasia

16 A.B. Bugaev

Evaluation of micronucleus test in cells with thyroid Gland pathology of reproduction age women

A.A. Yunusov, B.M. Karyпчаева, L.A. Badelbaeva,

21 M.S. Shishimorova

Operative gynecology

Evaluation of laparoscopic modified promontofixation Effectiveness in genital prolapse treatment

24 D.V. Dzhakupov, A.R. Onlas, R.R. Izbakieva

Perinatology

Features perinatal outcomes of premature birth with extremely low birth weight infants

28 N.M. Mamedaliyeva, V.D. Kim, S.A. Keidarova

Andrology

Modern principles of preparation of man to conception

E.A. Efremov, E.V. Kasatonova, Y.I. Melnik,

33 A.A. Nikushina, V.V. Simakov, S.D. Dorofeev

Urethroplasty in hypospadias and hermaphroditism. dysplasia

45 A.Ch. Usupbaev, R.Ye. Kuzebaev

Genetics

X-fragile syndrome as the main reason premature Ovarian failure and unsuccessful attempts ivf.

48 G. Svyatova, G. Berezina, A. Sadyrbekova

History of IVF

53 Rules of registration articles

От главного редактора



**Локшин Вячеслав Нотанович,
главный редактор, президент
Казахстанской Ассоциации
репродуктивной медицины**

Уважаемые коллеги!

Очередной номер нашего журнала выходит в преддверии VII Международного конгресса КАРМ, посвященного 20-летию ВРТ в Казахстане. Очень молода наша наука. За несколько десятилетий из неких «космических технологий» ВРТ стали доступны большей части населения планеты. Мир отметил рождение 5 миллионов «детей из пробирки», изо дня в день растет эффективность проводимых программ, кардинально меняются и сами технологии. Эмбриология и генетика продвигаются семимильными шагами.

Становление ВРТ в Казахстане в сложные 90-годы, несомненно, является огромной заслугой группы энтузиастов, работавших в те годы в Центре репродукции человека г. Алматы. Успех стал возможен при поддержке российских коллег, много сделавших и в последующие годы для развития казахстанской репродуктивной медицины. За прошедшие 10 лет произошли практически революционные перемены. Число проводимых программ выросло в 10 раз, мы отметили рождение 10 000 ребенка, в стране работают около 20 клиник ЭКО. Практически все достижения мировой репродуктологии стали доступны казахстанцам. Клиники ВРТ стали лидерами по числу пациентов, приезжающих для лечения бесплодия из других стран. Очень многие известные ученые в области ВРТ, посещая Казахстан, дали высокую оценку развитию этой отрасли здравоохранения в стране.

Рождение КАРМ, а позже нашего журнала открыло новую страницу и дало хороший стимул к дальнейшему развитию. В условиях реальной конкуренции между клиниками ВРТ вне зависимости от формы собственности растет и качество проводимого лечения, профессионализм врачей, и как следствие доверие пациентов и государства. За 5 лет число программ, проводимых в рамках ГОБМП, выросло в несколько раз и продолжает расти. Уже почти 1000 детей родились в стране, благодаря финансовой поддержке государства супружеских пар с бесплодием.

История – хороший учитель настоящего и тем более будущего. И поэтому мы продолжаем публиковать материалы о становлении первых клиник ВРТ, начав это в прошлом номере.

В журнале появляется все больше публикаций исследователей из Украины, России, Киргизии и ряда других стран. Большинство статей имеет высокую практическую ценность. Профессиональное общение во время форумов продолжается на страницах журнала. И мы это будем всячески поддерживать.

От имени Правления КАРМ и редколлегии журнала сердечно приветствую участников и гостей VII Международного конгресса КАРМ и желаю вам покорения самых высоких профессиональных вершин, здоровья и благополучия.

С уважением, профессор **В. Локшин**,
главный редактор, член-корр. НАН РК,
президент Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины

УДК 614

СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ МАТЕРИ, КАК ПРЕДИКТОРЫ РОЖДЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Ф.С. Джаманкулов

Национальный Центр Охраны Материнства и Детства
Кыргызстан, г. Бишкек

АННОТАЦИЯ

В статье представлены результаты статистического анализа факторов риска, влияющих на развитие новорожденных с врожденными пороками сердца. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что развитию ВПС у младенцев способствуют следующие факторы риска: социальный статус женщин, как домохозяйки, низкий уровень образования, соматические заболевания (анемия, болезни сердечно-сосудистой, мочевыделительной и эндокринной системы), осложнения беременности (анемия и маловодие).

Младенцы с ВПС, родившиеся в среднем гестационном возрасте 39,3 недель подвержены асфиксии при рождении. Средняя масса новорожденных с ВПС (ДМЖП, ДМПП, ОАП) сравнительно несколько выше. Большая масса наблюдалась у младенцев с ВПС.

Ключевые слова: новорожденные, врожденные пороки сердца, факторы риска

АКТУАЛЬНОСТЬ

Врожденные пороки сердца новорожденных, также известные, как аномалии сердечно-сосудистой системы, являются наиболее распространенным типом структурных врожденных дефектов и имеют существенное влияние на детскую смертность и заболеваемость [1,2,3,4].

Проблема ВПР чрезвычайно актуальна и в Кыргызстане [2]. В структуре его наиболее распространенными являются врожденные пороки сердца. [1].

Частота врожденных пороков сердца достаточна велика. У разных авторов оценка частоты встречаемости колеблется, но, в среднем, она составляет 0,8 - 1,2% от всех новорожденных. В числе всех встречающихся пороков развития она составляет до 30%. Врожденные пороки сердца (ВПС) представляют собой весьма обширную и разнородную группу заболеваний, в которую входят как относительно легкие формы, так и состояния, несовместимые с жизнью ребенка. При естественном течении пороков сердца 42% детей умирают в периоде новорожденности, а к году 87%. После первого года жизни смертность резко снижается, и в период от 1 года до 15 лет погибают не более 5% детей. Развитие врожденных пороков сердца плода происходит в первые недели беременности, когда формируется сердце и обычно диагностируется пренатально или вскоре после рождения. Хотя некоторые дефекты диагностируются позже в детстве или даже в зрелом возрасте. Развитие врожденных пороков сердца плода происходит в первые недели беременности, когда формируется сердце и обычно диагностируется пренатально или вскоре после рождения. Хотя некоторые дефекты диагностируются позже, в детстве или, даже, в зрелом возрасте.

Факторами риска рождения ребенка с ВПС являются: возраст матери, эндокринные нарушения у супругов, токсокозы в I триместре и угрозы прерывания беременности, мертворождения в анамнезе, наличие других детей с врожденными пороками развития, прием женщиной эндокринных препаратов для сохранения беременности и др.

Несмотря на то, что это может оказаться косвенной детерминантой, пороки развития чаще проявляются в семьях и

странах с недостаточными ресурсами. Примерно 94% тяжелых пороков развития наблюдаются в странах со средним и низким уровнем дохода, где выше вероятность того, что питание матерей не включает в себя достаточного количества макро- и микроэлементов, и где они могут подвергаться воздействию какого-либо агента или фактора, который провоцирует или усиливает отклонения от нормы в пренатальном развитии. В особенности это касается инфекций и алкоголя. Наличие у матерей таких инфекций, как сифилис или корь, является распространенной причиной врожденных пороков в странах с низким и средним уровнем дохода. Материнство в зрелом возрасте также повышает риск некоторых хромосомных отклонений от нормы, включая синдром Дауна. Несомненным фактором риска является наличие генетической предрасположенности.

Наиболее последовательно наблюдаемые результаты у новорожденных с ИБС: снижается вес при рождении и увеличивается число случаев с клинически низким и очень низким весом при рождении, т.е. < 1500 г и < 2500 г, соответственно [5,7,8]. Дополнительный, весьма последовательный вывод заключается в том, что новорожденные с ИБС часто рождаются преждевременно, вероятно, рождение детей с ВПС с низким весом при рождении может объясняться, по крайней мере, частично, недоношенностью или снижением гестационного возраста [3,6,9].

Неоднозначные данные о причинах и факторах развития врожденных пороков сердца и состоянии младенцев определили актуальность и необходимость проведения настоящего исследования

Целью нашего исследования было изучить состояние младенцев с ВПС (врожденный порок сердца), учитывая их вес при рождении, рассматривая социальные факторы матери, как посредники-предсказатели. С помощью статистического анализа, мы рассматривали социальные факторы как посредники, оценили их косвенное влияние и долю в развитии ВПС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи проведен анализ кли-

нико-анамнестических данных 148 женщин, родивших младенцев с ВПС и 50 женщин, родивших здоровых детей в доношенном сроке гестации. Нами изучены младенцы с ВПС с гиперволемией малого круга кровообращения – ДМЖП, ДМПП и ОАП. Мы исключили близнецов и вообще многоплодные роды, также недоношенных младенцев и преждевременные роды из-за значительно меньшего веса, родившихся при них детей и их высокой распространенности.

При анализе учитывали возраст, социальный статус, образование, гестационный возраст при родоразрешении. Кроме того, оценивался соматический, акушерский анамнез женщин, состояние здоровья и вес новорожденных.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась на компьютере с использованием стандартного пакета Excel. При сравнении полученных результатов использованы критерии Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЯ

Возраст пациенток в обеих группах составлял от 18 до 42 лет. Основную долю в обеих группах составили женщины более благоприятного детородного возраста: в основной группе - 84,5% и 86% в контрольной (табл.1). В возрастном аспекте от 18 и до 35 и более лет женщины сравниваемых групп не отличались. По уровню образования в обеих группах большинство женщин имели среднее образование - 52,7% в основной группе и 60% в контрольной. Выявлен низкий уровень женщин с высшим образованием в основной группе (1,3%) в сравнении с контрольной группой (20,0%)

По социальному статусу в обеих группах преобладали домохозяйки (65,5 и 60,0%, соответственно). В исследуемых группах почти одинаково ниже по частоте встречались рабочие и служащие.

Изучение соматического анамнеза женщин сравнивае-

Таблица 1 - Предикторы развития ВПС

	Характеристика	Группы				
		Основной		Контр.		
		n=148	%	n=50	%	
1	Гестационный возраст (недель)	39,2		39,3		
2	Вес н/рожденных при рождении: -2500-3999гр. -4000 гр. и >	123	83,1	43	86	
		25	16,9	7	14	
3	Средняя масса н/рожденного	3603,0 ±1,6		3298,8 ±1,8		
4	Масса по половому признаку (грамм):					
		Мальчик	3736,0		3322,0	
	Девочка	3398,5		3212,0		
5	Место жительства					
		Город	96	64,9	10	10%
		Село	52	35,1	40	40%
6	Профессия					
		Домохозяйка	97	65,5	30	60%
		рабочие	18	12,1	10	20%
		Служащие	23	15,6	10	20%
		Частн.предприниматели				
		Сель.-хоз. рабочие	5	3,4	10	20%
	Студенты/учащиеся	5	3,4			
7	Образование					
		Среднее	78	52,7	30	60%
		Средне-техническое	13	15,5	10	20%
	Высшее	47	1,3	10	20%	
8	Возраст матери на момент зачатия (лет)					
		До 18	4	2,7	1	2%
		18-34	125	84,5	43	86%
	35, >	19	12,8	6	12%	
9	Экстрагенит. заболевания					
		Б-зни крови	49	33,1	5	10%
	Б-зни ССС	11	7,4			

	МВС	20	13,5		
	Эндокрин. заболевания	4	2,7		
10	Осложнения беременности				
	ЖДА	66	44,6	12	24%
	Угроза прерывания	24	16,2		
	Гестоз				
11	Осложнения плода				
	маловодие	2	1,4		

ных выявило, что женщины основной группы в 3 раза чаще имели такое заболевание болезни крови, как анемия (33,1% в сравнении 10,0%). Также у женщин основной группы выявлены заболевания мочевыделительной (13,5%), сердечно-сосудистой системы (7,4%) и эндокринные заболевания (2,7%). Следует отметить что, в контрольной группе таких, равно как и других заболеваний не выявлено. Чаще всего у женщин основной группы течение беременности осложнилось анемией (44,6%), угрозой прерывания беременности и маловодием (1,4%). Эти данные согласуются с исследованиями Н.А. Алдашевой, свидетельствующей о том, что болезни сердечно-сосудистой системы, анемия и маловодие являются факторами риска формирования ВПС (1).

Средний гестационный возраст в момент родоразрешения у исследуемых женщин не отличался и составил 39,2 недели в основной и 39,3 в контрольной группе.

Чаще дети рождались в удовлетворительном состоянии. Состояние новорожденных при рождении у женщин контрольной группы по шкале Апгар были оценены на 8-10 баллов в 100% случаев, тогда как в основной группе они составили 85,8%. В состоянии асфиксии средней степени тяжести родились дети с ВПС в 14,25% случаев. В контрольной группе детей в состоянии какой-либо степени асфиксии не выявлено.

Вес младенца при рождении зависит от гестационного возраста, который в свою очередь может зависеть в некоторой степени от состояния здоровья новорожденного. В соответствии с этой точкой зрения, несколько исследований ранее документировали ассоциацию у новорожденных снижение их веса и гестационного возраста [3,11].

По данным нашего исследования при рождении в контрольной группе преобладали младенцы в весовой катего-

рии 2500-3999 грамм и составили 100%, в то время как в основной группе - 83,1%. В основной группе младенцы весовой категории 4000 грамм выявлены в 16,9%. В то же время, в контрольной группе младенцев с большой массой не выявлено. Средняя масса новорожденных в основной группе была несколько выше (на 304,2 грамм) по сравнению с контрольной, соответственно – 3603,0±1,6 и 3298,8±1,8 граммов ($p < 0,05$).

В этом исследовании мы смогли учесть влияние дополнительных случайных величин при рождении - пол младенцев. Мальчики были неизменно большего веса, чем девочки в среднем. Так, средняя масса мальчиков в основной группе составила 3736,0 гр., девочек -3398,5 гр., в контрольной группе – соответственно 3322,0 и 3212,0 граммов. Оба эффекта были независимы от гестационного возраста.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что развитию ВПС у младенцев способствуют следующие факторы риска: социальный статус женщин - домохозяйка, низкий уровень образования, соматические заболевания (анемия, болезни сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы и эндокринной системы), осложнения беременности (анемия и маловодие).

Мы попытались оценить связь ВПС и массы младенцев при рождении. Младенцы с ВПС, родившиеся в среднем гестационном возрасте 39,3 недель подвержены асфиксии при рождении. Средняя масса новорожденных с ВПС несколько выше сравнительно с средней массой младенцев без патологии. Большая масса наблюдались у младенцев с ВПС.

Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих результатов в других группах исследуемых с ВПС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алдашева Н.А. Факторы риска формирования врожденных пороков развития и клинично-функциональная характеристика врожденных пороков сердца в Кыргызской Республике. Б., -2011, Автореферат докт. исс., -32с.
2. Шариенов А.К. Прогнозирование перинатальной смертности и обоснование технологии ее снижения. – Б., -2001, Автореферат докт.дисс., - 19с.
3. Ференц С, Рубин JD, Loffredo SA. Эпидемиология врожденный порок сердца: исследование детской Балтимор Вашингтон (1981-1989). Маунт-Киско, Нью-Йорк: Futura издательская компания; 1993.
4. Ниеминен НР, Йокинен ЭВ, Saigonen: Причины поздней смерти после детской кардиохирургии: исследование на основе населения. *J Am Coll Cardiol* 2007, 50:1263-1271.
5. Арчер JM, Йегер SB, МЮ Кенни, Soll RF, Horbar JD: распределения и смертности от серьезных врожденных болезней сердца в крайне низким весом младенцев. *Педиатрия* 2011, 127:293-299.
6. Оберг S, Spattingius S, Сагдин, Лихтенштейн P, Iliadou: вес при рождении предсказывает риск сердечно-сосудистых заболеваний в течение пары разнояйцевые, но не однояйцевые twin: большое исследование на основе населения со twin управления. Тираж 2011, 123:2792-2798.
7. С Рен, Ирвинг СА, Гриффитс JA, о ' Салливан JJ, Чаудхари MP, Хейнс SR, Смит JH, JR Гамильтон, Хасан А: *Eur J Pediatr* 2012, 171:281-287.
8. Godfrey M, Шиммель MS, Хаммерман С, Фарбер В, J Глейзер, Nir А: *Случаев врождённые пороки сердца дефекты очень низким*

- весом при рождении и детей, родившихся с крайне низким весом. *Isr Med Assoc J* 2010, 12:36-38
9. Honein MA, Kirbi RS, Meyer RE, Xing J, Skerrette NI, Юськив N, Маренго L, Петрину JR, Davidoff MJ, mai CT, Druschel sm, Винер-коричневые S, razorvat LE, Национальная сеть предотвращения врожденных дефектов: здоровья J Матерн детского 2009, 13:164-175.
 10. Лаас E, Лелонг N, Thieulin переменного тока, Houyel L, капота D, Ансель PY, Kayem, Goffinet F, Khoshnood B, EPICARD изучения Группа G: преждевременных родов и врожденных пороков сердца: исследование на основе населения. *Педиатрия*. - 2012, - №130:С.829-837.

REFERENCES

1. Aldasheva N.A. Faktoryi riska formirovaniya vrozhdennyih porokov razvitiya i kliniko-funksionalnaya harakteristika vrozhdennyih porokov serdtsa v Kyrgyzskoy Respublike. B.,-2011, Avtoreferat dokt. iss.,-32s.
2. Sharshenov A.K. Prognozirovaniye perinatalnoy smernosti i obosnovaniye tehnologii ee snizheniya. – B., -2001, Avtoreferat dokt.diss., - 19s.
3. Ferents C, Rubin JD, Loffredo CA. Epidemiologiya vrozhdennyih porok serdtsa: issledovanie detskoy Baltimor Vashington (1981-1989). Maunt-Kisko, Nyu-York: Futura izdatelskaya kompaniya; 1993.
4. Nieminen HP, Yokinen eV, Sairanen: Prichinyi pozdnego smertey posle detskoy kardiohirurgii: issledovanie na osnove naseleniya. *J Am Coll Kardiol* 2007, 50:1263-1271.
5. Archer JM, Yeager SB, MYu Kenni, Soll RF, Horbar JD: raspredeleniya i smertnosti ot sreznyih vrozhdennyih bolezney serdtsa v krayne nizkim vesom mladentsev.*Pediatriya* 2011, 127:293-299.
6. Oberg S, Cnattingius S, S, Sagdin, Lihtenshteyn P, Iliadou: ves pri rozhenii predskazyivaet risk serdechno-sosudistyih zabolevaniy v techenie paryi raznoyaytsevyie, no ne odnoyaytsevyie twin: bolshoe issledovanie na osnove naseleniya co twin upravleniya. *Tirazh* 2011, 123:2792-2798.
7. C Ren, Irving CA, Griffiths JA, o ' Sallivan JJ, Chaudhari MP, Heyns SR, Smit JH, JR Gamilton, Hasan A: *Eur J Pediatr* 2012, 171:281-287.
8. Godfrey M, Shimmel MS, Hammerman C, Farber B, J Gleyzer, Nir A: Sluchaev vrozhdennyih poroki serdtsa defektyi ochen nizkim vesom pri rozhenii i detey, rodivshihya s krayne nizkim vesom. *Isr Med Assoc J* 2010, 12:36-38
9. Honein MA, Kirbi RS, Meyer RE, Xing J, Skerrette NI, Yuskiv N, Marengo L, Petrini JR, Davidoff MJ, mai CT, Druschel sm, Viner-korichnevyye S, razorvat LE, Natsionalnaya set predotvrashcheniya vrozhdennyih defektov: zdorovyya J Matern detskogo 2009, 13:164-175.
10. Laas E, Lelong N, Thieulin peremennogo toka, Houyel L, kapota D, Ansel PY, Kayem, Goffinet F, Khoshnood B, EPICARD izucheniya Gruppy G: prezhdevremennyih rodov i vrozhdennyih porokov serdtsa: issledovanie na osnove naseleniya. *Pediatriya*. - 2012, - #130:S.829-837.

ТҮЙІНДЕМЕ

ӘЛЕУМЕТТИК ТУА БІТКЕН ЖҮРЕК АҚАУЫМЕН ЖАҢА ТУҒАН НӘРЕСТЕЛЕРДІҢ ТУУ ТУРАЛЫ ПРЕДИКТОРЛАРЫ РЕТІНДЕ АНАСЫ ФАКТОРЛАР

Ф.С. Джаманкулов

Ана мен бала қорғау ұлттық орталығы
Қырғызстан, Бішкек

Мақалада туа біткен жүрек кемістігі бар нәрестелердің дамуына ықпал ететін тәуекел факторларына статистикалық талдау нәтижелері ұсынылған. Жүргізілген зерттеу нәтижелері сәбилердегі ТЖК дамуы тәуекелдің келесі факторларының ықпал ететіндігіне куәлік етеді: үй шаруашылығындағы әйел секілді әйелдердің әлеуметтік мәртебесі, білімінің төмен деңгейі, соматикалық дерттері (қан аздық, жүрек -қан тамыр аурулары, несеп бөлу және эндокриндік жүйе дерттері), жүктіліктің қиындауы (қан аздық және қағанақ суының аздығы).

Орташа 39,3 апта гестациялық мерзімде туылған ТЖК бар сәбилердің дүниеге келуі сәтінде тұншығуға ұшырағыш келеді. ТЖК (ДМЖП, ДМПП, ОАП) бар сәбилердің орташа салмағы салыстырмалы біршама жоғары. ТЖК бар сәбилерде үлкен салмақтылық байқалады.

Түйін сөздер: сәбилер, туа біткен жүрек кемістіктері, тәуекел факторлары

SUMMARY

SOCIAL FACTORS AS PREDICTORS OF BIRTH MOTHERS OF NEWBORNS WITH CONGENITAL HEART DISEASE

F.S. Jamankulov

The National Center for Motheral and Child health
Kyrgyzstan, Bishkek

The paper presents the results of the statistical analysis of the risk factors affecting the development of newborns with congenital heart disease. The results of the study indicate that the development of UPU in infants following factors contribute to the risk: social status of women, as housewives, low levels of education, somatic diseases (anemia, diseases of cardiovascular, urinary, and endocrine system), pregnancy complications (anemia and malovodie).

Infants with CHD, born an average of 39.3 weeks gestational ages are asphyxia at birth. Average weight of infants with CHD (DMŽP, SPLT, PDA) somewhat higher comparatively. Large weight were observed in infants with CHD.

Key words: newborns, congenital heart, risk factors

УДК 618.2

ПОИСК ОПТИМАЛЬНОЙ ТАКТИКИ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ БОЛЕЕ 15 ООЦИТОВ ПРИ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ Фолликулов: КОГДА ПРОВОДИТЬ ПЕРЕНОС ЭМБРИОНОВ – В СВЕЖЕМ ИЛИ КРИО ЦИКЛЕ?

М.С. Ефимова

Институт репродуктивной медицины
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В статье проанализирована результативность 256 циклов ЭКО и 545 циклов ИКСИ – частота наступления беременности (ЧНБ) и частота имплантации (ЧИ) в зависимости от количества полученных ооцитов при трансвагинальной пункции фолликулов (ТВП), вида триггера овуляции и времени переноса эмбрионов: в лечебном или последующем цикле переноса размороженных эмбрионов. При получении более 15 ооцитов результативность свежего цикла достоверно снижается, и оптимальной тактикой у таких пациенток будет отсроченный перенос в последующем криоцикле.

Ключевые слова: ЭКО, ИКСИ, ооциты, перенос эмбрионов, частота наступления беременности, частота имплантации.

Стимуляция суперовуляции или контролируемая овариальная стимуляция (КОГ) является начальным этапом программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), от эффективности которого будет зависеть результат всего лечебного цикла. Цель КОГ: рост когорты нескольких фолликулов, из которых впоследствии на трансвагинальной пункции (ТВП) будут получены зрелые ооциты. Определение оптимального количества ооцитов, достаточного для получения беременности в лечебном цикле, является темой многих публикаций в последние годы. С увеличением арсенала препаратов для стимуляции яичников, ростом количества клиник, занимающихся программами ВРТ, естественно, имеют место разные подходы к целевому количеству полученных ооцитов. А при получении более 15 ооцитов различаются установки по дальнейшей тактике в данном цикле – проведение переноса эмбрионов либо криоконсервация эмбрионов и последующий перенос размороженных эмбрионов в следующем цикле.

Sunkara с соавторами, анализируя более 400 тысяч циклов ВРТ, определили, что с увеличением количества полученных ооцитов более 15, снижается частота

живорождений в результате циклов ВРТ (5). Авторы в разных возрастных группах показали, что максимальная частота живорождений встречалась в случае получения 15 ооцитов и далее, при получении от 15 до 20 ооцитов наблюдалось плато с последующим снижением этого показателя в циклах, где получено более 20 ооцитов на ТВП (Рисунок №1).

Вопросам изучения имплантации в индуцированном цикле последнее время уделяется большое внимание. Так, известная статья Роберта Эдвардса «Имплантация человеческого эмбриона – последний барьер ВРТ» (6) охватывает многочисленные факторы, влияющие на имплантацию и ранние сроки индуцированной беременности.

Очевидно, что в стимулированном цикле имеет место повышенные концентрации стероидных гормонов, в 10-20 раз превышающие физиологические. Это, в свою очередь, вызывает нарушения в системе гемостаза, возникает гиперкоагуляция, что приводит к формированию первичной фетоплацентарной недостаточности (ФПН). ЭКО с минимальной стимуляцией, ЭКО в натуральном цикле, либо использование технологии IVM (in-vitro maturation) имеют преимущества по сравнению со стандартной процедурой ЭКО в отношении негативного влияния на имплантацию (7).

С внедрением в клиническую практику эффективных технологий криоконсервации ооцитов и эмбрионов появилась возможность сегментации цикла при получении большого количества ооцитов с последующим переносом размороженных эмбрионов. Обсервационные исследования показывают отсутствие различий в частоте живорождения в сегментированных циклах. Стратегия отсроченного переноса позволяет избежать реализации синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), (2) что существенно повышает безопасность лечения.

При использовании агониста в качестве триггера нарушается лютеиновая фаза стимулированного цикла, что требует дополнительной поддержки назначением ХГЧ (2,3). Переход к лечебной тактике тотального замораживания всех полученных эмбрионов может потребовать не

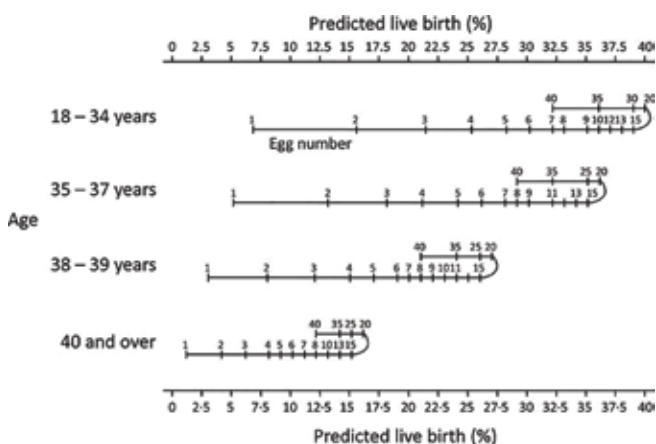


Рисунок 1 – Корреляция между количеством полученных ооцитов и частотой живорождения (5).

только возможностей клиники по витрификации эмбрионов, но и изменения в сознании врачей и пациентов (2).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить наиболее эффективную лечебную тактику при получении более 15 ооцитов при ТВП в программах ВРТ.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Сравнить частоту наступления беременности (ЧНБ) и частоту имплантации (ЧИ) в свежих циклах ЭКО и ИКСИ с аналогичными показателями в последующих циклах переноса размороженных эмбрионов у этих же пациенток, в зависимости от числа полученных ооцитов на ТВП.

2. Сравнить ЧНБ и ЧИ в свежих циклах ВРТ в зависимости от триггера овуляции при получении более 15 ооцитов на ТВП.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективный анализ эмбриологических протоколов ЭКО, ИКСИ и ПРЭ проводимых в Центре ЭКО ИРМ в 2014-2015 году.

АНАЛИЗ

Всего для анализа взято 256 циклов ЭКО и 545 циклов ИКСИ. В последующем небеременные пациентки после свежих программ провели циклы переноса размороженных эмбрионов, что составило в группе ЭКО 89 циклов и в группе ИКСИ 219 циклов. Средний возраст пациенток составил 32,37 лет в группе ЭКО и 30,78 в группе ИКСИ.

Для стимуляции суперовуляции применялись стандартные протоколы с антагонистами и агонистами ГнРГ. Замораживание эмбрионов проводилось по стандартной методике «Cryotop vitrification», криоконсервировались эмбрионы 5 или 6 дня качества не ниже 3 ВВ. Подготовка эндометрия в циклах переноса размороженных эмбрионов проводилась эстрогенами и гестагенами по стандартной методике. Программы ЭКО и ИКСИ анализировались отдельно.

В каждой программе все пациентки разделены на 3 группы по количеству полученных ооцитов на ТВП.

1 группа — получено 15-20 клеток.

2 группа - получено более 20 клеток (21 и больше).

3 группа — контрольная, 10-14 ооцитов на ТВП.

В каждой группе выделены 3 подгруппы, исходя из триггера овуляции: мочевого ХГЧ, рекомбинантный ХГЧ и агонист ГнРГ. В каждой из подгрупп выделены пациентки, у которых состоялся перенос эмбрионов, и у которых была проведена криоконсервация всех эмбрионов в связи с риском СГЯ или по другим причинам.

При оценке эффективности последующего криоцикла отдельно анализировались категории «небеременные после свежего цикла» и «снятые в свежем цикле» в зависимости от триггера овуляции, примененного в первом протоколе.

Оценку достоверности различий проводили с применением статистической обработки, с использованием t-критерия. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Основные данные по анализируемым группам приведены в таблицах №1, 2 и 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В программах ЭКО и в программах ИКСИ в анализируемых протоколах определяется снижение частоты наступления беременности и частоты имплантации в свежих циклах с ростом количества полученных ооцитов. Так, сравнивая ЧНБ в первой и второй группе: 52,8% и 37,1% соответственно, разница оказалась статистически достоверной, $p < 0,001$. При сравнении ЧНБ в первой и третьей группе 52,8% и 19,5% также наблюдается достоверное различие, $p < 0,01$.

Напротив, в криоциклах определяются повышение показателей ЧНБ и ЧИ в прямой зависимости от числа полученных клеток, со статистически достоверной разницей между первой и второй группами, а также между первой и третьей группами.

Минимальные показатели ЧНБ и ЧИ в свежих циклах были при использовании в качестве триггера агониста ГнРГ.

ВЫВОДЫ

1. При получении 15 и более клеток на ТВП наиболее эффективна тактика отсроченного переноса, что позволит получить беременность в большем проценте слу-

Таблица 1 – Программа ЭКО.

Параметр	10-14 клеток 1 группа	15-20 клеток 2 группа	21 и более клеток 3 группа
Количество циклов	131	71	53
Триггер овуляции			
Мочевой ХГЧ	60	24	9
Рекомбинантный ХГЧ	61	33	18
Агонист ГнРГ	10	14	26
ЧНБ в свежем цикле, %	56,52	40	19,05
ЧИ в свежем цикле, %	37,78	30	14,28
Вошло в криоцикл	86	59	50
ЧНБ в криоцикле, %	41	44,38	65,71
ЧИ в криоцикле, %	24	25,86	45,71

Таблица 2 – Программа ИКСИ

Параметр	10-14 клеток 1 группа	15-20 клеток 2 группа	21 и более клеток 3 группа
Количество циклов	243	160	142
Триггер овуляции			
Мочевой ХГЧ	91	22	6
Рекомбинантный ХГЧ	142	103	47
Агонист ГнРГ	10	35	89
ЧНБ в свежем цикле, %	50,89	35,83	19,67
ЧИ в свежем цикле, %	35,72	30	17,2
Вошло в криоцикл	149	126	129
ЧНБ в криоцикле, %	37,93	58,73	62,24
ЧИ в криоцикле, %	27,58	34,92	38,27

Таблица 3 – Сводные результаты по программам ЭКО и ИКСИ. Результативность циклов в группах исследования.

Параметр	10-14 клеток 1 группа	15-20 клеток 2 группа	21 и более клеток 3 группа
ЧНБ, %	52,8	37,1	19,5
ЧИ, %	48,3	27	17,8
ЧНБ крио, %	39,7	53,2	64
ЧИ крио, %	23,3	31,4	39

чаев с минимизацией риска СГЯ как наиболее опасного осложнения программ ВРТ.

2. При получении более 15 ооцитов ЧНБ в свежем цикле ниже, чем в группе 10-14 клеток, $p < 0,001$. В последующем цикле переноса криоконсервированных эмбрионов результативность цикла напрямую коррелирует с количеством полученных ооцитов на ТВП.

3. Нет статистически значимых различий между мочевым и рекомбинантным ХГЧ при анализе ЧНБ и ЧИ в группах 10-14 и 15-20 клеток.

4. При использовании в качестве триггера агониста ГнРГ перенос эмбрионов в свежем цикле не рекомендуется. Предпочтительнее в этом случае будет криоконсервация эмбрионов и отсроченный перенос.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod.* 2011;10:2593–7.
2. Humaidan P, Papanikolaou EG, Kyrou D, Alsbjerg B, Polyzos NP, Devroey P, et al. The luteal phase after GnRH-agonist triggering of ovulation: present and future perspectives. *Reprod Biomed Online.* 2012;24:134–41.
3. Erb TM, Vitek W, Wakim ANG. Gonadotropin-releasing hormone agonist or human chorionic gonadotropin for final oocyte maturation in an oocyte donor program. *Fertil Steril.* 2010;93:374–8.
4. Orvieto R et al. Triggering final follicular maturation- hCG, GnRH-agonist or both, when and to whom? *J Ovarian Res.* 2015; 8: 60.
5. Sesh Kamal Sunkara, Vivian Rittenberg, Nick Raine-Fenning, Siladitya Bhattacharya, Javier Zamora, and Arri Coomarasamy Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod.* 2011; 7: 1768–1774.
6. Edwards RG. Human implantation: the last barrier in assisted reproduction technologies? *Reprod Biomed Online.* 2007;14 Spec No 1:5-22.
7. Edwards RG. IVF, IVM, natural cycle IVF, minimal stimulation IVF - time for a rethink. *Reprod Biomed Online.* 2007 Jul;15(1):106-19.

ТҮЙІНДЕМЕ

ФОЛЛИКУЛАЛАРДЫ ҚЫНАПТЫҚ ИНЕМЕН ТЕСУ КЕЗІНДЕ 15 АСТАМ ООЦИТТЕР АЛУ КЕЗІНДЕ ҚОЛАЙЛЫ ТӘСІЛДІ АНЫҚТАУ: ҰРЫҚТЫ ҚАЙ УАҚЫТТА АУЫСТЫРУ КЕРЕК – ЖАҢА НЕМЕСЕ КРИО МЕРЗІМІНДЕМЕ?

М.С.Ефимова

Репродуктивті Медицина институты,
Алматы, Қазақстан

Мақалада ДСҰ 256 және ҰАБИ 545 циклдерінің - фолликулдардың қынаптық инемен тесу кезіндегі ооциттердің алынуына, аналық жасушаның жетілуі триггерінің түріне, ұрықтың тасымалдану уақытына:жібітілген ұрықтардың емдік немесе тасымалдаудың кейінгі циклінде, байланысты жүктіліктің болу жиілігі (ЖБЖ) және имплантация жиілігі (ИЖ) нәтижелілігі сараланған. 15 жоғары ооциттерді алу барысында жаңа циклдың нәтижелілігі сенімді түрде төмендейді, және осындай емделушілердің онтайлы тәсілі – кейінгі криомерзіміндегі тасымалдау.

Түйін сөздер: ДСҰ, ҰАБИ, ооциттер, ұрықтарды ауыстыру, жүктіліктің болу жиілігі, имплантация жиілігі.

SUMMARY

THE SEARCH FOR OPTIMAL TACTICS IN MORE 15 OOCYTES TRANSVAGINAL OOCYTE RETRIEVAL: WHEN TO DO THE EMBRYO TRANSFER - FRESH OR CRYO CYCLE?

M.S. Efimova

*Institute of reproductive medicine
Kazakhstan, Almaty*

The results of 256 IVF cycles and 545 cycles of ICSI were analysed - the pregnancy rate (PR) and the implantation rate (IR), depending on the number of oocytes retrieval, the type of trigger ovulation and the time of embryo transfer: fresh or subsequent thawed embryo transfer cycle. If you receive more than 15 oocytes, the effectiveness of fresh cycle significantly reduced, and subsequently transfer thawed embryo will be optimal in these patients.

Key words: IVF, ICSI, oocytes, embryo transfer, pregnancy rate, implantation rate.

УДК 618.15-002.2

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ВАГИНОЗЕ

Д.Д. Мирзахметова, Э.М. Шакаралиева, Г.Т. Биржанова

Городской центр репродукции человека

Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Опыт применения препарата «Фемилекс», содержащий молочную кислоту, показал, что препарат обладает высокой терапевтической и профилактической эффективностью при бактериальном вагинозе. Процесс излечения при этом сопровождается не только улучшением клинической картиной, но и стойкого поддержания нормальных показателей рН во влагалище. Немаловажное преимущество препарата «Фемилекс» - это низкая частота побочных явлений, что делает препарат более предпочтительным в лечении и профилактике бактериального вагиноза.

Ключевые слова: *бактериальный вагиноз, молочная кислота, рН влагалища, лактобактерии, нормоценоз*

Инфекционно–воспалительные заболевания женских половых органов, вызываемые различными возбудителями, передаваемыми половым путем, или неспецифической микрофлорой, представляют серьезную медицинскую и социальную проблему в акушерстве и гинекологии.

До определенного времени любой воспалительный процесс во влагалище, не связанный с гонореей, трихомонозом или кандидозом, относился к неспецифическим вагинитам. В 1955 году Н.Л. Gardner и С.Д. Dukes описали синдром нарушения микрофлоры влагалища у пациенток с так называемым «неспецифическим бактериальным вагинитом». Нарушения микроэкологии влагалища проявлялись в снижении количества молочнокислых бактерий и колонизации влагалища новыми, неизвестными ранее микроорганизмами, которые получили название *Haemophilus vaginalis*. В 1963 году этот микроорганизм переименовали в *Corinebacterium vaginitis*, а в 1980 году ему присвоили имя *Gardnerella vaginalis* в честь Н.Л. Gardner, который впервые выделил и описал эти бактерии. Неспецифические вагиниты стали относить к гарднереллезам – заболеваниям, вызванным *Gardnerella vaginalis*. Однако позднее было установлено, что *Gardnerella vaginalis* присутствует не только у пациенток с неспецифическими вагинитами, но и у 40% здоровых женщин и, что *Gardnerella vaginalis* являются не единственными возбудителями данного заболевания. В 1984 году на 1–м Международном симпозиуме по вагинитам (Стокгольм, Швеция) после анализа всех клинических и микробиологических данных, накопленных за последнее десятилетие, было предложено современное название заболевания – бактериальный вагиноз, что определило дальнейшее интенсивное изучение различных аспектов этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики этой патологии [1].

Бактериальный вагиноз – это патология экосистемы влагалища, вызванная усиленным ростом, преимущественно облигатно–анаэробных бактерий. Повышение количества аэробных и анаэробных бактерий с преобладанием последних объясняет название бактериальный, а отсутствие лейкоцитов (клеток, ответственных за воспаление) – вагиноз. Резкое снижение кислотности вла-

галища и концентрации лактобацилл осуществляется не одним патогенным микроорганизмом, а совокупностью нескольких, вследствие чего бактериальный вагиноз является полимикробным заболеванием [2]. При бактериальном вагинозе происходит увеличение концентрации аэробных и анаэробных микроорганизмов на несколько порядков. Так, концентрация микроаэрофильных бактерий (*Gardnerella vaginalis*) повышается в 100 раз, а анаэробных микроорганизмов (*Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp.) – в 1000 раз и более. Также увеличивается количество не продуцирующих H₂O₂ анаэробных лактобактерий. Это способствует возникновению определенных симптомов заболевания. На этом фоне происходит снижение концентрации факультативных лактобацилл. Это приводит к уменьшению количества молочной кислоты, снижению кислотности влагалищного содержимого и росту анаэробов.

Предрасполагающими факторами для возникновения бактериального вагиноза являются:

- изменение гормонального фона (при беременности этот фактор неизбежно присутствует, так как вырабатываются специальные гормоны беременности; изменение гормонального фона характерно также для эндокринных заболеваний и других состояний);
- значительные нарушения в системе местного иммунитета (уменьшение выработки защитных антител во влагалище);
- воспалительные заболевания женских половых органов в прошлом;
- антибактериальная терапия.

До настоящего времени остается неясным вопрос о возможности передачи БВ половым путем. Однако контакты с мужчинами, имевшими заболевания мочеполовой системы, частая смена половых партнеров, раннее начало половой жизни могут быть предрасполагающими факторами для развития этого заболевания.

Для правильной диагностики БВ хотелось бы коротко напомнить о нормобиоценозе влагалища. Под действием эстрогенов в клетках влагалища происходит синтез особого вещества гликогена. Прогестерон - вызывает слу-

ща с последующим высвобождением из них гликогена, которые распадаются на мальтозу и декстрозу, составляющим до 98% нормальной микрофлоры и таким образом участвуют в процессе образования лактобацилл и бифидобактерий. В процессе взаимодействия лактобацилл и гликогена образуется молочная кислота, которая придает влагалищу определенную кислотность, которая в норме равна pH 3,5-4,5.

Основанием для постановки диагноза «бактериальный вагиноз» являются критерии Амсея:

- 1) наличие однородных выделений, равномерно распределяющихся по стенкам влагалища;
- 2) повышение уровня влагалищного pH выше 4,8—5,0 (у здоровых женщин pH равен 3,9—4,8);
- 3) положительный тест с 10%-ным раствором гидроксида калия: появление специфического запаха «гнилой рыбы» при добавлении гидроксида калия к влагалищному отделяемому;
- 4) наличие в мазках «ключевых клеток».

Подтверждением правильности предварительного диагноза является оценка количественного и качественного состава микрофлоры вагинального тракта пациентки, полученная в результате бактериологического исследования выделений из влагалища. Микробиологическое исследование является наиболее достоверным этапом в диагностике бактериального вагиноза.

Несмотря на то, что дисбиотические нарушения влагалища не относятся к острым заболеваниям, назначаемая терапия этим больным является чрезвычайно важным и ответственным моментом не только потому, что пациентки годами мучаются выделениями, не получая соответствующей помощи, а еще и в целях профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний и их осложнений.

Успешное лечение бактериального вагиноза, как и любого заболевания, зависит от правильной и своевременной постановки диагноза и проведения патогенетически обоснованной терапии.

Цель лечения бактериального вагиноза – восстановить нормальную микрофлору влагалища, задержать рост микроорганизмов, не свойственных этому микроценозу.

В настоящее время предлагается много методик для коррекции вагинальной микрофлоры. Несмотря на многочисленные методы, поиски эффективного метода лечения ведутся и по сей день.

Лечение БВ проводят в два этапа:

- на первом этапе производят снижение количества анаэробов, коррекцию местного и общего иммунитета и эндокринного статуса;
- на втором — восстановление нормального микробного биоценоза во влагалище путем заселения влагалища молочнокислыми бактериями.

Исходя из представлений, что вагиноз является не воспалительным, но все же инфекционным процессом, многие практические врачи используют для его лечения прежде всего антибиотики и антимикотические средства. Однако оральный прием препаратов может осложняться развитием псевдомембранозного колита, диареей [3]. Учитывая то, что наряду с высокой эффективностью

при пероральном применении данных терапевтических средств наблюдается большое число нежелательных побочных реакций, многие клиницисты отдают предпочтение местному влагалищному пути введения препаратов при вагинальном дисбактериозе, который не уступает по эффективности оральной терапии.

В результате многочисленных исследований установлено и доказано, что влагалищный путь лечения бактериального вагиноза не уступает по эффективности, а иногда даже превосходит пероральную терапию. Данный путь терапии является более предпочтительным, так как при местной аппликации препарат вносится непосредственно в нишу, колонизованную возбудителями заболевания, чем достигается высокая эффективность использования малых доз антимикробного препарата, с одной стороны, а с другой – исключается системное воздействие на здоровые ткани и снижается возможность развития системных побочных реакций. Эти преимущества позволяют применять местное лечение при бактериальном вагинозе у беременных и лактирующих женщин [4].

Со времен открытия лактобациллы «хранилища вагинального здоровья», которая использует в качестве «оружия» молочную кислоту против патогенной флоры, так как в свою очередь молочная кислота препятствует инвазии патогенной микрофлоры, стимулирует местный иммунитет и создает условия для размножения эндогенных бактерий, т.е. лактобацилл.

Всем известно, что главным защитником микрофлоры влагалища является молочная кислота. Молочная кислота открыта шведским химиком Карлом Шееле в 1780 году из прокисшего молока. А далее В. Andersch в 1986 году впервые опубликовал работу, в которой отметил эффективность лечения БВ при использовании геля с молочной кислотой [4]. Благодаря именно молочной кислоте во влагалище поддерживается кислая среда, в которой гибнут или ликвидируются вредоносные и условно-патогенные микроорганизмы. Выработкой молочной кислоты занимаются молочнокислые бактерии. Самыми важными из них являются лактобактерии, некоторые виды которых вырабатывают еще и перекись водорода, отчего уровень pH во влагалище уменьшается еще больше. Молочную кислоту эти микроорганизмы вырабатывают в результате расщепления лактозы и гликогена. Лактоза - это молочный сахар, а гликоген - это полисахарид, который содержится в эпителии (внутренней оболочке, которая выстилает влагалище). Концентрация гликогена напрямую зависит от уровня эстрогенов: чем их больше, тем защитная оболочка прочнее. Соответственно, стенки влагалища наиболее защищены от инфекций при высокой выработке этих гормонов, то есть во время овуляции в середине менструального цикла, а менее всего - при низком, а именно до полового созревания, после менопаузы и во время беременности. Другой важнейшей задачей кислой среды, которая создается благодаря молочной кислоте, является повышение местного иммунитета. В нормальном состоянии у большинства женщин уровень pH во влагалище составляет 4,0-4,5. В таких условиях усиливается синтез интерферона (защитного белка), иммуноглобулинов (антител, которые принимают непосредственное участие в формировании иммунитета) и

макрофагов (специальных клеток, которые захватывают и уничтожают вредоносные бактерии). Кроме того, при наличии молочной кислоты кислая среда влагалища принимает участие в естественном отборе сперматозоидов (большая часть мужских половых клеток в ней просто погибает, и только лишь одна преодолевает препятствие и оплодотворяет яйцеклетку).

Современным и эффективным методом профилактики и лечения бактериального вагиноза является экзогенное введение молочной кислоты, которая имеется в основе препарата «Фемилекс». Хотелось бы отметить, полный состав вагинальных суппозиториев «Фемилекс» — это молочная кислота и полиэтиленоксидные основы (ПЭО). Благодаря бактериостатическим свойствам ПЭО создается возможность полного высвобождения включенных в них лекарственных веществ и пролонгирования их эффективности. Способность увеличивать силу антибактериального действия лекарственных препаратов связана с тем, что ПЭО обезвоживают микробную клетку. Очень важен абсорбционный эффект ПЭО при воздействии на высокогидрофильную структуру бактериальной пленки, что приводит к закрытию каналов для транспорта кислорода и питательных веществ к бактериям и ее разрушению. При этом эффективность действия антимикробных агентов повышается в десятки раз. Использование ПЭО приводит к тому, что бактерицидное действие наступает даже при действии веществ, к которым данный микроорганизм ранее был устойчив.

Принимая во внимание результаты многочисленных клинических испытаний препарата «Фемилекс», специалистами Городского центра репродукции человека с января 2015 года начато применение данного препарата.

Существует множество схем лечения бактериального вагиноза с применением молочной кислоты, как монотерапии, так и комбинированной терапии:

1) Фемилекс по 1 суппозитории вагинально на ночь 10 дней

2) Сочетание применения Гексиконом с Фемилекса, утром по 1 суппозитории вагинально Гексикон и вечером 1 суппозитория Фемилекса, либо Гексикон в течении 5 дней по 1 суппозитории 2 раза в день, затем Фемилекс 10 дней.

По результатам клинических исследований, которые проводил Кира Е.Ф. Фемилекс+Гексикон показали высокую эффективность безопасность обеих схем терапии, которые даже превосходили по эффективности стандарт-

ное лечение клиндамицином. Аскорбиновая кислота оказалась мало эффективной в качестве самостоятельного способа лечения, побочных явлений встречалось чаще. Полученные результаты позволяют рекомендовать Фемилекс как для моно терапии, так и в комбинации с Гексиконом для лечения бактериального вагиноза [5].

Ознакомившись с вышеуказанными результатами клинических исследований специалистами Городского Центра Репродукции Человека было применено лечение бактериального вагиноза по схеме: Гексикон в течении 5 дней по 1 суппозитории 2 раза в день, затем Фемилекс 10 дней. Под наблюдением находилось 38 больных в возрасте от 25 до 48 лет с диагнозом «бактериальный вагиноз». Основные жалобы больных: ощущение дискомфорта, выделения с неприятным запахом. Пациентки получали двухэтапную терапию.

Контроль осуществлялся сразу по окончании лечения и через 6 месяцев после его завершения. В процессе лечения получены следующие данные: все пациентки хорошо переносили лечение, ни одна из них не отказалась от лечения, не прервала его. Никто из пациенток не отмечал неудобства, ощущения жжения после введения таблеток. Субъективное улучшение отмечалось между 2 и 4 днями лечения (уменьшение выделений). Показатель степени чистоты влагалища претерпел следующие изменения: показатель рН влагалищного секрета от 4,6 до 3,8, который свидетельствует о достаточном количестве гликогена и лактобацилл. Системный эффект препарата не отмечен. Нормализовалось количество лейкоцитов (с 25 — сплошь/поле зрения до 5–10) с преобладанием палочковой флоры. У двоих женщин симптоматика продолжалась, они продолжили углубленное обследование на выявление ИППП.

Контрольное наблюдение, проведенное через 6 месяцев, показало, что рецидивы возникли у трех (8%) женщин в виде единичного эпизода.

Таким образом, эффективность комплексной терапии бактериального вагиноза с применением препарата «Фемилекс» составила 92%, что свидетельствует о высокой результативности и обоснованности применения молочной кислоты в комплексной терапии бактериального вагиноза. Сочетание высокой эффективности и безопасности препарата «Фемилекс» позволяет широко использовать его в практике, что существенно расширяет арсенал средств для лечения бактериального вагиноза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кориунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах. // Учебное пособие. — М., ВУНМЦ МЗ РФ, - 1999.— 80с.
2. Тютюнник В.Л. Патогенез, диагностика и методы лечения бактериального вагиноза. // Фарматека. —2005. — № 2 (98), - С.20–24.
3. Байрамова Г.Р. Клинические особенности и эффективность различных методов терапии бактериального вагиноза. // Дисс. ... канд. мед. наук.— М.— 1992.
4. Акоюн Т.Э. Бактериальный вагиноз и вагинальный кандидоз у беременных (диагностика и лечение): Дисс... канд. мед. наук.— М.— 1996.
5. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. — СПб., - 2001.—364с.

REFERENCES

1. Korshunov V.M., Volodin N.N., Efimov B.A. *Mikroekologiya vlagalishcha. Korrektsiya mikrofloryi pri vaginalnykh disbakteriozah. // Uchebnoe posobie. – M., VUNMTs MZ RF, - 1999.– 80s.*
2. Tyutyunnik V.L. *Patogenez, diagnostika i metody lecheniya bakterialnogo vaginoza. // Farmateka. –2005. – № 2 (98), - S.20–24.*
3. Bayramova G.R. *Klinicheskie osobennosti i effektivnost razlichnykh metodov terapii bakterialnogo vaginoza. // Diss. ... kand. med. nauk.– M.– 1992.*
4. Akopyan T.E. *Bakterialnyy vaginoz i vaginalnyy kandidoz u beremennykh (diagnostika i lechenie): Diss... kand. med. nauk.– M.– 1996.*
5. Kira E.F. *Bakterialnyy vaginoz. – SPb., - 2001.–364s.*

ТҮЙІНДЕМЕ

БАКТЕРИАЛДЫҚ ВАГИНОЗДА СҮТ ҚЫШҚЫЛЫН ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ

Д.Д. Мирзахметова, Э.М. Шакаралиева, Г.Т. Биржанова

*Қалалық адам репродукциясы орталығы
Қазақстан, Алматы қ.*

Құрамында сүт қышқылы бар «Фемилекс» препаратын қолдану тәжірибесі келесіні көрсетті: бактериалдық вагиноз болғанда препараттың жоғары терапевтік және алдын алу тиімділігі бар. Бұл ретте жазылу үдерісі тек клиникалық бейненің жақсаруын ғана емес, сонымен қатар қынапта рН қалыпты көрсеткіштерінің тұрақты сақталуын көрсетеді. «Фемилекс» препаратының айтарлықтай маңызы бар артықшылығы – бұл жанама құбылыстардың төмен жиілігі, бұл препаратты бактериалдық вагинозды емдеу және оның алдын алуда үстемдірек етеді.

Түйін сөздер: бактериалды вагиноз, сүт қышқылы, қынап рН, лактобактериялар, нормоценоз

SUMMARY

EXPERIENCE IN APPLICATION OF LACTIC ACID IN TREATING BACTERIAL VAGINOSIS

D.D. Mirzakhmetova, E.M. Shakaraliyeva, G.T. Birzhanova

*The City Center for human reproduction
Kazakhstan, Almaty city*

Experience in application of the drug «Femilex» containing lactic acid has shown that the drug possesses high therapeutic and preventive efficiency in treating bacterial vaginosis. The curing process thus is accompanied by not only improvement of the clinical picture, but also permanent maintenance of normal pH indicators in a vagina. Important advantage of the drug «Femilex» is a low frequency of adverse events that makes this drug more preferable in treatment and prevention of bacterial vaginosis.

Key words: bacterial vaginosis, lactic acid, vaginal pH, lactobacterium, normocenosis

УДК 616.4

СИНДРОМ ВЕНОЗНОГО ПОЛНОКРОВИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

А.Б. Бугаев

Марьинская ЦРБ
Украина, Марьинка

АННОТАЦИЯ

Целью настоящего исследования было оценить распространенность проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин с синдромом венозного полнокровия.

Для решения поставленной задачи проведено обследование 43 женщин репродуктивного возраста, у которых установлен диагноз синдрома венозного полнокровия и 41-й гинекологически и соматически здоровой женщины. Было оценено наличие признаков и степень выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани у обследованных женщин по шкале Т.Ю. Смольновой, а также изучен уровень основных маркеров дисплазии соединительной ткани: свобод-ного и пептидсвязанного оксипролина, и глюкозаминогаликанов в моче и пролина, лизина и оксипролина в крови.

Анализ наличия проявлений НДСТ показал, что в популяции у большинства женщин существуют отдельные признаки, присущие этому состоянию, но у женщин с синдромом венозного полнокровия регистрируется их накопление, что позволяет диагностировать у них НДСТ легкой или средней степени. Наиболее распространенными признаками НДСТ является миопия, плоскостопие, торакодиафрагмальный синдром в виде деформаций позвоночника и варикозная болезнь.

Проведенное исследование показало, что у пациенток с синдромом венозного полнокровия имеются фенотипические и биохимические (повышенного катаболизма коллагена) признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, что необходимо учитывать при разработке программ лечения и реабилитации указанной категории больных.

Ключевые слова: варикозное расширение вен таза, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, оксипролин, аминокислоты.

Одной из ведущих проблем современной гинекологии является синдром хронической тазовой боли. По данным исследований, проведенных в Великобритании, у 36% женщин длительная боль внизу живота вызвана спайками брюшной полости, у 14% – эндометриозом, у 13% – запорами, у 11% – объемными образованиями яичников, у 8% – воспалительными заболеваниями половых органов. В 19% случаев причина боли остается неизвестной [1]. Исследованиями последних лет доказано, что одной из частых причин хронической тазовой боли, может быть полнокровие вен таза (дилатация вен и сплетений малого таза, снижение скорости венозного кровотока), что стало возможным после широкого применения доплерографии сосудов малого таза путем цветного дуплексного сканирования у женщин с хронической тазовой болью [2]. Полнокровие обусловлено варикозным расширением вен малого таза (ВРВМТ).

ВРВМТ - патология, которую все чаще рассматривают как одну из причин хронических тазовых болей. В развитых странах от 15 до 40% взрослого населения имеют заболевания венозной системы [1]. Среди женщин, обращающихся к гинекологу по поводу хронических тазовых болей, частота варикозной болезни малого таза достигает 30%. Венозная недостаточность, приводящая к тазовым болям в 38–40% случаев, вызывает у 10–12% пациенток временную утрату трудоспособности, правильный диагноз при этом ставится лишь у 2%.

Существует точка зрения, что варикозная болезнь является генетически детерминированным коллагенозом или проявлением ангиодисплазии [3]. Морфологическая основа дисплазии соединительной ткани – это снижение содержа-

ния некоторых видов коллагена или нарушение соотношения между ними, что приводит к уменьшению прочности соединительной ткани многих органов и систем [4].

По данным литературы, до 35% практически здоровых людей имеют дисплазию соединительной ткани, 70% из них – женщины. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) проявляется в нарушении развития органов и тканей в эмбриогенезе и в постнатальном периоде [4,5].

Внешним проявлением ДСТ служит наличие так называемых стигм дизэмбриогенеза, которые могут проявляться как явными пороками, так и малозаметными признаками. Некоторые авторы считают, что основными причинами ДСТ является мультифакторное воздействие на плод в период внутриутробного развития. Это отягощенный перинатальный и натальный периоды: плохое здоровье матери, тератогенное воздействие на плод, в том числе и ятрогенное. Особенно значима роль неблагоприятной экологии [4,5]. Синтез коллагена нарушается не только при ДСТ, но и при гипотиреозе, низкокалорийном питании. Существенное влияние на распад коллагена оказывают эстрогены и глюкокортикоиды [5].

Преобладание у женщин с варикозным расширением вен малого таза (ВРВМТ) симптомов, синдромов и заболеваний, являющихся системным проявлением ДСТ, послужило поводом для предположения о ведущей роли слабости соединительной ткани в генезе рассматриваемого заболевания [1,2,3]. Проведенные клинические, биохимические и морфологические исследования соединительной ткани у здоровых женщин и у пациенток с ВРВМТ показали, что у последних преобладают маркеры, указывающие на наличие ДСТ [5].

Целью настоящего исследования было оценить распространенность проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин с синдромом венозного полнокровия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленной задачи проведено обследование 43 женщины репродуктивного возраста (1 группа), у которых установлен диагноз синдрома венозного полнокровия и 41-й гинекологически и соматически здоровой женщины (2 группа). Было оценено наличие признаков и степень выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани у обследованных женщин по шкале Т.Ю. Смольновой [6], а также изучен уровень основных маркеров дисплазии соединительной ткани: свободного и пептидсвязанного оксипролина, и глюкозаминогликанов в моче и пролина, лизина и оксипролина в крови.

Было оценено наличие признаков и степень выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани у обследованных женщин по шкале Т.Ю. Смольновой (2003). Из большого количества классификаций была выбрана именно эта, так как она наиболее распространена и учитывает наличие варикозного расширения вен, как один из симптомов НДСТ. В основу данной классификации входят признаки различных систем и органов, имеющих определенное количество баллов. На основании суммы баллов выделяется три степени тяжести НДСТ: от 0 до 9 баллов - легкой степени, от 10 до 16 баллов - средней степени (умеренно выраженная), более 17 баллов - тяжелой степени (выраженная). Оценивается частота малых (1 балл), больших (2 балла) и тяжелых (3 балла) признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

За референтные значения принимали показатели в моче свободного оксипролина 12-13 мкмоль / л, а пептидсвязанного - 120-140 мкмоль /л. Так как количество оксипролина в моче зависит от поступления коллагена с пищей, анализ проводили после соблюдения пациенткой в течение трех предыдущих суток ограничивающей диеты. Из питания исключали крепкие бульоны, заливные блюда, некоторые продукты (например, свекла) и лекарственные препараты (аспирин, витамин С и др.), вызывающие изменение цвета мочи. Это позволило исключить влияние коллагена пищи на результат и более точно отразить распад коллагена. За референтные значения гликозаминогликанов в моче принимали показатели в пределах 13-21,4 мкмоль /сутки. Кроме того, в рамках данного исследования дополнительно изучался уровень оксипролина (референтные значения 0,3-0,6 мг/дл), лизина (референтные значения 1,6-4,0 мг/дл) и пролина (референтные значения 1,1-5, 4 мг/дл) в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Женщины обследованных групп были в возрасте от 22 до 44 лет. Средний возраст достоверно не отличался и составил $28,72 \pm 0,50$ и $29,84 \pm 0,60$ лет соответственно по группам ($p=0,1560$).

Статистическая обработка данных выполнялась на ПК с использованием пакетов программ Word и Excel. Рассчитывались средние величины, ошибка средней и доли. Данные считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди малых признаков НДСТ достоверные различия зарегистрированы нами только по частоте наличия у обследованных миопии. Женщины 1-й группы имели ее в 3 раза чаще (32,56 % по сравнению с 12,20%, $p=0,0258$). По некоторым другим показателям (наличие тонких ломких рыжих волос, аллергические заболевания, боли в центре стопы; вегето-сосудистая дистония), хотя группы и отличались почти в 2-3 раза, но разница не была статистически значимой ($p > 0,05$). Это, возможно, было связано с небольшим объемом выборки и низкой частотой признаков в популяции. Такие признаки, как косоглазие и голубые склеры не были зарегистрированы ни в одном случае.

Средний балл по шкале малых признаков составил в 1-й группе $2,05 \pm 0,21$, а во 2-й - $1,20 \pm 0,18$ ($p=0,0027$). То есть у женщин с застойным тазовым синдромом малые признаки НДСТ регистрировались в среднем вдвое чаще, чем при его отсутствии. В то же время надо отметить, что гинекологически здоровые женщины также имеют те или иные отдельные признаки НДСТ.

Среди больших признаков НДСТ обнаружены достоверные различия среди обследованных с наличием застойного тазового синдрома и без него по следующим показателям: плоскостопие (25,58 и 31,71% по сравнению с 7,32%, $p_{1-2} = 0,5344$, $p_{1-3} = 0,0248$, $p_{2-3} = 0,0053$), наличие варикозной болезни или геморроя (16,28 и 14,63% по сравнению с 2,44%, $p_{1-2} = 0,6831$, $p_{1-3} = 0,0308$, $p_{2-3} = 0,0481$) и преждевременных родов у женщины или ее мамы (16,28 и 12,20% в сравнении в 3-й группе таких не было, $p_{1-2} = 0,4154$, $p_{1-3} = 0,0016$, $p_{2-3} = 0,0210$).

Надо отметить, что почти каждая третья женщина 1-й группы имели плоскостопие, и только каждая шестая – варикозную болезнь нижних конечностей или геморрой. То есть расширение вен таза может быть первым проявлением развития варикозной болезни.

Группы также отличались по некоторым другим показателям, но разница не оказалась достоверной. Так пролапс гениталий и грыжи у родственников первой линии встречался в 1-й группе почти в 5 раз чаще (13,95 % по сравнению с 2,44%, $p = 0,0563$), но различия не были статистически значимыми. По данным разных авторов пролапс гениталий и грыжи является одним из проявлений НДСТ [4,5,6]. То, что в нашем исследовании мы не обнаружили различия можно объяснить по-разному: малой выборкой, отсутствием у пациенток полной информации о состоянии здоровья родственников или тем, что НДСТ имеет различные проявления.

Женщины 1-й группы также чаще (в 1,9 раза) имели патологию осанки, а именно сколиоз, кифоз, кифосколиоз имели 23,26 %, тогда как во 2-й 12,20 % ($p > 0,05$). Возможно, отсутствие различия объясняется тем, что существуют другие причины развития этих состояний [7].

Склонность к переломам и вывихам (4,65 % по сравнению с 2,44 %), дисплазия тазобедренного сустава (6,98 %) в анамнезе также регистрировались чаще, но статистически данные не отличались ($p > 0,05$ во всех случаях).

Нами не зарегистрировано ни одного случая выполнения упражнений «мостик», «шпагат», «лотос», что может объясняться низкой распространенностью занятиями гимнастическими видами спорта среди населения. Также не было

пациенток со значительной растяжимостью кожи, положительной пробой щипка и податливостью ушных раковин.

Таким образом, средний балл по большим признакам НДСТ в 1-й группе составил $2,88 \pm 0,34$, а во 2-й он был достоверно меньше – $0,93 \pm 0,22$ ($p < 0,0001$).

Тяжелые проявления НДСТ вообще не встречались среди гинекологически здоровых женщин и регистрировались в отдельных случаях при наличии застойного тазового синдрома. Учитывая низкую частоту этих состояний, достоверная разница между группами по их частоте не выявлена ($p > 0,05$ по всем признакам). В то же время, средний балл по этому разделу шкалы был статистически значимо выше и составил $0,42 \pm 0,16$ и 0 соответственно по группам ($p = 0,0127$).

Расчет среднего балла в целом по шкале Смольной показал, что он был в 2,5 раза выше у женщин с застойным тазовым синдромом ($5,21 \pm 0,46$) по сравнению с гинекологически здоровыми ($2,12 \pm 0,30$, $p < 0,0001$) и отвечал легкой степени НДСТ. В то же время анализ индивидуальных показателей показал, что у 5 (11,63%) женщин 1-й группы сумма баллов превышала 9, то есть отвечала НДСТ средней степени. Во 2-й группе большинство женщин (28 или 68,29%) имели только 1 (в 11 или 26,83%) или 2 (в 8 или 19,51%) малых признака НДСТ, или не имели их вообще (9 или 21, 95%) и ни у одной суммарный показатель не превысил 6 баллов.

Таким образом, анализ наличия проявлений НДСТ показал, что в популяции у большинства женщин существуют отдельные признаки, присущие этому состоянию, но у женщин с застойным тазовым синдромом регистрируется их накопление, что позволяет диагностировать у них НДСТ легкой или средней степени. Наиболее распространенными признаками НДСТ является миопия, плоскостопие, торакодифрагмальный синдром в виде деформаций позвоночника и варикозная болезнь.

Изучение маркеров обмена коллагена в моче (Табл.1) показало, что у пациенток с синдромом венозного полно-

кровия отмечено достоверное повышение ($15,67 \pm 0,35$ по сравнению с $12,29 \pm 0,09$ мкмоль/л) концентрации свободного и снижение -- пептидсвязанного ($107,03 \pm 2,00$ по сравнению с $129,49 \pm 0,92$ мкмоль/л) оксипролина.

Согласно данным литературы, одним из основных показателей метаболизма коллагена является содержание оксипролина. Оксипролина (производное пролина) - одна из основных аминокислот коллагена, что позволяет считать его маркером, отражает катаболизм этого белка. Около 20% оксипролинсодержащих пептидов, высвобождаются из коллагеновых молекул, экскретируются с мочой. Только 1% оксипролина мочи находится в свободном виде, остальные 99% являются компонентами пептидов. При нарушениях синтеза коллагена уменьшаются поперечные связи в фибриллы коллагена, что приводит к росту содержания легко растворимого коллагена. Поэтому у больных с нарушенным метаболизмом соединительной ткани увеличивается экскреция оксипролина с мочой, содержание его свободной фракции и уменьшается содержание связанной фракции. При этом выраженность биохимических изменений коррелирует с тяжестью патологического процесса [5]. Кроме того зарегистрировано повышение уровня глюкозаминогликанов в моче, что свидетельствует о катаболизме межклеточного вещества соединительной ткани [8].

В тоже время анализ содержания таких аминокислот как лизин и пролин в сыворотке крови (Табл.2), выявил их достоверное снижение и повышение уровня оксипролина по сравнению со здоровыми женщинами

Как известно, оксипролин присутствует в большом количестве в составе всех типов коллагена соединительной ткани, и повышенное его содержание в крови может рассматриваться как косвенный маркер гиперкатаболизма коллагена. Кроме того, лизин и пролин являются предшественниками проколлагена, и изменение их содержания также может указывать на нарушения процесса синтеза коллагена [5]. Т.И. Кадурина (1999, 2000) обнаружила значительные изменения спектра

Таблица 1 – Уровень маркеров обмена коллагена в моче обследованных женщин, $M \pm SE$

Показатель	Группы		p
	1 группа, n=43	2 группа, n=41	
Свободный оксипролин, мкмоль/л	$15,67 \pm 0,35$	$12,29 \pm 0,09$	$<,0001$
Пептидсвязанный оксипролин, мкмоль/л	$107,03 \pm 2,00$	$129,49 \pm 0,92$	$<,0001$
Гликозаминогликаны, мкмоль/сут	$22,68 \pm 0,94$	$17,01 \pm 0,51$	$<,0001$

Таблица 2 – Концентрация отдельных аминокислот в сыворотке крови обследованных женщин, $M \pm SE$

Показатель	Группы		p
	1 группа, n=43	3 группа, n=41	
Оксипролин, мг/дл	$0,89 \pm 0,02$	$0,40 \pm 0,03$	$<,0001$
Пролин, мг/дл	$1,84 \pm 0,12$	$3,67 \pm 0,14$	$<,0001$
Лизин, мг/дл	$2,07 \pm 0,09$	$3,03 \pm 0,09$	$<,0001$

аминокислот у больных с наследственными болезнями соединительной ткани, в том числе и при MASS-фенотипе.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное исследование показало, что у пациенток с синдромом венозного полно-

кротия имеются фенотипические и биохимические (повышенного катаболизма коллагена) признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, что необходимо учитывать при разработке программ лечения и реабилитации указанной категории больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хоменко Н.Е., Восканян Ю.Э., Гаспарян С.Е. ЖРОАГ. – 2006, - 1, - С. 44-47.
2. Артымук Н.В. Рос. вест. акуш.-гинеколога. – 2007, - 6, - С.74-77.
3. Богачев В.Ю. Consilium medicum. – 2006, - 1(1), - С. 20-23.
4. Шильяев Р.Р., Шальнова С.Н. Вопросы современной педиатрии. – 2003, - 2 (5), - С. 61-67.
5. Кадурин Т.И. Наследственные коллагенопатии. Клиника, диагностика, лечение, диспансеризация. - СПб.: Невский диалект, - 2000, - 270 с.
6. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В. Клиническая медицина. – 2003, - 8, - С.42-47.
7. Левин А.В., Викулов А.Д. Ярославский педагогический вестник. – 2013, - 4 (3), - С.178-181.
8. Слутский Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. - М.: Медицина, - 1969, - 375 с.

REFERENCES

1. Homenko N.E., Voskanyan Yu.E., Gasparyan S.E. ZhROAG. – 2006, - 1, - S. 44-47.
2. Artyimuk N.V. Ros. vest. akush.-ginekologa. – 2007, - 6, - S.74-77.
3. Bogachev V.Yu. Consilium medicum. – 2006, - 1(1), - S. 20-23.
4. Shilyaev R.R., Shalnova S.N. Voprosyi sovremennoy pediatrii. – 2003, - 2 (5), - S. 61-67.
5. Kadurina T.I. Nasledstvennyye kollagenopatii. Klinika, diagnostika, lechenie, dispanserizatsiya. - SPb.: Nevskiy dialekt, - 2000, - 270 s.
6. Smolnova T.Yu. Buyanova S.N., Savelev S.V. Klinicheskaya meditsina. – 2003, - 8, - S.42-47.
7. Levin A.V., Vikulov A.D. Yaroslavskiy pedagogicheskiy vestnik. – 2013, - 4 (3), - S.178-181.
8. Slutskiy L.I. Biohimiya normalnoy i patologicheskoy izmenennoy soedinitelnoy tkani. - M.: Meditsina, - 1969, - 375 s.

ТҮЙІНДЕМЕ

ВЕНАЛЫҚ ҚАН КӨБЕЮІ БАЙЛАНЫСТЫРУШЫ ТІННІҢ САРАЛАНБАҒАН ДИСПЛАЗИЯСЫ БЕЙНЕСІ РЕТІНДЕ

А.Б. Бугаев

Марьинск ОАА

Украина, Марьинка

Берілген нақты зерттеудің мақсаты – әйел кісілердегі веналық қан көбеюі синдромды байланыстырғыш тіннің сараланбаған дисплазиясының таралымын бағалау.

Қойылған мақсатты шешу үшін веналық қан көбеюі диагнозы қойылған 43 репродуктивті жас мөлшеріндегі, 41 гинекологиялық және соматикалық дені сау әйел кісілер тексерілді. Тексерілген әйел кісілердегі байланыстырушы тіннің сараланбаған дисплазиясының белгілері мен айқындылық дәрежесі Т.Ю.Смольнова шкаласы бойынша бағаланды, сонымен қатар байланыстырушы тіннің дисплазиясының негізгі маркерлерінің деңгейі: оксипролиннің бос және пептидбайланыстысы, несептегі глюкозаамингаликандардың мөлшері және қандағы оксипролиннің деңгейі зерттелді.

БТСД айқындылығының болуы әйел кісілердегі таралымның осы күйге тән жеке қасиеттерінің бар екені көрсетілді, бірақ веналық қан көбеюі синдром әйел кісілерде олардың жинақталуы, яғни жеңіл немесе орта дәрежелі БТСД анықтауға мүмкіндік беретіндігі тіркелген. БТСД едәуір таралған белгілері – миопия, жалпақ табандылық, омыртқа пішінінің өзгеруі түріндегі торакодиаграгмалық синдромы және қан тамырларының түйнеліп кеңеюі.

Жүргізілген зерттеулер веналық қан көбеюі анықталған емделуші әйел кісілерде сараланбаған дисплазияның фенотиптік және биохимиялық қасиеттерінің (коллагеннің жоғарылаған катаболизмі) болуы, аталған топтағы науқастарды емдеу және оңалту кезінде ескеріп, емдеу бағдарламалық дұрыс таңдау керектігін айқындады.

Түйін сөздер: жамбас қан тамырларының түйнеліп кеңеюі, байланыстырушы тіннің сараланбаған дисплазиясы, оксипролин, амин қышқылдары

SUMMARY

PELVIC CONGESTIVE SYNDROME AS A MARK OF CONNECTIVE TISSUE UNDIFFERENTIATED DYSPLASIA

A.B. Bugaev

Mariinka District Hospital

Ukraine, Mariinka

The purpose of this study was to evaluate the prevalence of signs of undifferentiated connective tissue dysplasia in women with pelvic congestive syndrome.

To solve the problem were examined 43 reproductive age women with pelvic congestive syndrome and 41 gynecologically and physically healthy women. It has been evaluated the presents of signs and severity of undifferentiated connective tissue dysplasia in women according to Smolnova scale and studied the level of the main markers of connective tissue dysplasia: a free and peptidbound hydroxyproline and glycosaminoglycans in urine and proline, lysine and hydroxyproline in blood.

Analysis of the presence of symptoms NCTD showed that most women, have some signs of this state, but in women with the pelvic congestive syndrome there are their accumulation that allows to diagnose mild or moderate NCTD. The most common signs of NCTD are: myopia, flatfoot, thoracodiaphragmatic syndrome and varicose veins disease.

The study showed that patients pelvic congestive have phenotypic and biochemical (increased collagen catabolism) signs of undifferentiated connective tissue dysplasia - that need to be taking into account in developing treatment and rehabilitation programs of this category of patients.

Key words: *pelvic veins varicosis, undifferentiated connective tissue dysplasia, hydroxyproline, amino acids*

УДК 616.4

ОЦЕНКА МИКРОЯДЕРНОГО ТЕСТА В КЛЕТКАХ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

А.А. Юнусов, Б.М. Карыпбаева, Л.А. Бадельбаева, М.С. Шишиморова

*Кыргызский Научный Центр репродукции человека,
Кыргызстан, Бишкек
Институт Репродуктивной Медицины, Центр «ЭКО»,
Казахстан, Алматы*

АННОТАЦИЯ

В работе представлены данные исследования формирования микроядер и кариологических показателей в буккальных эпителиоцитах у женщин репродуктивного возраста с гипо- и гипертиреозом, выражающиеся в повышенной частоте выявления микроядер в клетках, ядерных протрузиях, пролиферативных и некротических изменений, отражающие цитогенетические и хромосомные абберации при патологии щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа, микроядерный тест, кариологические показатели, клетки буккального эпителия.

Актуальность исследований, включающих идентификацию и регистрацию клеток, имеющих в своем составе микроядра (МЯ), объясняется тем, что данные структуры часто встречаются при различных заболеваниях [1,2]. Обнаружение клеток, имеющих в своем составе МЯ, может позволить использовать их в качестве своеобразного маркера патологических изменений в организме, с освещением цитогенетических, пролиферативных, деструктивных изменений в клетках [3]. Образование МЯ свидетельствует не только об активации апоптоза, но и о наличии повреждения хромосом, что ведет за собой потерю части генетического материала, а также ее генетической предрасположенности к заболеванию [4,5]. Соотношение жизнеспособных клеток и клеток, содержащих МЯ, является важным показателем при цитологических исследованиях [6].

Несмотря на то, что исследований по определению частоты МЯ в клетках при патологии щитовидной железы (ЩЖ) до настоящего времени не проводилось, можно предположить, что изменения в кариологических показателях при различных заболеваниях ЩЖ будут происходить, в силу важности данного эндокринного органа в обменных процессах организма, а также присутствия генетической предрасположенности к формированию патологии ЩЖ.

Целью исследования явилось определение кариологических показателей эксфолиативных клеток у женщин репродуктивного возраста с гипо- и гипертиреозом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объекта исследования явились 100 женщин репродуктивного возраста, из которых: 20 – здоровых женщин (контрольная группа); 44 женщины с гипотиреозом (I клиническая группа); 36 женщин с гипертиреозом (II клиническая группа). Для верификации диагноза гипо- и гипертиреоза проводили определение в плазме крови содержание тиреотропного гормона, общего и свободного трийодтиронина, общего и свободного тироксина, антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе методом иммуноферментного анализа

наборами фирмы «АЛКОР-БИО» (Россия) с использованием анализатора «Мультискан».

Проведение МЯ теста проводили по методу А.Е. Tolbert et.al. [7]. Регистрация ядерных аномалий проводили по методу Л.П. Сычевой [4].

Статистическая обработка материала проводилась методом вариационной статистики с использованием компьютерной программы «Statistic – 6,0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали наши исследования (таблица 1) у женщин с гипотиреозом наблюдается достоверное увеличение частоты клеток с МЯ по сравнению с показателем контрольной группы ($P < 0,01$). При этом частота клеток с протрузиями и соответственно суммарная частота клеток с МЯ и протрузиями достоверно выше ($P < 0,05$ – $P < 0,01$). Показатель частоты клеток с атипичной формой ядра не достигла достоверных значений ($P > 0,05$). Со стороны показателей пролиферации наблюдается увеличение клеток с двумя ядрами ($P < 0,05$) и суммарной пролиферации ($P < 0,05$), а значение клеток с круговой насечкой осталось в пределах значения контроля ($P > 0,05$). Показатели ранней стадии деструкции ядра свидетельствовали об увеличении клеток с перинуклеарной вакуолью и вакуализацией ядра ($P < 0,05$). При этом частота клеток с конденсацией хроматина становилась меньше ($P < 0,05$). При завершении деструкции ядра происходит увеличение клеток с кариопикнозом и апоптозными телами ($P < 0,05$), а частота клеток с конденсацией хроматина и лизисом ядра свидетельствуют о снижении интенсивности обновления буккального эпителия у женщин с гипотиреозом.

В группе женщин с гипертиреозом в кариологических показателях в целом сохраняется схожая картина, что и в группе женщин с гипотиреозом. Отличительными чертами изменений является то, что показатели пролиферации клеток не достигают достоверных значений относительно контрольных значений ($P > 0,05$), а также значение клеток с кариопикнозом не имеют значимого значения ($P > 0,05$). Значение других кариологических

показателей соответствуют значениям I клинической группы ($P < 0,05$ - $P < 0,01$).

Основными механизмами образования МЯ являются фрагментация хромосом в результате повреждения ДНК. Протрузии, подобно МЯ, могут быть образованы фрагментами хромосом или отставшими при нарушении веретена деления целыми хромосомами, ядерная оболочка вокруг которых соединена с оболочкой основного ядра, а также образовывается путем почкования интерфазных ядер в связи с удалением из ядра и из клетки амплифицированной ДНК и элиминацией из ядра ДНК – репарационных комплексов. Двухядерные клетки образуются преимущественно в результате полиплоидирующего ацитокинетического митоза. Ядра с круговой насечкой, по-видимому, образуются в процессе незавершенного митоза, при этом нарушается не только цитотомия, но и кариотомия. Результаты частоты клеток с конденсацией хроматина и лизисом ядра свидетельствуют о снижении интенсивности обновления буккального эпителия при патологии ЦЖ у женщин.

Оценка значимости апоптоза в клеточной гибели проведена по значениям частот выявления апоптозных тел и пикнотических ядер. Апоптоз в первую очередь связан с нерепарируемыми повреждениями хромосом, такие как многочисленные разрывы ДНК, нарушение ее конфигурации, сшивки между цепями, а также с неправильной сегрегацией хромосом.

Тест на индукцию МЯ в клетках буккального эпителия позволяет оценить 3 группы показателей:

- пролиферативную, репликационную и митотическую активность клеток;
- тип повреждения генома;
- варианты клеточной гибели – апоптоз и некроз.

Каждая группа этих показателей характеризуют неспецифические генетические изменения. Благодаря возможности одновременного выявления всего комплекса проявления нестабильности генома, МЯ тест является уникальным цитогенетическим методом. Поскольку индукция большинства генетических повреждений является неспецифическим ответом на действие генотоксичности, с помощью этого теста, возможно, верифицировать источник генотоксичной активности.

ВЫВОДЫ

1. Патологические изменения ЦЖ у женщин оказывают выраженное влияние на эксфолиативные клетки буккального эпителия, которые проявляются повышенной частотой выявления МЯ в клетках, ядерных протрузий, пролиферации клеток и клеток с некротическими и апоптозными телами, что отражает соответствие суммы цитогенетических нарушений и хромосомных aberrаций.

2. Существует феномен генетической предрасположенности к заболеваниям ЦЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Калаев В.Н. Частота встречаемости клеток с микроядрами в плоском эпителии, полученном из соскобов с шейки матки женщин детородного возраста при различных физиологических состояниях в норме и при воспалении // В.Н. Калаев, А.К. Буторина, О.Л. Кудрявцева // *Естествознание и гуманизм*. – 2006. – Т.3. - №2. – С. 22-23.
2. El-Zein R.A. Cytokinesis blocked micronucleus assay as a novel biomarker for lung cancer risk // R.A. El-Zein, M.B. Schabath, C.J. Etzel et. al. // *Cancer. Res.* – 2006. – V. 66. – N12. – P. 6449-6456.
3. Ильин Д.А. Аспекты формирования микроядер (обзор литературы) // *Естествознание и гуманизм*. – 2006. – Т. 3., № 3. – С. 67-73.
4. Сычева Л.П. Биологическое значение, критерии определения и пределы варьирования полного спектра кариологических показателей при оценке цитогенетического статуса человека // *Медицинская генетика*. – 2007. – № 11. – С. 3-11.
5. Pawitan J.A. Sensitivity and specificity of the micronucleus test in hypotonic-swollen mononuclear leucocytes compared to the micronucleus test in binucleated lymphocytes to assess chromosomal breaks // J.A. Pawitan, T.A. Suryoma // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* – 2006. – N3. – P. 175-180.
6. Poma A. Genotoxicity induced by fine urban air particulate matter in the macrophage cell line RAW 264.7 // *Toxicol In vitro*. – 2006. – V. 20. – N6. – P. 1023-1029.
7. Tolbert A.E., Shy C.M., Allen J.M. Micronuklei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development // *Mut. Res.* – 1992. – Vol. 271. – P. 69-77.

REFERENCES

1. Kalaev V.N. Chastota vstrechaemosti kletok s mikroyadrami v ploskom epiteli, poluchennom iz soskobov s sheyki matki zhenshin detorodnogo vozrasta pri razlichnykh fiziologicheskikh sostoyaniyah v norme i pri vospalenii // V.N. Kalaev, A.K. Butorina, O.L. Kudryavtseva // *Estestvoznaniye i gumanizm*. – 2006. – T.3. - №2. – S. 22-23.
2. El-Zein R.A. Cytokinesis blocked micronucleus assay as a novel biomarker for lung cancer risk // R.A. El-Zein, M.B. Schabath, C.J. Etzel et. al. // *Cancer. Res.* – 2006. – V. 66. – N12. – P. 6449-6456.
3. Ilin D.A. Aspekty formirovaniya mikroyader (obzor literatury) // *Estestvoznaniye i gumanizm*. – 2006. – T. 3., № 3. – S. 67-73.
4. Syicheva L.P. Biologicheskoe znachenie, kriterii opredeleniya i predely varirovaniya polnogo spektra kariologicheskikh pokazateley pri otsenke tsitogeneticheskogo spektra kariologicheskikh pokazateley pri otsenke tsitogeneticheskogo statusa cheloveka // *Meditsinskaya genetika*. – 2007. – № 11. – S. 3-11.

5. Pawitan J.A. Sensitivity and specificity of the micronucleus test in hypotonic-swollen mononuclear leucocytes compared to the micronucleus test in binucleated lymphocytes to assess chromosomal breaks /J.A. Pawitan, T.A. Suryoma //Anal. Quant. Cytol. Histol. – 2006. – N3. – P. 175-180.
6. Poma A. Genotoxicity induced by fine urban air particulate matter in the macrophage cell line RAW 264.7 //Toxicol In vitro. – 2006. – V. 20. – N6. – P. 1023-1029.
7. Tolbert A.E., Shy C.M., Allen J.M. Micronuklei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development // Mut. Res. – 1992. – Vol. 271. – P. 69-77.

ТҮЙІНДЕМЕ

ҰРПАҚТЫ БОЛУ ЖАСЫНДАҒЫ ҚАЛҚАНША БЕЗДІҢ ПАТОЛОГИЯСЫ ӘЙЕЛДЕР ЖАСУШАЛАРЫНДА БАҒАЛАУ МИКРОЯДРОЛЫҚ СЫНАҚ

А.А. Юнусов, Б.М. Карыпбаева, Л.А. Бадельбаева, М.С. Шишиморова

*Адам ұрпағын өрбіту, Қырғыз ғылыми орталығы Қырғызстан, Бішкек
Репродуктивті медицина институты, орталығы «ЭКО», Қазақстан, Алматы*

Жұмыста қалқанша безі патологиясында цитогенетикалық және хромосомалық абберацияны көрсететін жасушалардағы, ядролық протрузиясы, пролиферативті және некротикалық өзгерістерде микроядролардың айқындалуының жоғарылатылған жиілігінде көрінетін, гипо- және гипертиреозы бар бала туатын жастағы әйелдердің буккальды эпителиоциттеріндегі микроядролар мен кардиологиялық көрсеткіштердің қалыптасуын зерттеу деректерін ұсынылған.

Түйін сөздер: қалқанша безі, микроядролық тест, кардиологиялық көрсеткіштер, буккальды эпителия жасушалары.

SUMMARY

EVALUATION OF MICRONUCLEUS TEST IN CELLS WITH THYROID GLAND PATHOLOGY OF REPRODUCTION AGE WOMEN

A.A. Yunusov, B.M. Karypbaeva, L.A. Badelbaeva, M.S. Shishimorova

*Kyrgyz Scientific Centre reproduction human,
Kyrgyzstan, Bishkek
Institute of Reproductive Medicine, IVF
Kazakhstan, Almaty*

In this article is given data of micronucleus formation and karyological indicators in buccal epithelial cell in reproduction age women, the sample of women is those who has hypo and hyperthyroidism expressed in increased frequency micronuclear presence in cells, nuclear protrusion, proliferative and necrotizing changes, reflecting cytogenetic and chromosome aberration in thyroid gland pathology.

Key words: thyroid gland, micronucleus test, karyological indicators, buccal epithelium cells.

УДК 618.1-089

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ МОДИФИЦИРОВАННОЙ ПРОМОНТОФИКСАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ПРОЛАПСА

Д.В. Джакупов, А.Р. Онлас, Р.Р. Избакиева

Институт Репродуктивной Медицины

Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В работе предоставлен анализ результатов полученных после оперативного лечения генитального пролапса путем модифицированной промонтафиксации на базе отделения оперативной гинекологии Института Репродуктивной Медицины (ИРМ) за период с октября 2010г по декабрь 2014г.

Ключевые слова: генитальный пролапс, промонтафиксация, сетчатый протез, хирургия тазового дна, синдром тазовой десценции.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пролапс тазовых органов — это заболевание, объединяющее группу нарушений связочного аппарата матки и влагалища, приводящие к опущению и выпадению внутренних половых органов, проявляющееся смещением гениталий до влагалищного входа или выпадением за его пределы на поздних стадиях заболевания.

Новые представления об анатомии тазового дна и улучшенное понимание патофизиологии тазовой статики, привели к формированию более полного определения симптомокомплекса анатомических и функциональных расстройств, обозначенного как синдром генитальной десценции. Современными авторами выявлено, что залогом успешного лечения пролапса является восстановление равновесия между всеми опорными структурами таза. Тогда как, реконструкция только одного из элементов этой многоуровневой системы приводит к усугублению дисбаланса и влечет за собой компенсаторное развитее пролапса в другом сегменте [4,5].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Данные литературы относительно распространенности генитального пролапса весьма противоречивы. На сегодня нет ни одного эпидемиологического исследования, в котором бы приводились показатели исследуемой патологии в мире, по отдельным странам, в зависимости от этнической и социальной принадлежности [6].

Распространенность тазового пролапса варьирует от 1% до 45-50% среди женщин репродуктивного и пожилого возраста. При наличии симптомов заболевание наблюдается лишь в 3-5 % случаев, однако, при вагинальном осмотре частота патологии возрастает до 50% [7].

В России синдром тазовой десценции занимает третье место в структуре всех гинекологических заболеваний. Число больных с исследуемой нозологией колеблется от 15% до 30% [1,3].

Актуальность данного заболевания связана не только с наметившейся тенденцией к увеличению патологии у возрастных пациенток, а также среди женщин среднего и молодого возраста, но и с высоким риском рецидивов заболевания, повторных оперативных вмешательств [2]. Так, по данным ряда авторов, в возрасте до 80 лет от 6,3% до 19%

женщин имеют пожизненный риск хирургического вмешательства с целью лечения генитального пролапса, а 30% женщин – риск повторной хирургии тазового дна [8,9]. В других работах частота повторных оперативных вмешательств, при пролапсе органов малого таза достигала 43-58% [10,11].

Генитальный пролапс – глобальная проблема, далеко вышедшая за рамки сугубо медицинской, является экономическим бременем для женщин и системы здравоохранения каждой страны. Boyles S.H., Subak L.L. с соавторами установили, что примерно 200.000 женщин ежегодно подвергаются хирургическому лечению генитального пролапса в США. При этом здравоохранение США каждый год тратит более 1 млрд. долларов на хирургию тазовой десценции [12,13]. Сегодня системы здравоохранения всех стран направлены на профилактику заболевания, а не вложения финансов на его излечение.

С 2010 г. в отделении оперативной гинекологии ИРМ проводится лапароскопическая модифицированная промонтафиксация для коррекции пролапса тазовых органов.

ЦЕЛЬ

Целью нашего исследования является анализ эффективности модифицированной лапароскопической промонтафиксации в лечении генитального пролапса у пациенток в период с октября 2010 года по декабрь 2014 года.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы и пролечены 51 пациентка с различной степенью выраженности пролапса органов малого таза. Были использованы анамнестические, клинические, аналитические, биофизические и статистические методы исследования. Статистическая обработка полученных данных выполнялась на персональном компьютере с использованием стандартного пакета данных Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате миграции 12 пациенток анализу подверглись данные 39 женщин с пролапсом гениталий II-IV степени. Возраст пациенток варьировал от 34 до 74 лет. Средний возраст больных составил 59,2±1,43. Пик заболеваемости приходится на период 60-69 лет и составил 49% (19 пациенток).

Анализ городской принадлежности выявил наибольший процент исследуемых женщин проживающих в городе 84,6% (33 пациентки), удельный вес пациенток областных регионов составил 15,4% (6 пациенток).

В ходе исследования выявлено большее количество пациенток коренного населения, что составило 18 человек (46,2 %) , лица русской национальности 43,6 % - 17 исследуемых и другие национальности - 10,2% (4 пациентки).

В 18% (7 случаев) наблюдалась наследственная предрасположенность к системной несостоятельности соединительно-тканых структур.

Наиболее частыми жалобами, предъявляемыми пациентками были: чувство инородного тела (37,3%) и жалобы, связанные с нарушением мочеиспускания (39,2%). Дискомфорт при ходьбе составил 30,7%, та-

зовые боли - 25,6%. Меньше всего пациенток беспокоила диспареуния – 5,1%. См. таблицу 1.

Особенностей в становлении менструальной и детородной функций не отмечено.

Из 39 обследуемых пациенток регулярной половой жизнью живут 16 женщин (41%), 23 пациентки (59 %) не имеют половых контактов по причине отсутствия полового партнера, а также вследствие чувства дискомфорта и стеснения во время коитуса.

В результате анализа анамнеза жизни выявлены основные факторы риска: роды через естественные родовые пути (97,4%), родовая травма (66,6 %), избыточный вес, ожирение (52,95%), тяжелый физический труд (33,3%). См. таблицу 2.

Данные о частоте и характере экстрагенитальной патологии у пациенток представлены в таблице № 3.

Таблица 1 – Характеристика жалоб пациентов с генитальным пролапсом

Характер жалоб	Абсолютное число	%
Чувство инородного тела во влагалище	26	66,6
Жалобы, связанные с мочеиспусканием	15	38,5
Дискомфорт при ходьбе	12	30,7
Тазовые боли	10	25,6
Чувство тяжести в промежности	9	23,0
Диспареуния	2	5,1

Таблица 2 – Факторы риска пролапсов ОМТ.

Факторы риска	Абсолютное число	%	
Роды через естественные родовые пути	38	97,4	
Разрывы в родах/эпизиотомия	25+1	66,6	
ИМТ	Ожирение	14	27,45
	Избыточный	13	25,5
≥3 родов	13	33,3	
Работа связанная с физическим трудом	13	33,3	
Роды крупным плодом	8	20,5	

В ходе исследования установлено, что удельный вес пациенток с пролапсом матки составил 77 % (30), пролапсом шейки матки 10,2% (4), культы влагалища 12,8% (5). У 23% пациенток (9) в анамнезе были проведены оргоуносящие операции по поводу множественных миом тела матки.

Нами были проведены два вида оперативных вмешательств: лапароскопическая модифицированная промонтажация (8 пациенток) и сочетанные операции (31 пациентка). В 30,7% случаев лапароскопическая модифицированная промонтажация сочеталась с экстирпа-

циями и ампутациями матки в связи с множественными миомами тела матки и гиперпластическими процессами эндометрия. У 10,3% женщин коррекция стрессового недержания мочи была проведена с помощью трансобтураторной уретропексии (7,7%) и операции Burch (2,6%). Дополнительно кольпоперинеолеваторопластика была выполнена 38,4% пролеченным пациенткам. См.схему 1.

Оперативные вмешательства выполнялись с использованием 4 видов анестезиологического пособия. Выбор анестезии зависел от объема оперативного вмешательства и характера сопутствующей экстрагенитальной патологии. Так

Таблица 3 – Характер экстрагенитальной патологии

Характер экстрагенитальной патологии	Абсолютное число	%
Сердечно-сосудистые заболевания	12	30,8
Заболевания желудочно-кишечного тракта	6	15,3
Заболевания мочевыделительной системы	3	7,7
Офтальмологические заболевания	2	5,1
Эндокринная патология	2	5,1
Заболевания органов дыхания	2	5,1



Схема 1 – Виды оперативных вмешательств.

34 пациенткам (87,2%) была проведена эпидуральная анестезия и сочетание эпидуральной анестезии с внутривенной седацией по 17 случаев соответственно. Эндотрахеальный наркоз использовался в 10,2 % случаев (4 пациентки) и спинальная анестезия была применена в одном случае (2,6%).

В ходе оперативных вмешательств интраоперационных осложнений в виде кровотечения, ранения крупных сосудов и соседних органов не отмечалось.

Результаты лечения 39 пациенток с генитальным пролапсом характеризуются следующими показателями: хорошие результаты в виде полного восстановления функциональных и анатомических структур было отмечено у 56,3% (22) женщин. Удовлетворительные результаты в виде полного восстановления функциональных и частичное восстановление анатомических структур или наоборот наблюдалось у 15,3% (6) пациенток. У данных обследуемых наблюдались цистоцеле и ректоцеле, не требующие повторной хирургической коррекции. Пациенткам назначена симптоматическая терапия.

Неудовлетворительные результаты - развитие рецидива и цистоцеле III степени, требующей хирургической коррекции отмечены в 18,0% (7) пациенток. Осложнение в виде эрозии протеза в послеоперационном периоде наблюдалось в 2,6% (1), устранено хирургическим путем. Особую группу составили 3 пациентки (7,7%), у которых возникло недержание мочи, была произведена коррекция путем трансобтураторной уретропексии.

В последние годы, достигнут значительный прогресс в изучении анатомии тазового дна, а также механизмов тазовой десценции. Существует множество хирургических методик для коррекции генитального пролапса, однако заболевание приобретает характер скрытой эпидемии, частота рецидивов заболевания и повторных хирургических вмешательств растет, что требует дальнейшего изучения лечения и профилактики данного многогранного заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Краснопольский В.И. с соавт. Профилактика рецидивов выпадения влагалища после вагинальной гистерэктомии. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. - 1998.-№1.- С. 64-66.
2. Полякова Н.Г. и соавт., 1990; Краснопольский В.И., и соавт. 1999; Буянова С.Н и соавт., 2001; Danielson C.O. et al., 1997; Vennerud S.S. et al., - 1998
3. Слободянюк Б. А. Сравнительный анализ лапароскопического и вагинального доступов в лечении генитального пролапса с использованием сетчатых материалов. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. - М., -2009.
4. Richardson A.C. The anatomic defects in rectocele and enterocele. J. Pelvic Surgery. - 1995. - 1. - С. 214-21
5. De Lancey J., Chou Q., Kearney R. The appearance of levator ani muscle abnormalities in magnetic resonance images after vaginal delivery. Obstetrics & Gynecology. - 2003. - 101. - С.46-53.
6. De Lancey J.O.L. The hidden epidemic of pelvic floor dysfunction: achievable goals for improved prevention and treatment. Am J Obstet Gynecol - 2005; - 192: 1488-95.
7. Barber Matthew D., Christofer Maher; Urogynecology and Pelvic Reconstructive Surgery, Obstetrics, Gynecology and Women's Health Institute,

- Cleveland Clinic, OH, Cleveland, USA University of Queensland, Royal Brisbane and Wesley Urogynaecology, 4067, Brisbane, Australia, - 2013
8. Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* - 1997, - 89(4); - C.501-506.
 9. Fialkow MF, Newton KM, Lentz GM, Weiss NS. Lifetime risk of surgical management for pelvic organ prolapse or urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* - 2008;19:437-440
 10. Clark AL, Gregory T, Smith VJ, Edwards R. Epidemiologic evaluation of reoperation for surgically treated pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* - 2003;189(5):1261-1267.
 11. Whiteside JL, Weber A.M, Meyn L.A, Walters MD. Risk factors for prolapse recurrence after vaginal repair. *Am J Obstet Gynecol.* - 2004;191(5):1533-1538
 12. Boyles SH, Weber AM, Meyn L. Procedures for pelvic organ prolapse in the united states, 1979-1997. *Am J Obstet Gynecol.* - 2003 Jan; 188(1):108-15.
 13. Subak LL, Waetjen LE, van den Eeden S, Thom DH, Vittinghoff E, Brown JS. Cost of pelvic organ prolapse surgery in the united states. *Obstet Gynecol.* - 2001 Oct;98(4):646-51

REFERENCES

1. Krasnopol'skiy V.I. s soavt. Profilaktika retsidivov vyipadeniya vlagalishcha posle vaginalnoy gisterektomii. *Vestnik Rossiyskoy assotsiatsii akusherov-ginekologov.* - 1998.-№1.- S. 64-66.
2. Polyakova H.G. i soavt., 1990; Krasnopol'skiy V.I., i soavt. 1999; Buyanova S.N i soavt., 2001; Danielson S.O. et al., 1997; Vennerud S.S. et al., - 1998
3. Slobodyanyuk B. A. Sravnitelnyiy analiz laparoskopicheskogo i vaginalnogo dostupov v lechenii genitalnogo prolapsa s ispolzovaniem setchatyih materialov. *Avtoferat dissertatsii na soiskanie uchenoy stepeni kandidata meditsinskih nauk.* - M., -2009.
4. Richardson A.C. The anatomic defects in rectocele and enterocele. *J. Pelvic Surgery.* - 1995. - 1. - C. 214-21
5. De Lancey J., Chou Q., Kearney R. The appearance of levator ani muscle abnormalities in magnetic resonance images after vaginal delivery. *Obstetrics & Gynecology.* - 2003. - 101. - C.46-53.
6. De Lancey JOL. The hidden epidemic of pelvic floor dysfunction: achievable goals for improved prevention and treatment. *Am J Obstet Gynecol* - 2005; - 192: 1488-95.
7. Barber Matthew D., Christofer Maher; *Urogynecology and Pelvic Reconstructive Surgery, Obstetrics, Gynecology and Women's Health Institute, Cleveland Clinic, OH, Cleveland, USA University of Queensland, Royal Brisbane and Wesley Urogynaecology, 4067, Brisbane, Australia, - 2013*
8. Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* - 1997, - 89(4); - C.501-506.
9. Fialkow MF, Newton KM, Lentz GM, Weiss NS. Lifetime risk of surgical management for pelvic organ prolapse or urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* - 2008;19:437-440
10. Clark AL, Gregory T, Smith VJ, Edwards R. Epidemiologic evaluation of reoperation for surgically treated pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* - 2003;189(5):1261-1267.
11. Whiteside JL, Weber A.M, Meyn L.A, Walters MD. Risk factors for prolapse recurrence after vaginal repair. *Am J Obstet Gynecol.* - 2004;191(5):1533-1538
12. Boyles SH, Weber AM, Meyn L. Procedures for pelvic organ prolapse in the united states, 1979-1997. *Am J Obstet Gynecol.* - 2003 Jan; 188(1):108-15.
13. Subak LL, Waetjen LE, van den Eeden S, Thom DH, Vittinghoff E, Brown JS. Cost of pelvic organ prolapse surgery in the united states. *Obstet Gynecol.* - 2001 Oct;98(4):646-51

ТҮЙІНДЕМЕ

ГЕНИТАЛИЯЛЫҚ ПРОЛАПСТЫ ЕМДЕУДЕ ЛАПАРОСКОПИЯЛЫҚ ТҮРЛЕНДІРІЛГЕН ПРОМОНТОФИКСАЦИЯНЫҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ

Д.В. Джакупов, А.Р. Онлас, Р.Р. Избакиева
Репродуктивтік Медицина Институты
Қазақстан, Алматы

Бұл жұмыста, Репродуктивтік Медицина Институтының оперативті гинекология бөлімшесінің негізінде 2010 жылғы қазаннан бастап 2014 жылғы желтоқсанға дейінгі аралықта түрлендірілген промонтафиксация арқылы гениталиялық пролапсты оперативті түрде емдегеннен кейін алынған нәтижелердің деректеріне жүргізілген талдау ұсынылған.

Түйін сөздер: гениталиялық пролапс, промонтафиксация, торлы протез, жамбас қуысының түбі хирургиясы, жамбас десценциясы синдромы.

SUMMARY

EVALUATION OF LAPAROSCOPIC MODIFIED PROMONTOFIXATION EFFECTIVENESS IN GENITAL PROLAPSE TREATMENT

D.V. Dzhakupov, A.R. Onlas, R.R. Izbakieva
Institute for Reproductive Medicine
Kazakhstan, Almaty

This work provides the analysis of the results data obtained after surgical treatment of genital prolapse by modified promontofixation on the basis of Operative Gynecology Department of the Institute for Reproductive Medicine for the period from October, 2010 to December, 2014.

Key words: genital prolapse, promontofixation, mesh prosthesis, pelvic floor surgery, pelvic descensus syndrome

УДК 618.5

ОСОБЕННОСТИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА НОВОРОЖДЕННЫХ

Н.М. Мамедалиева, В.Д. Ким, С.А. Кейдарова

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии МЗ РК
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

С целью изучения особенностей перинатальных исходов ранних преждевременных родов с ЭНМТ проведен ретроспективный анализ на базе НЦАГиП 58 случаев родов в сроке гестации от 22 до 30 недель за 2012-2014 годы. При этом установлено, что наиболее значимыми факторами, влияющими на неблагоприятные перинатальные исходы ранних преждевременных родов были отягощенность анамнеза женщин неоднократными внутриматочными вмешательствами; критическое состояние плода по доплерометрии (нарушение МППК III степени); гестационный срок родоразрешения 26 недель и менее; масса плода при рождении и своевременность проведения профилактики РДС.

Ключевые слова: ранние преждевременные роды, экстремально низкая масса тела, перинатальные исходы, факторы риска.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Среди важнейших проблем акушерства проблема преждевременных родов занимает одно из первых мест. Это связано, прежде всего с высокой частотой перинатальной заболеваемости и смертности недоношенных детей, высокой частотой инвалидизации, особенно среди детей, рожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) [1,2,3].

Частота преждевременных родов в мире колеблется в пределах 5-10% и, несмотря на внедрение новых технологий, не имеет тенденции к снижению. На долю недоношенных детей приходится 60-70 % случаев ранней неонатальной смертности, в том числе более 50 % на долю родившихся с ЭНМТ [3,4].

Рождение детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) влечет за собой ряд серьезных проблем. Это, в первую очередь, появление специфической патологии недоношенных детей, такой как бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных, некротический энтероколит, которые существенно ухудшают состояние ребенка как в острый период, так и в отдаленном периоде. Во-вторых, для выхаживания глубоко недоношенных детей требуются значительные материальные и кадровые ресурсы, что определяет экономическую значимость проблемы. Так, экспертами в области медицинской экономики подсчитано, что затраты на лечение и выхаживание недоношенного ребенка до 18 лет обходятся в 4-6 миллионов долларов. Важно отметить, что проблема преждевременных родов имеет и психосоциальный аспект, так как рождение неполноценного ребенка, его болезнь или смерть являются тяжелой психологической травмой для семьи [4].

С 2008 года в Республике Казахстан (а в г. Алматы в качестве пилотного проекта с 2002 года) было начато внедрение критериев живорожденности, рекомендованных ВОЗ и в том же году ожидаемо был отмечен рост показателя перинатальной смертности (ПС) в 1,8 раза (23,7%). Наряду с этим, показатель неонаталь-

ной смертности (НС) среди недоношенных детей увеличился почти вдвое (с 68,5% до 123,1%). Несмотря на внедрение регионализации перинатальной помощи, новых методов интенсивной терапии и реанимации новорожденных, включающих применение современной дыхательной аппаратуры, использование неинвазивных диагностических и лечебных процедур, показатели ПС и НС в Казахстане, особенно в группах детей, родившихся с ЭНМТ, остаются достаточно высокими, что указывает на необходимость всестороннего изучения данной проблемы [3]. В данной статье приведены результаты анализа причин, тактики ведения и исходов ранних преждевременных родов, окончившихся рождением детей с ЭНМТ. Исследование проведено на базе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии (НЦАГиП) МЗ РК.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать особенности перинатальных исходов ранних преждевременных родов с ЭНМТ новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для анализа были отобраны истории родов и истории развития новорожденных с ЭНМТ за период 2012 – 2014 г. Всего за исследуемый период было рождено 58 детей с ЭНМТ. В исследовании использовался метод ретроспективного анализа.

Все дети, вес которых при рождении составлял менее 1000 грамм, были разделены нами на две группы наблюдения. В первую группу вошли выжившие новорожденные с ЭНМТ, во вторую группу – погибшие дети, рожденные с ЭНМТ. Количество детей в первой группе составило 31, во второй – 27, (табл.1).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст матерей в 1 группе составил 30,19± 5,2 лет, во 2 группе 29,14±5,6 лет, то есть

Таблица 1 – Распределение новорожденных по массе тела

Вес (г)	Всего		Выжившие		Умершие	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Менее 500	-	-	-	-	-	-
500-650	8	13,8	-	-	8	13,8
651-800	12	20,7	7	12,06	5	8,6
801-999	38	65,5	24	41,4	14	24,1
Всего	58	100	31	53,45	27	46,55

группы были сопоставимы по возрасту. В 1 группе первородящие составили 38,9%, в том числе повторнородящие первородящие 16,3%. Повторнородящих было 61,2%, в том числе многорожавших 19,3%. Акушерско-гинекологический анамнез был отягощен у подавляющего большинства женщин (77,5%).

2 группу составили преимущественно повторнородящие женщины (51,8%), первородящих было 48,2%, в том числе повторнородящих первородящих 11,1%. Таким образом, более половины пациенток из обеих групп были повторнородящими с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. При этом преждевременные роды в анамнезе были у 6 пациенток 1 группы (19,3%) и 9 пациенток 2 группы (33,3%); 2 и более выскабливаний полости матки (во время искусственных абортов, самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся беременностей) также достоверно чаще встречались во 2 группе (77,7% против 38,7%, $p < 0,05$).

Отдельно следует акцентировать, что частота неразвивающейся беременности в анамнезе у пациенток 2 группы встречалась достоверно чаще (18,5 % против 9,6%, $p < 0,05$). Учитывая, что каждый случай неразвивающейся беременности ассоциируется с хроническим эндометритом, то есть с наличием внутриматочной инфекции, значимость которой в причинах преждевременных родов неоспорима.

Немаловажная роль в преждевременном прерывании беременности принадлежит также истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), патогенез которой тесно связан с развитием восходящего инфицирования плодного пузыря и преждевременным его разрывом [3]. В наших исследованиях ИЦН с проведением хирургической коррекции была отмечена у 9,7 % пациенток 1 группы и 14,8 пациенток 2 группы.

Известно, что многоплодные беременности сопряжены с повышенным риском преждевременных родов. При наличии двух плодов преждевременными родами заканчиваются 60% беременностей, а при большем количестве плодов – почти все беременности. Считают, что к спонтанным преждевременным родам при многоплодных беременностях приводит перерастяжение матки, обуславливающее повышение ее сократительной способности, или преждевременный разрыв плодных оболочек. Среди анализируемых нами историй многоплодная беременность имела место в 8 случаях. 7 из них были представлены двойней, 1 – тройней. В четырех случаях многоплодность была

обусловлена проведением программ ЭКО и ПЭ, четыре двойни были спонтанными. Оба плода из двойни имели ЭНМТ при рождении в четырех случаях, в остальных четырех случаях ЭНМТ была у одного из плодов.

Важное значение среди факторов, влияющих на перинатальные исходы у новорожденных, принадлежит причинам досрочного родоразрешения. Согласно полученным нами данным, среди выживших детей с ЭНМТ первое место в структуре показаний к досрочному родоразрешению занимает преэклампсия тяжелой степени у матери (15 случаев -48,3%), далее следуют критическое состояние плода (по данным доплерометрии - нарушение МППК III степени) - 12 случаев (38,7%), ПДРПО - 2 случая (6,4%). У одной пациентки причиной досрочного родоразрешения стала угроза разрыва матки по рубцу (3,2%). В структуре причин досрочного родоразрешения в группе умерших детей также ведущее место занимает преэклампсия тяжелой степени, но на фоне тяжелой экстрагенитальной патологии: артериальной гипертензии II-III степени, ХРБС, пороков сердца, аневризмы сосудов, состояния после ОНМК, сахарного диабета, эпилепсии (12 случаев, 44,4%), критические состояния плода (7 случаев – 25,9 %), ПДРПО и хориоамнионит (3 случая), преждевременная отслойка плаценты (2 случая – 7,4%). Таким образом, наличие сопутствующих тяжелых экстрагенитальных заболеваний в сочетании акушерской патологией усугубляло как состояние самой пациентки и степень выраженности гестоза, так и состояние новорожденного с ЭНМТ.

Наиболее часто преждевременные роды ассоциированы с такой патологией, как преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО). В нашем исследовании ПРПО имел место в 10,3% наблюдений, причем случаев ПРПО в двух группах наблюдения было поровну – по 3 случая. Однако во 2 группе достоверно чаще наблюдался длительный безводный период (до 205,6 часов против 45,3 часа в 1 группе) и 3 случая хориоамнионита отмечены были только во 2 группе.

Распределение детей, рожденных с ЭНМТ, в зависимости от гестационного возраста выявило следующие особенности: в сроке гестации 22-24 недели родилось 2 ребенка (3,5% от числа детей с ЭНМТ, оба ребенка погибли). В сроке гестации 25-27 недель родилось 20 детей (34,5%) из них 5 детей выжило (8,6%) и 15 умерло (25,9%). В сроке гестации 28 недель и более родились 36 детей (62,0%) из них 26 детей выжи-

ло (44,9%) и 10 детей (17,2%) погибло. (нед)

Средний гестационный срок родоразрешения в 1 группе составил $29,3 \pm 0,9$ недели, что достоверно больше, чем во 2 группе, где средний срок родоразрешения составил $26,2 \pm 0,84$ недели ($p < 0,01$).

Немаловажным вопросом, значительно влияющим на перинатальные исходы, является метод родоразрешения при преждевременных родах, который определяется наличием показаний, требующих экстренного родоразрешения, сроками гестации и предполагаемой массой плода, наличием или отсутствием околоплодных вод, признаками острой гипоксии у плода, готовностью родовых путей (2). В наших наблюдениях в 1 группе путем операции кесарева сечения родоразрешены 25 женщин (80,6%). Роды через естественные родовые пути были у 6 женщин (19,4). Во второй группе оперативным путем родоразрешены 22 женщины (81,4%), роды через естественные родовые пути наблюдались у 5 женщин (18,51%). Таким образом, в обеих анализируемых группах ведущим способом родоразрешения являлся оперативный, однако большое значение имели показания к кесареву сечению и сроки его проведения. Так, в 1 группе показаниями к оперативному вмешательству явились преэклампсия тяжелой степени у матери (9 случаев – 36%), критическое состояние плода (6 случаев – 24%), рубец на матке (2 случая – 8%), неправильное положение плода (6 случаев – 24%). Во 2 группе в структуре показаний к операции кесарева сечения доминировало критическое состояние плода (13 случаев – 59,1%), тяжелая преэклампсия на фоне экстрагенитальных заболеваний (3 случая – 13,63%), неправильное положение плода и многоплодие (4 случая – 18,2%), преждевременная отслойка плаценты (2 случая – 9,09%). Средний гестационный возраст детей к моменту оперативного родоразрешения был достоверно выше в 1 группе наблюдения ($29,2 \pm 0,81$ против $26,7 \pm 0,72$ недели во 2 группе, $p < 0,05$).

Особо следует отметить, что оперативное родоразрешение во второй группе чаще проводилось на фоне тяжелого внутриутробного страдания плода. Синдром задержки роста плода по данным ультразвукового исследования у новорожденных 2 группы встречался в два раза чаще, чем у детей 1 группы: у 14 детей 2 группы (51,85%) против 8 детей 1 группы (25,8%). При этом у детей 2 группы в подавляющем большинстве случаев наблюдалась симметричная форма СЗРП (11 случаев), тогда как в 1 группе – асимметричная (5 случаев).

Допплерометрия маточно-плодово-плацентарного кровотока (МППК) проводилась всем пациенткам из обеих групп. При этом было отмечено, что нарушение МППК почти в 2 раза чаще выявлялось во 2 группе наблюдения (62,9% против 32,2% в 1 группе). Нарушение 3 степени (критическое состояние плода) достоверно чаще регистрировалось у пациенток 2 группы (51,8% против 25,8% в 1 группе, $p < 0,05$).

В зависимости от предлежащей части плода на момент родоразрешения в группе выживших детей преобладало головное предлежание (25 случаев – 80,6%),

неустойчивое положение наблюдалось в 3 случаях (9,7%), в 2 случаях тазовое (6,5%), в 1 случае (3,22%) – поперечное положение плода.

Во второй группе в 20 случаях головное предлежание (74,07%), тазовое в 4 случаях (14,8%) и поперечное в 3 случаях (11,11%). Таким образом, предлежащая часть плода, как и способ родоразрешения при ранних преждевременных родах не влияют на благоприятный перинатальный исход.

По результатам оценки состояния новорожденных по шкале Апгар во 2 группе наблюдения достоверно чаще дети рождались в состоянии тяжелой асфиксии (88,8% против 51,6% в 1 группе при оценке по Апгар на 1 минуте, $p < 0,05$).

При рассмотрении характера распределения новорожденных в исследуемых группах по величине массы тела при рождении отмечены следующие особенности: случаев рождения детей с массой менее 500 грамм не наблюдалось, с массой от 500 до 650 грамм родилось 8 детей (13,8% от общего количества детей, родившихся с ЭНМТ), при этом все они входили во вторую группу наблюдения. С массой тела от 651 до 800 грамм родилось 12 детей (20,7%). Из них 7 детей выжило (12,06%), а 5 новорожденных (8,6%) – погибли, подавляющее большинство детей имело массу в диапазоне 801-999 граммов (38 детей – 65,5%), причем 24 ребенка при этом выжили (41,4%), а 14 – погибли (24,1%).

Средний вес детей рожденных с ЭНМТ в группе выживших детей составил $981,7 \pm 56,2$ граммов, что достоверно выше, чем в группе умерших детей $789,2 \pm 64,3$ грамма ($p < 0,05$).

Согласно данным Национального института детского здоровья и развития человека США, фактором, определяющим вероятность благоприятного исхода для новорожденного с ЭНМТ наряду с массой при рождении и гестационным возрастом является женский пол, что также имело место и в проведенном нами исследовании (2). Отметим, что в 1 группе достоверно преобладали дети женского пола (67,7% против 37,4% во 2 группе), тогда как 2 группу, напротив, составляли преимущественно новорожденные мужского пола (62,6%).

Известно, что важным фактором, влияющим на перинатальные исходы недоношенных детей, является своевременное и в полном объеме проведение профилактики РДС глюкокортикоидами. В наблюдаемых нами группах профилактика РДС плода проводилась дексаметазоном. При этом только 51,8% пациенток 2 группы получила полный курс дексаметазона, во время как в 1 группе 96,7%.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований позволили нам сделать следующие выводы:

1. Важную роль среди факторов, влияющих на неблагоприятные перинатальные исходы ранних преждевременных родов играет отягощенность акушерского анамнеза искусственными абортными, самопроизвольными выкидышами, неразвивающимися беременностями, которые сопровождалась неодно-

кратными внутриматочными вмешательствами.

2. Наличие сопутствующей тяжелой экстрагени- тальной патологии в сочетании с акушерской пато- логией (преэклампсией, ПРПО, хориоамнионитом и др.) усугубляло как состояние самой пациентки, так и состояние новорожденного с ЭНМТ, приводя к его гибели.

3. На перинатальные исходы ранних преждевре- менных родов с ЭНМТ новорожденных значительное влияние оказывали:

- антенатальное состояние плода: при этом нару- шение МППК III степени (критическое состояние) по доплерометрии достоверно чаще выявлялось во 2 группе (51,8% против 25,8% в 1 группе, $p < 0,05$);

- гестационный срок родоразрешения: средний срок гестации к моменту родов был достоверно выше

в 1 группе - $29,3 \pm 0,9$ против $26,2 \pm 0,84$ во 2 группе ($p < 0,01$);

- масса плода при рождении: средний вес де- тей, рожденных с ЭНМТ в 1 группе был $981,7 \pm 56,2$ граммов, что достоверно выше, чем во 2 группе - $789,2 \pm 64,3$ грамма ($p < 0,05$). При этом СЗРП по дан- ным УЗИ отмечен в 2 раза чаще среди новорожденных 2 группы (51,85% против 25,8% в 1 группе);

- профилактика РДС плода глюкокортикоидами достоверно увеличивает процент выживаемости де- тей с ЭНМТ (профилактика РДС была проведена у 96,7% пациенток 1 группы и 51,8% во 2 группе).

4. Способ родоразрешения и характер предлежа- щей части плода на момент родоразрешения не имели существенного влияния на благоприятный перина- тальный исход ранних преждевременных родов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Башмакова Н.В., Ковалев В.В., Литвинова А.М., Девятова Е.О., Якорнова Г.В., Чарипова Б.Т. Выживаемость и актуальные перинатальные технологии при выхаживании новорожденных с экстремально низкой массой тела// *Российский вестник акушера-гинеколога*. - 2012. - №1.
2. Байбарина Е.Н., Сорокина З.Х. Исходы беременности в сроки 22—27 недель в медицинских учреждениях Российской Федерации//*Вопросы современной педиатрии*. - 2011. - № 10. - С.17—20.
3. Мамедалиева Н.М., Бапаева Г.Б. Преждевременные роды// - Алматы, - 2006. - 160 с.
4. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А. и др. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства//*Акушерство и гинекология*. -2012. - №8\2.

REFERENCES

1. Bashmakova N.V., Kovalev V.V., Litvinova A.M., Devyatova E.O., Yakornova G.V., Charipova B.T. Vyizhivaemost i aktualnyie perinatalnyie tehnologii pri vyihazhivanii novorozhdennyih s ekstremalno nizkoy massoy tela//*Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. - 2012. №1.
2. Baybarina E.N., Sorokina Z.H. Ishodyi beremennosti v sroki 22—27 nedel v meditsinskih uchrezhdeniyah Rossiyskoy Federatsii//*Voprosyi sovremennoy pediatrii*. - 2011. № 10. S.17—20.
3. Mamedaliev N.M., Bapaeva G.B. Prezhdevremennyye rodyi// - Almaty, - 2006. - 160 s.
4. Saveleva G.M., Shalina R.I., Kurtser M.A. i dr. Prezhdevremennyye rodyi kak vazhneyshaya problema sovremennogo akusherstva//*Akusherstvo i ginekologiya*. -2012. - №8\2.

ТҮЙІНДЕМЕ

НӘРЕСТЕ ДЕНЕСІНІҢ ЭКСТРЕМАЛДЫ ТӨМЕН САЛМАҚТЫ МЕРЗІМІНЕН БҰРЫН БОСАНУ ПЕРИНАТАЛДЫ НӘТИЖЕЛЕРІНІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ.

Н.М. Мамедалиева, В.Д. Ким, С.А. Кейдарова

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті
ҚР ДСМ акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы
Қазақстан, Алматы

ДЭТМ мерзімінен бұрын босанудың перинаталды нәтижерелірінің ерекшеліктерін зерделеу мақсатымен 2012–2014 жылдар аралығында 22-ден 30 аптаға дейінгі гестациялық мерзіміндегі босанудың 58 жағдайы АТжәнеПФО негізінде ретроспективтік талдануы жүзеге асырылды. Осы тұста ерте мерзімінен бұрын босанудың перинаталды жағымсыз нәтижелеріне едәуір әсер ететін факторлары: әйел кісі анамнезінің бірнеше реттік жатыршілік қол сұғушылық салдарынан ауырлауы; іштегі нәрестенің доплерометрияға дейінгі шектімежедегі ахуалы (МПОК бұзылымының III дәрежесі); 26 апта және одан төмен босану рұқсаттамасының жүктілік мерзімі; нәрестенің туылғандағы салмағы және РДС алдын алу шараларының уақыттылы жүзеге асырылуы.

Түйін сөздер: мерзімінен бұрын босану, дененің экстремалды төмен салмағы, перинаталды нәтижелер, тәуекел факторлары.

SUMMARY

FEATURES PERINATAL OUTCOMES OF PREMATURE BIRTH WITH EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS

N.M. Mamedalieva, V.D. Kim, S.A. Keidarova

Asfendiyarov Kazakh National Medical University

*Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan
Kazakhstan, Almaty*

To examine the characteristics of the preterm labor and birth perinatal outcomes with extremely low birthweight the posthoc analysis was conducted. The posthoc analysis was undertaken on the basis of Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology in 2012-2014; it examined 58 births in gestational age of 22 - 30 weeks.

The study showed that the most significant factors that influence preterm labor and birth perinatal outcomes are as follows: a succession of uterine cavity curettage in women's anamnesis, the antenatal fetal status, UFPB abnormality of 3rd degree, delivery time before 26 weeks, birth weight, on-time Respiratory Distress Syndrome prevention of fetus.

Key words: *preterm labor and birth, Extremely Low Birth Weight Infant, perinatal outcomes, risk factors.*

УДК 616.69-008.6

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ПОДГОТОВКИ МУЖЧИНЫ К ЗАЧАТИЮ

Е.А. Ефремов, Е.В. Касатонова, Я.И. Мельник, А.А. Никушина, В.В. Симаков, С.Д. Дорофеев

*НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ»**Минздрава России, Москва**Отдел андрологии и репродукции человека**Россия, Москва*

АННОТАЦИЯ

Многие факторы могут негативно повлиять на качество спермы, среди них агрессивное влияние внешней среды, варикоцеле, системные и эндокринные причины, такие как сахарный диабет, ожирение и метаболический синдром. Механизмы, ответственные за связь между низкими параметрами эякулята и общим состоянием здоровья мужчины, могут включать в себя оксидативный стресс, воспаление, низкий уровень тестостерона. Оксидативный стресс в микросреде яичек может привести к угнетению сперматогенеза и повреждению ДНК сперматозоидов, что выражается в снижении их подвижности и аномальной морфологии. Несколько исследований показали обратную зависимость между качеством спермы и общими заболеваниями. Данная статья освещает влияние и механизм повреждающего действия внешних факторов и социальных привычек, некоторых медицинских заболеваний на качество эякулята, а также пути их преодоления на основании обзора мировой литературы и клинических исследований для оптимальной подготовки мужчины к зачатию и возможности иметь собственных здоровых детей.

Ключевые слова: бесплодный брак, мужское бесплодие, фрагментация ДНК, микронутриенты, антиоксиданты

По меньшей мере в 30–40% наблюдений причина мужского бесплодия не выявляется (идиопатическое бесплодие). У этих пациентов в анамнезе нет проблем с фертильностью, изменений при физикальном осмотре и в лабораторных данных гормональных исследований. При этом в анализе эякулята выявляется снижение числа сперматозоидов (олигозооспермия), снижение подвижности сперматозоидов (астенозооспермия) и большое число сперматозоидов с измененной формой (тератозооспермия). Эти изменения в спермограмме часто наблюдаются одновременно и обозначаются как олигоастенотератозооспермия (ОАТ-синдром). Идиопатическое мужское бесплодие обычно связано с гормональными нарушениями, возникающими вследствие загрязнения окружающей среды, генетическими отклонениями. Особую роль в настоящее время отводят процессам накопления свободных радикалов кислорода [1].

Первая гипотеза о влиянии оксидативного стресса на параметры эякулята была выдвинута в 1943 году. MacLeod отметил [2] быструю потерю подвижности сперматозоидов при инкубировании в среде, богатой кислородом. Полагая, что потери подвижности возникли из-за перепроизводства оксидантов, возникающих от увеличения метаболизма кислорода в сперме, он добавил антиоксидантной каталазы в среду, восстановив подвижность, тем самым, успешно подтвердив свою гипотезу. Литература в андрологии изобилует доказательствами повреждения морфологии сперматозоидов и нарушениями других их функций под воздействием окислительного стресса с обильным образованием свободных радикалов.

Окислительный стресс и повреждение ДНК спермы связывают с удлинением времени достижения беременности, нарушением эмбрионального развития, увеличением случаев выкидышей, наличием хронических болезней у потомства, в том числе детских раковых за-

болеваний [3]. Половые хромосомы особенно восприимчивы к делеции генов из-за неспособности гаплоидного генома восстанавливать потерянную генетическую информацию. Повреждение и фрагментация ДНК могут произойти в результате аномальной рекомбинации, дефектной упаковки хроматина, незавершенного апоптоза и окислительного стресса [4]. Роль мужчины в достижении беременности и здоровья будущего потомства незаслуженно отставлена на задний план. Предоставив подготовку к зачатию (при нормальных параметрах эякулята) акушерской службе, нельзя не учитывать, между тем, то, что мужчина – это 50% успешной беременности. Таким образом, коррекция факторов, влияющих на генетический материал, который несут сперматозоиды, крайне важна и необходима.

ПЛАНИРОВАНИЕ

Количество незапланированных беременностей в мире достигает 55 на 1000 женщин в возрасте от 15 до 44. В развитых странах до 49% беременностей не были запланированы, в развивающихся – этот показатель достигает 36%. Таким образом, примерно каждая третья беременность в мире является незапланированной [5]. В Российской Федерации по данным 2004г. только 58% беременностей были запланированы [6]. Согласно отчету «Репродуктивное здоровье населения России» 37% женщин, которые имели хотя бы одну беременность с января 2006 года до момента опроса (2011), отметили, что их последняя беременность была незапланированной [7].

Воздействие табакокурения, алкоголя, кофеина, плохое питание, хронические заболевания и прочие повреждающие факторы для целостности ДНК сперматозоидов можно сократить до минимума при планировании. В тех случаях, когда беременность возможна, несмотря на повреждение ДНК, это может привести к врожденным де-

фектам и даже детским раковым заболеваниям [3]. Цикл развития сперматозоида составляет 72-76 дней, таким образом, поврежденные спермии могут быть полностью обновлены в течение 3 месяцев при смягчении воздействия неблагоприятных условий. Также улучшение мужского здоровья до зачатия может привести к улучшению исходов беременности путем повышения мужского биологического и генетического вклада в зачатие и вынашивание беременности.

ВОЗРАСТ

При подготовке к зачатию следует учитывать возраст мужчины. Есть несколько исследований, предполагающих, что увеличение возраста ассоциируется со снижением параметров спермы и увеличением времени достижения беременности [8-13]. В сравнительном исследовании выявлена связь возраста мужчины с ухудшением подвижности, повышенным индексом фрагментации ДНК, целостности хроматина и наличием генных мутаций у плода [8]. Также наблюдается обратная связь между возрастом и количеством сперматозоидов [9], подвижностью и объемом эякулята [10].

Среднее время достижения беременности для мужчин до 25 составляет чуть более 4,5 месяцев, тогда как для 40-летнего мужчины этот срок составляет 24 месяца [11]. Дети возрастных отцов (40 лет и старше) более чем в пять раз чаще имеют расстройства аутистического спектра, чем дети, родившиеся от мужчин в возрасте до 30 лет [12]. Риск неудач при ВРТ выше в пять раз для мужчин старше 41 года [13].

СТРЕСС

Около 1/3 мужчин в бесплодном браке имеют негативные эмоции, такие как страх, фобии, и нарушения межличностной чувствительности (тревожно-депрессивные) [14]. Психологический стресс, в первую очередь, снижает сывороточный уровень общего тестостерона со вторичным повышением в сыровотке крови уровней ЛГ и ФСГ, изменяя, тем самым, качество спермы. Так, психотерапия стресса является оправданным шагом для мужчин в случае бесплодия [15]. Также известно, что стресс приводит к нарушению гомеостаза и несбалансированности антиоксидантного статуса, нарушая целостность ДНК [16]. Планирование беременности позволяет мужчине проговорить с супругой возможные проблемы и страхи, добившись глубокого доверия и понимания и гораздо быстрее в последующем осознать свое отцовство. Супружеские пары, которые налаживают психологический контакт с будущим ребенком еще до рождения, позитивнее воспринимают приобретение новых социальных ролей [17].

ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА

Растущее число ксенобиотиков, в том числе 1,2-дибром-3-хлорпропан, нонилфенол, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), полихлорированные бифенилы (ПХБ), диоксин и акриламид, исходя из исследований, становятся причиной окислительного стресса и повреждения ДНК. Такое повреждение, как правило, приводит к бесплодию и привычному невынашиванию

беременности [18]. Длительная экспозиция выхлопными газами снижает качество эякулята и повышает индекс фрагментации ДНК [19]. Кадмий и свинец являются основными токсичными тяжелыми металлами внешней среды, которые вызывают неблагоприятные последствия для здоровья человека и животных. Терапия токсических воздействий тяжелых металлов хелатами имеет ряд вопросов безопасности и эффективности. Последние исследования показали, что пищевые добавки играют важную роль в защите от кадмиевой и свинцовой токсичности. Комплексы микронутриентов рекомендуются для людей, подверженных риску воздействия выхлопных газов и неблагоприятной окружающей среды [20].

Воздействия на окружающую среду электромагнитного излучения (ЭМИ) растут с увеличением спроса на устройства связи. В исследованиях с самцами крыс, облучение вызывает атрофию семенных канальцев, уменьшение количества клеток Лейдига и продукции тестостерона, а также возрастание значений лютеинизирующего гормона и количества апоптотических клеток. Повышение уровня окислительного стресса, перекисного окисления липидов и снижение уровней антиоксидантов, таких как мелатонин, витамин Е и глутатионпероксидаза, выявлено у животных, подвергшихся воздействию ЭМИ. Результаты текущих исследований показывают, что окислительный стресс от воздействия Wi-Fi и мобильных телефонов является важным механизмом негативного влияния на женскую и мужскую репродуктивную системы [21]. В опыте на крысах под воздействием мобильных устройств связи уменьшается подвижность сперматозоидов [22]. К механизмам неблагоприятного воздействия ЭМИ относят повреждение ядерного хроматина активными формами кислорода, тогда как комбинация витаминов Е и С вызывала в эксперименте значительное снижение этих эффектов [23]. Результаты исследований показывают, что фрагментация ДНК сперматозоидов может достигать значимых уровней только у мужчин, которые используют мобильный телефон 4 часа в день и, в частности, у тех, кто использует устройство в кармане брюк [24].

СОЦИАЛЬНЫЕ ПРИВЫЧКИ

Социальные привычки изучены достаточно подробно. Исследования показали сильную связь между курением и снижением качества спермы [25-27]. Табакокурение значительно связано со снижением количества сперматозоидов с нормальной морфологией и более низкими уровнями тестостерона. Никотин и смолы значительно повышая оксидативное повреждение ДНК, угнетают систему антиоксидантной защиты [25]. Дефицит цинка у активных курильщиков связан с высоким накоплением кадмия в яйцах, с последующим снижением всех параметров спермы. Терапия цинком показала элиминацию большинства изменений эякулята курильщиков. Цинк, как мощнейший антиоксидант и стимулятор клеточного деления, может быть использован в качестве перспективного лечения у мужчин, страдающих бесплодием, вызванного токсичными компонентами сигаретного дыма [26]. На качество спермы скажется как курение кальяна, так и сигарет. Значительное улучшение качеств спермы можно ожидать только спустя 12 месяцев со дня прекращения курения [27].

Ежедневное употребление кофеина связано с дефектами в X и Y-хромосомах, от 1 до 6 раз в неделю – нарушения в 18 хромосоме [28].

Частое потребление алкоголя связано с широким спектром заболеваний. Тем не менее, несколько исследований изучили связь между алкоголем и репродуктивной функцией и большинство из них имели небольшой размер выборки и результаты были противоречивыми [28, 29]. Умеренное потребление алкоголя не связано с качеством спермы у здоровых мужчин [30]. Однако, мы рекомендуем исключить алкоголь во время планирования беременности, даже у мужчин с нормоспермией.

Следует рекомендовать пациентам воздерживаться от посещения бань и саун, ношения тесного белья и малоподвижного образа жизни. Даже умеренная гипертермия органов мошонки в эксперименте (+2С на 6 часов/сутки в течение 120 дней) значительно ухудшает целостность хроматина сперматозоидов [31]. При ношении плотного нижнего белья - выявляется повышенное количество копий 18 хромосомы и нарушения ее части, дефект 13 хромосомы [28]. При гипертермии наблюдается снижение количества сперматозоидов и их прогрессивной подвижности, возрастает уровень оксидативного стресса. Периодическое воздействие тепла угнетает сперматогенез более выражено, нежели постоянное [32]. В опытах на мышах комбинация Селена и витамина Е показала значительные защитные свойства для сперматозоидов при развитии окислительного стресса и апоптоза после гипертермии, что может предоставлять терапевтический интерес [33].

ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Крайне важно добиться компенсации или ремиссии хронических заболеваний. Хронические заболевания являются стрессом для организма и, так или иначе, влияют на фертильность. Препараты, используемые для лечения заболеваний, также могут вызвать нарушения параметров эякулята.

Далее в статье освещены заболевания, наиболее часто встречающиеся и разрушительно влияющие на фертильность мужчины и его генетический потенциал.

ОЖИРЕНИЕ

Ожирение в настоящее время является эпидемией среди мужчин и женщин во всем мире, влияя на физическое и психологическое благополучие. В сравнительном исследовании пар, обратившихся по поводу бесплодного брака, малондальдегид, маркер окислительного стресса, был тесно связан с ожирением и низким качеством спермы [34]. Отношение между увеличением индекса массы тела (ИМТ) и параметрами спермы было оценено в нескольких исследованиях [34-37]. Все исследования показали, что увеличение ИМТ было связано со снижением объема яичек, низким количеством сперматозоидов, нарушением их подвижности, повышенной фрагментации ДНК сперматозоидов, низким уровнем тестостерона в сыворотке крови, снижением либидо и эректильной дисфункцией [35]. Тучные мужчины, как правило, реже занимаются сексом [36]. Ожирение вызывает повышенную секрецию адипокинов, таких как интерлейкин (IL) -1 β , IL-6, IL-8, С-реактивного белка и фактора некроза

опухоли. Кроме того, ожирение связано с повышенной активностью ароматазы, что приводит к гиперэстрогении и последующему подавлению гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Это приводит к гипоандрогении и последующему нарушению сперматогенеза [37]. Национальный институт экологических исследований (NIEHS) приводит данные согласно собственным исследованиям, при которых увеличение ИМТ на 3 пункта повышает риск бесплодия у мужчин на 10% [38].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

В исследованиях выявлено, что среднее значение гликированного гемоглобина (HbA1c $\geq 7\%$) было в значительной степени связано с нарушениями подвижности сперматозоидов (снижение общей и прогрессивной подвижности) и аномалиями спермы (сперматозоиды с двойной головкой, круглые и вытянутые сперматиды). Плохо контролируемый сахарный диабет также связан с лейкоцитоспермией. Выявлена положительная корреляция между уровнем глюкозы в сыворотке крови и индексом фрагментации ДНК сперматозоидов и обратная с общей антиоксидантной способностью [39,40]

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Ожирение связано с развитием метаболического синдрома, который имеет свое собственное отрицательное воздействие на эякулят. Метаболический синдром является сложным расстройством, состоящим из нескольких взаимосвязанных факторов, включая резистентность к инсулину, ожирение, дислипидемию, эндотелиальную дисфункцию, атеросклероз и вялотекущие воспалительные процессы, которые приводят к увеличению продукции цитокинов с повышением количества иммунных клеток, вызывая общее системное воспаление [41]. Кроме того, метаболический синдром связан с биомаркерами, такими как С-реактивный белок, IL-6, и фактор некроза опухоли, которые приводят к резистентности к инсулину. В конечном счете, это может привести к низкой концентрации сперматозоидов, нарушению подвижности и аномальной морфологии [42].

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Известно, что гипертензия может вызвать проблемы с эрекцией, как самостоятельно, так и в качестве побочных эффектов терапии. Блокаторы кальциевых каналов, такие как нифедипин имеют прямое негативное влияние на сперматогенез, отмечено снижение подвижности и жизнеспособности сперматозоидов [43]. В сравнительном исследовании гипертоников и мужчин с нормальным артериальным давлением, выявлено повышение индекса фрагментации ДНК, а также снижение подвижности сперматозоидов и низкая их жизнеспособность в группе мужчин с артериальной гипертензией [44].

ХРОНИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИНФЕКЦИИ ДОБАВОЧНЫХ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Несмотря на то, что на данный момент нет единого мнения о роли инфекции в формировании бесплодного брака, в сравнительном исследовании мужчин с хрониче-

ской генитальной инфекцией, показатели концентрации сперматозоидов были в три раза меньше контрольной группы. Антибиотикотерапия помимо элиминации агента воспаления, повышает антиоксидантную активность эякулята. Препятствием в достижении беременности при хронической урогенитальной инфекции также может стать вискозипатия (повышенная вязкость эякулята) [45]. Хронические вирусные инфекции считаются фактором риска мужского бесплодия. Все вирусы, имеют потенциально негативное воздействие на мужскую репродуктивную функцию и могут быть переданы партнерам и новорожденным. Недавние исследования показали, что присутствие ВИЧ, гепатита В или С в сперме ухудшает ее параметры и целостность ДНК [46]. Также, все больше доказательств свидетельствует о том, что вирус папилломы человека, простого герпеса и цитомегаловирус могут играть важную роль в мужском бесплодии, оказывая негативное влияние на параметры спермы, уровень фертилизации и невынашивания беременностей. Кроме того, лечение противовирусными и антиретровирусными препаратами может также повлиять на качество эякулята [47]. Вирусные и бактериальные инфекции часто связаны с недостатками макро- и микроэлементов, в том числе с незаменимым микроэлементом селеном. Селен может повлиять как на адаптивный, так и на врожденный иммунитет, способствует пролиферации и дифференциации CD4-положительных Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов, поддерживая тем самым острый клеточный иммунный ответ [48]. Потенциальной антивирусной активностью обладает Витамин Е [49].

ВАРИКОЦЕЛЕ

Варикоцеле отводят роль как одному из основных причин бесплодия у мужчин, но вопрос о механизмах повреждающего действия остается открытым. У пациентов с варикоцеле изменения сперматогенеза объясняются несколькими факторами. В их числе рефлюкс из почечной вены токсических метаболитов, гипоксия яичек из-за венозного застоя, гормональная дисфункция, венная гипертензия и гипертермия [50], эякулят этих пациентов может иметь высокий уровень окислительного стресса, о чем свидетельствует увеличение уровня активных форм кислорода и снижение общей антиоксидантной способности [51]. Кроме того, повышенный индекс фрагментации ДНК выявляется у мужчин с нормоспермией и варикоцеле [52]. Эффект варикоцелэктомии на уровень окислительного стресса оценивается авторами не так однозначно. Некоторые исследования показали, что процент достижения беременностей после операции сопоставим с группой без терапии [53]. Витамин Е и коэнзим Q10 в сочетании с оперативным вмешательством продемонстрировали более высокую эффективность восстановления параметров эякулята, нежели при варикоцелэктомии без комбинации с микронутриентами. [54-56].

ПОДГОТОВКА К ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ

Естественное зачатие предполагает, что только сперматозоид с нормальным генным материалом может оплодотворить яйцеклетку. Метод вспомогательных ре-

продуктивных технологий (ВРТ) позволяет использовать аномальные сперматозоиды для оплодотворения. Целостность ДНК является важным звеном для успеха искусственного оплодотворения, а также нормального развития эмбриона, плода и ребенка. Контроль фрагментации ДНК сперматозоидов все чаще используется для улучшения результатов лечения ВРТ [57]. Данные свидетельствуют о том, что антиоксидантные добавки у субфертильных мужчин могут повысить частоту наступления беременности и живорождения для пар, участвующих в программах ВРТ [58].

«СТРОИТЕЛЬНЫЙ МАТЕРИАЛ» ДЛЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ

Существует все больше доказательств существенного влияния пищевых привычек на фертильность мужчин и женщин. Поддержание нормальной массы тела путем здорового питания может оказаться верным методом в профилактике идиопатического бесплодия. Адекватное потребление мононенасыщенных жирных кислот, полученных, главным образом, из растительных жиров, а также избежание транс-изомеров жирных кислот, которые присутствуют в промышленно выпускаемых конфетах, чипсах, продуктах быстрого приготовления и твердых маргаринах, может быть эффективным. Выбор растительных, а не животных источников белков, снижение гликемической нагрузки и использование пищевых добавок крайне необходимо в современной среде и ритме жизни мужчины. Хорошо сбалансированная диета должна быть рекомендована всем пациентам, планирующим зачатие [59].

В современном мире со всем многообразием повреждающих фертильность факторов, дополнительный прием пищевых добавок кажется неизбежным. Особенно перспективным для предотвращения оксидативного стресса и снижения его негативного влияния на сперматогенез является одновременное применение жирорастворимых и водорастворимых антиоксидантов, однако при использовании обычных технологий это представляется трудновыполнимым.

В настоящее время на фармакологическом рынке представлен препарат АндроДоз, который представляет собой сбалансированную комбинацию 9 активных веществ, повышающих качество спермы, воздействуя на различные звенья развития нарушений сперматогенеза, что особенно важно, учитывая полиэтиологичность данного состояния. Сочетание жирорастворимых и водорастворимых антиоксидантных компонентов оказалось возможным благодаря использованию нанотехнологии Actielease: микрокапсулирование или разделение активных ингредиентов на микроскопические наночастицы, что, в сочетании с наличием в АндроДозе особой полисахаридной матрицы, обеспечивает водорастворимость и стабильность, оптимальную концентрацию компонентов состава, а также равномерное замедленное высвобождение активных веществ в организме. Основные компоненты (субстанции) для изготовления АндроДоза производятся швейцарской компанией DSM Nutritional Products и отвечают самым высоким стандартам качества. Кроме того, некоторые компоненты АндроДоза проявляют синергизм, т.е., при использовании в комбинации действу-

ют намного сильнее и достигают выраженного эффекта в гораздо более низких дозах, чем при применении этих биологически активных веществ по отдельности.

Удачным сочетанием компонентов и использованием новейших современных технологий при производстве Андродоза достигается восстановление концентрации требуемых в процессе сперматогенеза аминокислот, витаминов, микронутриентов.

L-карнитин является антиоксидантом, который играет роль в подвижности сперматозоидов [60], повышает клеточную энергию в митохондриях, защищает мембраны сперматозоидов и ДНК из индуцированного активными формами кислорода апоптоза [61]. L-карнитин естественным образом присутствует в придатке яичка и семенной плазме для поддержки подвижности сперматозоидов и их созревания [62]. Прием карнитина улучшает подвижность и увеличивает выработку сперматозоидов.

L-аргинин является биологически активным изомером условно незаменимой аминокислоты аргинина. Белки семенной жидкости до 80% состоят из L-аргинина, в связи с чем, данная аминокислота занимает важнейшее место в половой сфере мужчин, и дефицит ее может привести к нарушению сперматогенеза и бесплодию. Прием L-аргинина благотворно влияет на здоровье предстательной железы и усиливает сперматогенез, участвует в упаковке ДНК сперматозоидов. [63-64]. Кроме того, L-аргинин активно участвует в регуляции половой функции; являясь предшественником оксида азота, поддерживает хороший ток крови в мужских половых органах, способствует нормализации эрекции [65].

Коэнзим Q₁₀ (убихинон) - является важнейшим элементом синтеза биохимических носителей энергии. Прием коэнзима Q₁₀ эффективен при высоких физических нагрузках, повышает выносливость. Коэнзим Q₁₀ является мощным антиоксидантом, кроме того, он обладает способностью восстанавливать активность других антиоксидантов, в частности, α -токоферола (витамина E). Коэнзим Q₁₀ обладает доказанными клиническими исследованиями синергизмом с L-карнитином. Убихинон показал себя достаточно эффективным средством у мужчин с идиопатическим ОАТ-синдромом, улучшая подвижность, концентрацию и морфологию сперматозоидов. Кроме того, последние данные показывают, что Q₁₀ влияет на экспрессию генов, участвующих в передаче сигналов клеток человека, метаболизма и транспорта. Убихинон ингибирует перекисное окисление липидов клеточных мембран, способствует сохранности ДНК. [66-68].

L-карнозин является природным компонентом тканей человека, мощным водорастворимым антиоксидантом. При этом L-карнозин также усиливает эффект жирорастворимых антиоксидантов, таких, например, как α -токоферол [69]. В эксперименте нейтрализует тяжелые металлы, предотвращает отравление организма различными токсинами. Показано, что L-карнозин защищает репродуктивную систему от вредных воздействий, стимулирует сперматогенез и улучшает подвижность сперматозоидов. Карнозин предотвращает дисфункцию яичек, вызванную гамма-облучением посредством анти-апоптозного эффекта, что приводит к восстановлению сперматогенеза [70].

Селен (Se) важен для метаболизма тестостерона и является составной частью митохондриальной капсулы сперматозоида. Назначение Se субфертильным пациентам вызывало статистически значимое повышение подвижности сперматозоидов [71]. Se может также защитить от окислительного повреждения ДНК в клетках спермы человека. Имеет выраженный синергетический эффект с витаминами A и E, уменьшает их распад, снижая при этом потребность организма в данных витаминах. Селен необходим для нормального функционирования половой системы мужчин. Применение селена в органической форме («Витасил-Se (селен) - С») наиболее физиологично, обеспечивает постепенное, независимое от содержания витаминов всасывание в кишечнике, а также равномерное содержание в плазме крови данного микроэлемента в течение длительного времени (создается депо селена в организме) [72].

Корни и корневища **солодки голой** (*Glycyrrhiza glabra*) содержат глицирризиновую кислоту, а также флавоноиды, в совокупности оказывающие противовирусное, противогрибковое, противовоспалительное, противоаллергическое, иммуномодулирующее, тонизирующее действие [73]. Глицирризиновая кислота подавляет активность компонента свертывающей системы – тромбина, в том числе присутствующего в сперме и участвующего в процессе сгущения спермы, обладает муколитическим действием [74]. Благодаря мощному антиоксидантному эффекту способствует снижению фрагментации ДНК клеток [75].

Пюрამекс (Puramex) ZN (лактат цинка) является молочнокислой формой цинка, наиболее легко усваиваемой в пищеварительном тракте. Цинк абсолютно необходим для клеточного дыхания, утилизации кислорода, воспроизведения генетического материала (ДНК и РНК), поддержания целостности клеточных стенок и обезвреживания свободных радикалов. Цинк активирует глутатионпероксидазу, которая необходима для нормального созревания и подвижности сперматозоидов, а также участвует в регуляции активности других ферментов спермоплазмы, способствует регуляции процессов коагуляции и разжижения эякулята. [76]. В организме человека цинк концентрируется во всех органах и тканях, в т.ч. яичках, придатках яичек, в предстательной железе, в достаточно большом количестве содержится в сперме. Дефицит цинка может привести к серьезному повреждению яичек: атрофии канальцев и торможения дифференцировки сперматид [77]. Цинк - один из наиболее важных микроэлементов для нормального функционирования мужской репродуктивной системы, поскольку он запускает и поддерживает процессы производства мужского полового гормона – тестостерона и активизирует сперматогенез [78]. Витамины A и E признаны синергистами цинка, взаимно биохимически усиливая метаболизм и терапевтический эффект [79-80].

Витамин E (токоферол) является важным элементом антиоксидантной системы: предотвращает повреждение клеточных стенок, нейтрализуя пероксид водорода и другие активные формы кислорода; необходим для роста новых клеток, для нормального функционирования иммунной системы. Доказано, что прием витамина E

снижает уровень окислительного стресса в ткани яичек, повышает подвижность сперматозоидов и положительно влияет на их способность проникать в яйцеклетку [81]. Витамин Е обладает эффектом синергизма с ретинолом и с селеном [82,83].

Витамин А (ретинол) - важное звено антиоксидантной системы, защищающее клеточные мембраны от окисления, влияет на синтез белков и поддерживает репродуктивные функции, участвует в дифференцировке половых клеток. Наличие витамина А в семенной жидкости также необходимо для нормального сперматогенеза и поддержания подвижности сперматозоидов. Улучшает усвоение цинка и усиливает его антиоксидантное действие [84].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В Российском многоцентровом открытом исследовании через 3 месяца от начала терапии на фоне приема АндроДоза было выявлено, что прием препарата достоверно снижал вязкость спермоплазмы, особенно у пациентов с АСАТ. При этом уменьшилась агглютинация сперматозоидов у пациентов с АСАТ на 80,1 % ($p = 0,0001$), повысилось общее количество активно подвижных сперматозоидов (А + В), снизилось количество патологических форм сперматозоидов на 26,32 % ($p = 0,0001$ с нормализацией данного показателя у 100 % пациентов с исходным критическим увеличением (> 96 % патологических форм) по окончании терапии. Кроме того, на фоне приема АндроДоза достоверно повысился уровень Игибина Б. К моменту завершения курса 87,6 % пациентов отметили хороший и выраженный эффект от проведенной терапии [85].

Другое российское открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности показало, что применение АндроДоза у пациентов с идиопатической патоспермией в течение трех месяцев приводит к увеличению объема эякулята на 45,7%, концентрации сперматозоидов на 18,5%, общей их подвижности на 33,7%, активной подвижности на 38,4% и количества морфологически нормальных форм на 50% [86].

АндроДоз может использоваться в качестве послеоперационной медикаментозной терапии у больных, перенесших варикоцелэктомию. Исследование, проведенное в НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина показало восстановление параметров эякулята, улучшенную морфологию, увеличенную концентрацию и прогрессивную подвижность сперматозоидов у мужчин, принимавших АндроДоз после варикоцелэктомии по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) [87].

Исходя из полученных результатов можно сделать вывод о фертилизующем эффекте АндроДоза и рекомендовать его для применения в андрологической практике. Необходимо также подчеркнуть: одна таблетка АндроДоза содержит практически все вещества, необходимые для лечения мужской инфертильности, что делает удобным прием данного биокомплекса для пациентов.

Таким образом, АндроДоз

- способствует улучшению подвижности сперматозоидов и количества жизнеспособных форм
- Способствует снижению вязкости эякулята
- Влияет на увеличение уровня тестостерона

Комплекс может применяться в качестве биологически активной добавки к пище:

- При снижении подвижности и оплодотворяющей способности сперматозоидов
- При ухудшении репродуктивной функции у мужчин
- При подготовке к применению вспомогательных репродуктивных технологий в терапии бесплодия (ЭКО, ИКСИ)

Лучшее понимание урологами связи между параметрами спермы и общим состоянием здоровья может привести к возможному фармакологическому преодолению мужского фактора бесплодия. Планирование и подготовка к беременности - лучший путь к здоровому потомству. Изменение образа жизни в виде снижения веса, упражнений, отказа от курения, сбалансированной диеты и компенсации хронических заболеваний может существенно улучшить параметры спермы и общее состояние здоровья.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C. Рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU) "Мужское бесплодие" 2011г. http://uroweb.org/wp-content/uploads/10_MaleInfertility.pdf
2. MacLeod J: The role of oxygen in the metabolism and motility of human spermatozoa. *Am J Physiol* 1943; 138:512-518.
3. Aitken RJ, Krausz C: Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome. *Reproduction* 2001; 122:497-506.
4. Aitken RJ, De Iulius GN, McLachlan RI: Biological and clinical significance of DNA damage in the male germ line. *Int J Androl* 2009; 32:46-56.
5. Sedgh G, Singh S, Hussain R. Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends. *Stud Fam Plann.* 2014 Sep; 45(3):301-14.
6. Кулаков В.И., Фролова О.Г. Репродуктивное здоровье в Российской Федерации // *Народонаселение* № 3, 2004. с. 60–66.
7. Авдеев А., Елизаров В., Троицкая И., и др. Репродуктивное здоровье населения России 2011. Итоговый отчет. Фонд ООН в области народонаселения Москва, 2013. — С. 344.
8. Wyrobek AJ, Eskenazi B, Young S, et al: Advancing age has differential effect on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations, and aneuploidies in sperm. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:9601-9606.
9. Paulson RJ, Milligan RC, Sokol RZ: The lack of influence of age on male fertility. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:818-822.
10. Eskenazi B, Wyrobek AJ, Slotter E, et al: The association of age and semen quality in healthy men. *Hum Reprod* 2003; 18:447-454.
11. Ford WC, North K, Taylor H, et al. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men. *The ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood) Hum Reprod.* 2000; 15:1703–1708.
12. Saha S, Barnett AG, Foldi C, Burne TH, Eyles DW, Buka SL, McGrath JJ. Advanced paternal age is associated with impaired neurocognitive outcomes during infancy and childhood. *PLoS Med.* 2009 Mar 10; 6(3):e40.

13. Mathieu C, Ecochard R, Bied V, et al. Cumulative conception rate following intrauterine artificial insemination with husband's spermatozoa: influence of husband's age. *Hum Reprod.* 1995;10:1090–1097.
14. Zhou L, Shi X, Wang X, Liu D. [Analysis of correlative factors of sterility in males undergoing routine sperm inspection by masturbation]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2012 Jul;37(7):725-9.
15. Bhongade MB, Prasad S, Jiloha RC, Ray PC, Mohapatra S, Koner BC. Effect of psychological stress on fertility hormones and seminal quality in male partners of infertile couples. *Andrologia.* 2015 Apr;47(3):336-42.
16. Sahin E, Gümüüslü S. Stress-dependent induction of protein oxidation, lipid peroxidation and anti-oxidants in peripheral tissues of rats: comparison of three stress models (immobilization, cold and immobilization-cold). *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007 May-Jun;34(5-6):425-31.
17. Овчарова Р. В. Родительство как психологический феномен: учебное пособие — М.: изд. МПСИ, 2006.
18. Hauser R. The environment and male fertility: recent research on emerging chemicals and semen quality. *Semin Reprod Med.* 2006 Jul;24(3):156-67.
19. Calogero AE, La Vignera S, Condorelli RA, Perdichizzi A, Valenti D, Asero P, Carbone U, Boggia B, De Rosa N, Lombardi G, D'Agata R, Vicari LO, Vicari E, De Rosa M. Environmental car exhaust pollution damages human sperm chromatin and DNA. *J Endocrinol Invest.* 2011 Jun;34(6):e139-43.
20. Zhai Q, Narbad A, Chen W. Dietary strategies for the treatment of cadmium and lead toxicity. *Nutrients.* 2015 Jan 14;7(1):552-71.
21. Nazıroğlu M, Yüksel M, Köse SA, Özkaya MO. Recent reports of Wi-Fi and mobile phone-induced radiation on oxidative stress and reproductive signaling pathways in females and males. *J Membr Biol.* 2013 Dec;246(12):869-75.
22. Mailankot M, Kunnath AP, Jayalekshmi H, Koduru B, Valsalan R. Radio frequency electromagnetic radiation (RF-EMR) from GSM (0.9/1.8GHz) mobile phones induces oxidative stress and reduces sperm motility in rats. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64(6):561-5.
23. Guney M, Ozguner F, Oral B, Karahan N, Mungan T. 900 MHz radiofrequency-induced histopathologic changes and oxidative stress in rat endometrium: protection by vitamins E and C. *Toxicol Ind Health.* 2007 Aug;23(7):411-20.
24. Rago R, Salacone P, Caponecchia L, Sebastianelli A, Marcucci I, Calogero AE, Condorelli R, Vicari E, Morgia G, Favilla V, Cimino S, Arcoria AF, La Vignera S. The semen quality of the mobile phone users. *J Endocrinol Invest.* 2013 Dec;36(11):970-4.
25. Yousefniapasha Y, Jorsaraei G, Gholinezhadchari M, Mahjoub S, Hajiahmadi M, Farsi M. Nitric oxide levels and total antioxidant capacity in the seminal plasma of infertile smoking men. *Cell J.* 2015 Spring;17(1):129-36.
26. Garcia PC, Piffer RC, Gerardin DC, Sankako MK, Alves de Lima RO, Pereira OC. Could zinc prevent reproductive alterations caused by cigarette smoke in male rats? *Reprod Fertil Dev.* 2012;24(4):559-67.
27. Sofikitis N, Miyagawa I, Dimitriadis D, et al. Effects of smoking on testicular function, semen quality and sperm fertilizing capacity. *J Urol* 1995;154:1030-1034.
28. Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Radwan P, Jakubowski L, Hawula W, Ulańska A, Hanke W. Lifestyle factors and sperm aneuploidy. *Reprod Biol.* 2014 Sep;14(3):190-9.
29. Jensen TK, Gottschau M, Madsen JO, Andersson AM, Lassen TH, Skakkebaek NE, Swan SH, Priskorn L, Juul A, Jørgensen N. Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men. *BMJ Open.* 2014 Oct 2;4(9):e005462.
30. Jensen TK, Swan S, Jørgensen N, Toppari J, Redmon B, Punab M, Drobnis EZ, Haugen TB, Zilaitiene B, Sparks AE, Irvine DS, Wang C, Jouannet P, Brazil C, Paasch U, Salzbrunn A, Skakkebaek NE, Andersson AM. Alcohol and male reproductive health: a cross-sectional study of 8344 healthy men from Europe and the USA. *Hum Reprod.* 2014 Aug;29(8):1801-9.
31. Ahmad G, Moinard N, Esquerré-Lamare C, Mieusset R, Bujan L. Mild induced testicular and epididymal hyperthermia alters sperm chromatin integrity in men. *Fertil Steril.* 2012 Mar;97(3):546-53.
32. Rao M, Zhao XL, Yang J, Hu SF, Lei H, Xia W, Zhu CH. Effect of transient scrotal hyperthermia on sperm parameters, seminal plasma biochemical markers, and oxidative stress in men. *Asian J Androl.* 2015 Jan 27.
33. Kaur S, Bansal MP. Protective role of dietary-supplemented selenium and vitamin E in heat-induced apoptosis and oxidative stress in mice testes. *Andrologia.* 2014 Dec 17.
34. Al-Azemi MK, Omu AE, Fatinikun T, et al. Factors contributing to gender differences in serum retinol and alpha-tocopherol in infertile couples. *Reprod Biomed Online* 2009;19:583-590.
35. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, et al. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod* 2007;22:1634-1637.
36. Kapoor D, Clarke S, Channer KS, et al. Erectile dysfunction is associated with low bioactive testosterone levels and visceral adiposity in men with type 2 diabetes. *Int J Androl* 2007;30:500-507.
37. Bakos HW, Mitchell M, Setchell BP, et al. The effect of paternal diet-induced obesity on sperm function and fertilization in a mouse model. *Int J Androl* 2011;34:402-410.
38. Sallmen M, Sandler DP, Hoppin JA, et al. Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiology* 2006;17:520-523.
39. [Omu AE, Kehinde E, Al-Azemi MK, et al. The effects of diabetes mellitus on the ontogeny of human sperm: the role for antioxidants. *Androl Update* 2007;1:157-164.
40. Agbaje M, Rogers DA, McVicar CM, et al. Insulin dependent diabetes mellitus: implications for male reproductive function. *Hum Reprod* 2007;22:1871-1877.
41. Faloia E, Michetti G, De Robertis M, et al. Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome. *J Nutr Metab* 2012;2012:476380.
42. Kasturi SS, Tannir J, Brannigan RE. The metabolic syndrome and male infertility. *J Androl* 2008;29:251-259.

43. Kirkman-Brown J, Barratt CLR, Publicover SJ: Nifedipine reveals the existence of two discrete components of the progesterone-induced $[Ca^{2+}]_i$ transient in human spermatozoa. *Dev Biol* 2003;259:71-82
44. Muciaccia B, Pensini S, Culasso F, et al: Higher clusterin immunolabeling and sperm DNA damage levels in hypertensive men compared with controls. *Hum Reprod* 2012;27:2267-2276.
45. Omu AE, Al-Othman S, Mohammad AS: Antibiotics therapy for seminal infection: effect on antioxidant activity and T-helper cytokines. *J Reprod Med* 1998;43:857-864.
46. Lorusso F, Palmisano M, Chironna M, et al: Impact of chronic viral diseases on semen parameters. *Andrologia* 2010;42:121-126.
47. Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, Menegazzo M, Barzon L, Foresta C. Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV. *J Reprod Immunol.* 2013 Nov;100(1):20-9.
48. Steinbrenner H, Al-Quraishy S, Dkhil MA, Wunderlich F, Sies H. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv Nutr.* 2015 Jan 15;6(1):73-82.
49. Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, Sabbatani S, Grizzi F, di Tommaso L, Masetti M, Fornelli A, Bondi A, de Biase D, Visani M, Cuppini A, Jovine E, Pession A. Possible role of tocopherols in the modulation of host microRNA with potential antiviral activity in patients with hepatitis B virus-related persistent infection: a systematic review. *Br J Nutr.* 2014 Dec 14;112(11):1751-68.
50. Eisenberg ML, Lipshultz LI. Varicocele-induced infertility: Newer insights into its pathophysiology. *Indian J Urol* 2011;27:58-64.
51. Sheehan MM, Ramasamy R, Lamb DJ. Molecular mechanisms involved in varicocele-associated infertility. *J Assist Reprod Genet* 2014;31:521-6.
52. Y. Sakamoto, T. Ishikawa, Y. Kondo, K. Yamaguchi, and M. Fujisawa, "The assessment of oxidative stress in infertile patients with varicocele," *British Journal of Urology International*, vol. 101, no. 12, pp. 1547–1552, 2008.
53. Smit M, Romijn JC, Wildhagen MF, Veldhoven JL, Weber RF, Dohle GR. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate. *J Urol.*2010;183(1):270–274.
54. Mostafa T., Anis T. H., El-Nashar A., Imam H., and Othman I. A., "Varicocelectomy reduces reactive oxygen species levels and increases antioxidant activity of seminal plasma from infertile men with varicocele," *International Journal of Andrology*, vol. 24, no. 5, pp. 261–265, 2001.
55. Cervellione R. M., Cervato G., Zampieri N. et al., "Effect of varicocelectomy on the plasma oxidative stress parameters," *Journal of Pediatric Surgery*, vol. 41, no. 2, pp. 403–406, 2006.
56. Mancini A., Milardi D., Conte G., Festa R., de Marinis L., and Littarru G. P., "Seminal antioxidants in humans: preoperative and postoperative evaluation of coenzyme Q10 in varicocele patients," *Hormone and Metabolic Research*, vol. 37, no. 7, pp. 428–432, 2005.
57. Evenson DP, Jost LK, Marshall D, et al: Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Hum Reprod* 1999;14:1039-1049.
58. Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jan 19;(1):CD007411.
59. Szostak-Wegierek D. [Nutrition and fertility]. *Med Wieku Rozwoj.* 2011 Oct-Dec;15(4):431-6.
60. Abd-Allah AR., Helal GK., Al-Yahya AA., Aleisa AM., Al-Rejaie SS., & Al-Bakheet SA. 2009. Pro-inflammatory and oxidative stress pathways which compromise sperm motility and survival may be altered by L-carnitine. *Oxid Med Cell Longev.* 2:73–81.
61. Agarwal A., Nallella KP., Allamaneni SS., & Said TM. 2004. Role of antioxidants in treatment of male infertility: An overview of the literature. *Reprod. Biomed Online.* 8:616–627.
62. Costa M., Canale D., Filicori M., D'Lddio S., & Lenzi A. 1994. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: A multicenter study. *Andrologia.* 26:155–159.
63. DeRouchey JE, Rau DC. Role of amino acid insertions on intermolecular forces between arginine peptide condensed DNA helices: implications for protamine-DNA packaging in sperm. *J Biol Chem.* 2011 Dec 9;286(49):41985-92.
64. Scibona M, Meschini P, Capparelli S, et al. L-arginine and male infertility. *Minerva Urol Nefrol* 1994;46:251–3.
65. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012 Apr;33(7):829-37, 837a-837d.
66. Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, Safarinejad S. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol.* 2012 Aug;188(2):526-31.
67. Littarru GP, Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Mol Biotechnol.* 2007 Sep;37(1):31-7.
68. Abad C, Amengual MJ, Gosálvez J, et al. Effects of oral antioxidant treatment upon the dynamics of human sperm DNA fragmentation and subpopulations of sperm with highly degraded DNA. *Andrologia.* 2013 Jun;45(3):211-6.
69. Pavlov, A.R., et al., Interactions of carnosine and superoxide radicals in aqueous solutions. *Biull Eksp Biol Med*, 1990. 110(10): p. 391-3.
70. Haeri SA, Rajabi H, Fazelpour S, Hosseinimehr SJ. Carnosine mitigates apoptosis and protects testicular seminiferous tubules from gamma-radiation-induced injury in mice. *Andrologia.* 2014 Nov;46(9):1041-6. doi:10.1111/and.12193. Epub 2013 Nov 12.
71. MacPherson A, Scott R, Yates R. The effect of selenium supplementation in subfertile males. In: Anke M, Meissner D, Mills CF, editors. *Proceedings of the Eighth International Symposium on Trace Elements in Man and Animals* 1993. Jena (Germany): Verlag Media Turistik; 1993. pp. 566–569.
72. Klein EA. Selenium: epidemiology and basic science. *J Urol.* 2004;171(2 Pt 2):S50–S53. discussion S53.
73. Ceremelli C, Portolani M, Cotombari B, Castelli M, Baggio G, Galatulas I, et al. Activity of glycyrrhizin and its diastereoisomers against two new human herpes virus: HHV-6 and HHV-7. *Phyto Res.*1996;10:527–528.

74. Watanabe SI, Chey WY, Lee KY, Chang TM, Shiratori K, Watanabe S, Takeuchi T. Effect of licorice extract (Fm100) on release of secretin and exocrine pancreatic secretion in humans. *Pancreas*. 1986;1(6):483-7.
75. Dirican E, Turkez H. In vitro studies on protective effect of Glycyrrhiza glabraroot extracts against cadmium-induced genetic and oxidative damage in human lymphocytes. *Cytotechnology*. 2014;66(1):9-16. doi:10.1007/s10616-012-9531-5.
76. Prasad AS. Zinc deficiency. *British Med J*. 2008;326:409-410.
77. Merker HJ, Günther T. Testis damage induced by zinc deficiency in rat. *J Trace Element*. 1997;11:19-22.
78. Miura T, Yamauchi K, Takahashi H, Nagahama Y. Hormonal induction of all stages of spermatogenesis in vitro in the male Japanese eel (*Anguilla japonica*) *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:5774-5778.
79. Bunk MJ, Dnistrian AM, Schwartz MK, Rivlin RS. Dietary Zn deficiency decreases plasma concentrations of vitamin E. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1989;190:379-384.
80. Smith JC., Jr The vitamin A-zinc connection: a review. *Ann NY Acad Sci*. 1980;355:62-75
81. Momeni HR, Eskandari N. Effect of vitamin E on sperm parameters and DNA integrity in sodium arsenite-treated rats. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2012;10(3):249-256.
82. Zu K, Ip C. Synergy between selenium and vitamin E in apoptosis induction is associated with activation of distinctive initiator caspases in human prostate cancer cells. *Cancer Res*. 2003 Oct 15;63(20):6988-95.
83. Bieri JG. Effect of excessive vitamins C and E on vitamin A status. *Am J Clin Nutr*. 1973 Apr;26(4):382-3.
84. Hogarth CA, Griswold MD (2010) The key role of vitamin A in spermatogenesis. *J Clin Invest* 120, 956-962
85. Камалов А.А. (1), Абоян И.А. (2), Ситдыкова М.Э (3), Цуканов А.Ю. (4), Теодорович О.В. (5), Медведев В.Л. (6), Комяков Б.К (7), Журавлев В.Н. (8), Новиков А.И. (7), Ерквич А.А. (9), Охоботов Д.А. (1), Карнов В.К. (1), Зубков А.Ю. (3). Применение биологически активного комплекса Андродоз® у пациентов с патоспермией и иммунологическим фактором infertility. Результаты мультицентрового клинического исследования. *Фарматека* 4(277) 2014 с 32-44.
86. Дендеберов Е.С., Виноградов И.В. Опыт применения биокомплекса Андродоз для фертилизации больных с идиопатической патоспермией. «ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Урология и Нефрология» №4 (41) | 2014.
87. Жуков О.Б., Уколов В.А., Жуков А.А. Комплексная терапия патоспермии у больных после рентгенэндоваскулярной склеротерапии тестикулярных вен *Андрология и генитальная хирургия* Том 13, № 4 (2012) с 70-77.

REFERENCES

1. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C. Рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU) "Мужское бесплодие" 2011г. http://uroweb.org/wp-content/uploads/10_MaleInfertility.pdf
2. MacLeod J: The role of oxygen in the metabolism and motility of human spermatozoa. *Am J Physiol* 1943; 138:512-518.
3. Aitken RJ, Krausz C: Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome. *Reproduction* 2001; 122:497-506.
4. Aitken RJ, De Iuliis GN, McLachlan RI: Biological and clinical significance of DNA damage in the male germ line. *Int J Androl* 2009; 32:46-56.
5. Sedgh G, Singh S, Hussain R. Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends. *Stud Fam Plann*. 2014 Sep; 45(3):301-14.
6. Kulakov VI., Frolova O.G. Reproductivnoe zdorov'e v Rossijskoj Federacii // *Narodonaselenie* № 3, 2004. s. 60-66.
7. Avdeev A., Elizarov V., Troickaja I., i. dr. Reproductivnoe zdorov'e naselenija Rossii 2011. *Itogovyj otchet — Fond OON v oblasti narodonaselenija Moskva*, 2013. — S. 344]
8. Wyrobek AJ, Eskenazi B, Young S, et al: Advancing age has differential effect on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations, and aneuploidies in sperm. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:9601-9606.
9. Paulson RJ, Milligan RC, Sokol RZ: The lack of influence of age on male fertility. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:818-822.
10. Eskenazi B, Wyrobek AJ, Slotter E, et al: The association of age and semen quality in healthy men. *Hum Reprod* 2003; 18:447-454.
11. Ford WC, North K, Taylor H, et al. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men. *The ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood) Hum Reprod*. 2000;15:1703-1708.
12. Saha S, Barnett AG, Foldi C, Burne TH, Eyles DW, Buka SL, McGrath JJ. Advanced paternal age is associated with impaired neurocognitive outcomes during infancy and childhood. *PLoS Med*. 2009 Mar 10;6(3):e40.
13. Mathieu C, Ecochard R, Bied V, et al. Cumulative conception rate following intrauterine artificial insemination with husband's spermatozoa: influence of husband's age. *Hum Reprod*. 1995;10:1090-1097.
14. Zhou L, Shi X, Wang X, Liu D. [Analysis of correlative factors of sterility in males undergoing routine sperm inspection by masturbation]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2012 Jul;37(7):725-9.
15. Bhongade MB, Prasad S, Jiloha RC, Ray PC, Mohapatra S, Koner BC. Effect of psychological stress on fertility hormones and seminal quality in male partners of infertile couples. *Andrologia*. 2015 Apr;47(3):336-42.
16. Sahin E, Gümtüslü S. Stress-dependent induction of protein oxidation, lipid peroxidation and anti-oxidants in peripheral tissues of rats: comparison of three stress models (immobilization, cold and immobilization-cold). *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007 May-Jun;34(5-6):425-31.
17. Ovcharova R. V. Roditel'stvo kak psihologicheskij fenomen: uchebnoe posobie — M.: izd. MPSI, 2006.
18. Hauser R. The environment and male fertility: recent research on emerging chemicals and semen quality. *Semin Reprod Med*. 2006 Jul;24(3):156-67.

19. Calogero AE, La Vignera S, Condorelli RA, Perdichizzi A, Valenti D, Asero P, Carbone U, Boggia B, De Rosa N, Lombardi G, D'Agata R, Vicari LO, Vicari E, De Rosa M. Environmental car exhaust pollution damages human sperm chromatin and DNA. *J Endocrinol Invest*. 2011 Jun;34(6):e139-43.
20. Zhai Q, Narbad A, Chen W. Dietary strategies for the treatment of cadmium and lead toxicity. *Nutrients*. 2015 Jan 14;7(1):552-71.
21. Nazıroğlu M, Yüksel M, Köse SA, Özkaya MO. Recent reports of Wi-Fi and mobile phone-induced radiation on oxidative stress and reproductive signaling pathways in females and males. *J Membr Biol*. 2013 Dec;246(12):869-75.
22. Mailankot M, Kunnath AP, Jayalekshmi H, Koduru B, Valsalan R. Radio frequency electromagnetic radiation (RF-EMR) from GSM (0.9/1.8GHz) mobile phones induces oxidative stress and reduces sperm motility in rats. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(6):561-5.
23. Guney M, Ozguner F, Oral B, Karahan N, Mungan T. 900 MHz radiofrequency-induced histopathologic changes and oxidative stress in rat endometrium: protection by vitamins E and C. *Toxicol Ind Health*. 2007 Aug;23(7):411-20.
24. Rago R, Salacone P, Caponecchia L, Sebastianelli A, Marcucci I, Calogero AE, Condorelli R, Vicari E, Morgia G, Favilla V, Cimino S, Arcoria AF, La Vignera S. The semen quality of the mobile phone users. *J Endocrinol Invest*. 2013 Dec;36(11):970-4.
25. Yousefniapasha Y, Jorsaraei G, Gholinezhadchari M, Mahjoub S, Hajiahmadi M, Farsi M. Nitric oxide levels and total antioxidant capacity in the seminal plasma of infertile smoking men. *Cell J*. 2015 Spring;17(1):129-36.
26. Garcia PC, Piffer RC, Gerardin DC, Sankako MK, Alves de Lima RO, Pereira OC. Could zinc prevent reproductive alterations caused by cigarette smoke in male rats? *Reprod Fertil Dev*. 2012;24(4):559-67.
27. Sofikitis N, Miyagawa I, Dimitriadis D, et al: Effects of smoking on testicular function, semen quality and sperm fertilizing capacity. *J Urol* 1995;154:1030-1034.
28. Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Radwan P, Jakubowski L, Hawula W, Ulańska A, Hanke W. Lifestyle factors and sperm aneuploidy. *Reprod Biol*. 2014 Sep;14(3):190-9.
29. Jensen TK, Gottschau M, Madsen JO, Andersson AM, Lassen TH, Skakkebaek NE, Swan SH, Priskorn L, Juul A, Jørgensen N. Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men. *BMJ Open*. 2014 Oct 2;4(9):e005462.
30. Jensen TK, Swan S, Jørgensen N, Toppari J, Redmon B, Punab M, Drobnis EZ, Haugen TB, Zilaitiene B, Sparks AE, Irvine DS, Wang C, Jouannet P, Brazil C, Paasch U, Salzbrunn A, Skakkebaek NE, Andersson AM. Alcohol and male reproductive health: a cross-sectional study of 8344 healthy men from Europe and the USA. *Hum Reprod*. 2014 Aug;29(8):1801-9.
31. Ahmad G, Moinard N, Esquerré-Lamare C, Mieusset R, Bujan L. Mild induced testicular and epididymal hyperthermia alters sperm chromatin integrity in men. *Fertil Steril*. 2012 Mar;97(3):546-53.
32. Rao M, Zhao XL, Yang J, Hu SF, Lei H, Xia W, Zhu CH. Effect of transient scrotal hyperthermia on sperm parameters, seminal plasma biochemical markers, and oxidative stress in men. *Asian J Androl*. 2015 Jan 27
33. Kaur S, Bansal MP. Protective role of dietary-supplemented selenium and vitamin E in heat-induced apoptosis and oxidative stress in mice testes. *Andrologia*. 2014 Dec 17.
34. Al-Azemi MK, Omu AE, Fatinikun T, et al: Factors contributing to gender differences in serum retinol and alpha-tocopherol in infertile couples. *Reprod Biomed Online* 2009;19:583-590.
35. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, et al: Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod* 2007;22:1634-1637.
36. Kapoor D, Clarke S, Channer KS, et al: Erectile dysfunction is associated with low bioactive testosterone levels and visceral adiposity in men with type 2 diabetes. *Int J Androl* 2007;30:500-507
37. Bakos HW, Mitchell M, Setchell BP, et al: The effect of paternal diet-induced obesity on sperm function and fertilization in a mouse model. *Int J Androl* 2011;34:402-410.
38. Sallmen M, Sandler DP, Hoppin JA, et al: Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiology* 2006;17:520-523.
39. Omu AE, Kehinde E, Al-Azemi MK, et al: The effects of diabetes mellitus on the ontogeny of human sperm: the role for antioxidants. *Androl Update* 2007; 1:157-164.
40. Agbaje M, Rogers DA, McVicar CM, et al: Insulin dependent diabetes mellitus: implications for male reproductive function. *Hum Reprod* 2007;22:1871-1877.
41. Faloia E, Michetti G, De Robertis M, et al: Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome. *J Nutr Metab* 2012;2012:476380.
42. Kasturi SS, Tannir J, Brannigan RE: The metabolic syndrome and male infertility. *J Androl* 2008;29:251-259.
43. Kirkman-Brown J, Barratt CLR, Publicover SJ: Nifedipine reveals the existence of two discrete components of the progesterone-induced [Ca (2+)]i transient in human spermatozoa. *Dev Biol* 2003; 259:71-82.
44. Muciaccia B, Pensini S, Culasso F, et al: Higher clusterin immunolabeling and sperm DNA damage levels in hypertensive men compared with controls. *Hum Reprod* 2012;27:2267-2276.
45. Omu AE, Al-Othman S, Mohammad AS: Antibiotics therapy for seminal infection: effect on antioxidant activity and T-helper cytokines. *J Reprod Med* 1998; 43:857-864.
46. Lorusso F, Palmisano M, Chironna M, et al: Impact of chronic viral diseases on semen parameters. *Andrologia* 2010;42:121-126.
47. Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, Menegazzo M, Barzon L, Foresta C. Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV. *J Reprod Immunol*. 2013 Nov;100(1):20-9.
48. Steinbrenner H, Al-Quraishy S, Dkhil MA, Wunderlich F, Sies H. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv Nutr*. 2015 Jan 15;6(1):73-82.
49. Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, Sabbatani S, Grizzi F, di Tommaso L, Masetti M, Fornelli A, Bondi A, de Biase D, Visani M, Cuppini A, Jovine E, Pession A. Possible role of tocopherols in the modulation of host microRNA with potential antiviral activity in patients

- with hepatitis B virus-related persistent infection: a systematic review. *Br J Nutr*. 2014 Dec 14;112(11):1751-68.
50. Eisenberg ML, Lipshultz LI. Varicocele-induced infertility: Newer insights into its pathophysiology. *Indian J Urol* 2011;27:58-64.
 51. Sheehan MM, Ramasamy R, Lamb DJ. Molecular mechanisms involved in varicocele-associated infertility. *J Assist Reprod Genet* 2014;31:521-6.
 52. Sakamoto Y, Ishikawa T, Kondo Y, Yamaguchi K., and Fujisawa M., "The assessment of oxidative stress in infertile patients with varicocele," *British Journal of Urology International*, vol. 101, no. 12, pp. 1547-1552, 2008.
 53. Smit M, Romijn JC, Wildhagen MF, Veldhoven JL, Weber RF, Dohle GR. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate. *J Urol*.2010;183(1):270-274.
 54. Mostafa T., Anis T. H., El-Nashar A., Imam H., and Othman I. A., "Varicocelectomy reduces reactive oxygen species levels and increases antioxidant activity of seminal plasma from infertile men with varicocele," *International Journal of Andrology*, vol. 24, no. 5, pp. 261-265, 2001.
 55. Cervellione R. M., Cervato G., Zampieri N. et al., "Effect of varicocelectomy on the plasma oxidative stress parameters," *Journal of Pediatric Surgery*, vol. 41, no. 2, pp. 403-406, 2006.
 56. Mancini A., Milardi D., Conte G., Festa R., de Marinis L., and Littarru G. P., "Seminal antioxidants in humans: preoperative and postoperative evaluation of coenzyme Q10 in varicocele patients," *Hormone and Metabolic Research*, vol. 37, no. 7, pp. 428-432, 2005.
 57. Evenson DP, Jost LK, Marshall D, et al: Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Hum Reprod* 1999;14:1039-1049.
 58. Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19; (1):CD007411.
 59. Szostak-Węgierek D. [Nutrition and fertility]. *Med Wieku Rozwoj*. 2011 Oct-Dec;15(4):431-6.
 60. Abd-Allah AR., Helal GK., Al-Yahya AA., Aleisa AM., Al-Rejaie SS., & Al-Bakheet SA. 2009. Pro-inflammatory and oxidative stress pathways which compromise sperm motility and survival may be altered by L-carnitine. *Oxid Med Cell Longev*. 2:73-81.
 61. Agarwal A., Nallella KP., Allamaneni SS., & Said TM. 2004. Role of antioxidants in treatment of male infertility: An overview of the literature. *Reprod. Biomed Online*. 8:616-627.
 62. Costa M., Canale D., Filicori M., D'Addio S., & Lenzi A. 1994. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: A multicenter study. *Andrologia*. 26:155-159.
 63. DeRouchey JE, Rau DC. Role of amino acid insertions on intermolecular forces between arginine peptide condensed DNA helices: implications for protamine-DNA packaging in sperm. *J Biol Chem*. 2011 Dec 9;286(49):41985-92.
 64. Scibona M, Meschini P, Capparelli S, et al. L-arginine and male infertility. *Minerva Urol Nefrol* 1994; 46:251-3.
 65. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012 Apr;33(7):829-37, 837a-837d.
 66. Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, Safarinejad S. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*. 2012 Aug;188(2):526-31.
 67. Littarru GP, Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Mol Biotechnol*. 2007 Sep;37(1):31-7.
 68. Abad C, Amengual MJ, Gosálvez J, et al. Effects of oral antioxidant treatment upon the dynamics of human sperm DNA fragmentation and subpopulations of sperm with highly degraded DNA. *Andrologia*. 2013 Jun;45(3):211-6.
 69. Pavlov, A.R., et al., Interactions of carnosine and superoxide radicals in aqueous solutions. *Biull Eksp Biol Med*, 1990. 110(10): p. 391-3.
 70. Haeri SA, Rajabi H, Fazelpour S, Hosseinimehr SJ. Carnosine mitigates apoptosis and protects testicular seminiferous tubules from gamma-radiation-induced injury in mice. *Andrologia*. 2014 Nov;46(9):1041-6. doi:10.1111/and.12193. Epub 2013 Nov 12.
 71. MacPherson A, Scott R, Yates R. The effect of selenium supplementation in subfertile males. In: Anke M, Meissner D, Mills CF, editors. *Proceedings of the Eighth International Symposium on Trace Elements in Man and Animals 1993*. Jena (Germany): Verlag Media Turistik; 1993. pp. 566-569.
 72. Klein EA. Selenium: epidemiology and basic science. *J Urol*. 2004;171(2 Pt 2):S50-S53. discussion S53.
 73. Ceremelli C, Portolani M, Cotombari B, Castelli M, Baggio G, Galatulas I, et al. Activity of glycyrrhizin and its diastereoisomers against two new human herpes virus: HHV-6 and HHV-7. *Phyto Res*. 1996;10:527-528.
 74. Watanabe SI, Chey WY, Lee KY, Chang TM, Shiratori K, Watanabe S, Takeuchi T. Effect of licorice extract (Fm100) on release of secretin and exocrine pancreatic secretion in humans. *Pancreas*. 1986;1(6):483-7.
 75. Dirican E, Turkez H. In vitro studies on protective effect of Glycyrrhiza glabraroot extracts against cadmium-induced genetic and oxidative damage in human lymphocytes. *Cytotechnology*. 2014;66(1):9-16. doi:10.1007/s10616-012-9531-5.
 76. Prasad AS. Zinc deficiency. *British Med J*. 2008;326:409-410.
 77. Merker HJ, Günther T. Testis damage induced by zinc deficiency in rat. *J Trace Element*. 1997;11:19-22.
 78. Miura T, Yamauchi K, Takahashi H, Nagahama Y. Hormonal induction of all stages of spermatogenesis in vitro in the male Japanese eel (*Anguilla japonica*) *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:5774-5778.
 79. Bunk MJ, Dnistrian AM, Schwartz MK, Rivlin RS. Dietary Zn deficiency decreases plasma concentrations of vitamin E. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1989;190:379-384.
 80. Smith JC., Jr The vitamin A-zinc connection: a review. *Ann NY Acad Sci*. 1980;355:62-75
 81. Momeni HR, Eskandari N. Effect of vitamin E on sperm parameters and DNA integrity in sodium arsenite-treated rats. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2012;10(3):249-256.

82. Zu K, Ip C. Synergy between selenium and vitamin E in apoptosis induction is associated with activation of distinctive initiator caspases in human prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2003 Oct 15;63(20):6988-95.
83. Bieri JG. Effect of excessive vitamins C and E on vitamin A status. *Am J Clin Nutr.* 1973 Apr;26(4):382-3.
84. Hogarth CA, Griswold MD (2010) The key role of vitamin A in spermatogenesis. *J Clin Invest* 120, 956–962.
85. Kamalov A.A. (1), Abojan I.A. (2), Sitdykova M.Je (3), Cukanov A.Ju. (4), Teodorovich O.V. (5), Medvedev V.L. (6), Komjakov B.K (7), Zhuravlev V.N. (8), Novikov A.I. (7), Erkovich A.A. (9), Ohobotov D.A. (1), Karpov V.K. (1), Zubkov A.Ju. (3). *Primenenie biologicheskogo kompleksa Androdoz® u pacientov s patospermiej i immunologicheskim faktorom infertil'nosti. Rezul'taty mul'ticentrovogo klinicheskogo issledovanija. Farmateka* 4(277) 2014 s 32-44.
86. Dendeberov E.S., Vinogradov I.V. *Opyt primeneniya biokompleksa AndroDoz dlja fertilizacii bol'nyh s idiopaticeskoy patospermiej. «effektivnaya farmakoterapiya. Urologija i Nefrologija» №4 (41) | 2014.*
87. Zhukov O.B., Ukolov V.A., Zhukov A.A. *Kompleksnaja terapija patospermii u bol'nyh posle rentgenjendovaskuljarnoj skleroterapii testikuljarnyh ven. Андрология и генитал'ная хирургия* Том 13, № 4 (2012) s 70-77.

ТҮЙІНДЕМЕ

ЕР АЗАМАТТЫ ҰРЫҚТАНДЫРУҒА ДАЙЫНДАУДЫҢ ЗАМАНАУИ ПРИНЦИПТЕРІ

Е.А. Ефремов, Е.В. Касатонова, Я.И. Мельник, А.А. Никушина, В.В. Симаков, С.Д. Дорофеев

Н.А. Лопаткин атындағы урология және интервенциялық радиология ФЗИ – Ресей денсаулық сақтау

министірлігінің «ҰМЗРО» ФМБМ бөлімшесі, Мәскеу қ.

Андрология және адам репродукциясы бөлімі

Ресей, Мәскеу

Көптеген факторлар шәуеттің сапасына кері әсер етеді, оның ішінде қоршаған ортаның әсері, енбаудың қабынуы, қант диабеті, семіру және метаболизмдік синдром секілді жүйелік және эндокринді себептер. Шәуеттің төмен параметрлерінің ер азаматтың жалпы денсаулығының күйінің байланысына жауапты механизмдерге тотықпалы күйзеліс, қабыну, тестостеронның деңгейінің төмендігі кіруі мүмкін. Жұмалақтың микроортасындағы тотықпалы күйзеліс белсенділігінің төмендеуі және морфологиясының нормадан ауытқуы арқылы білінетін сперматогенездің ауырлауына және ұрықтың ДНҚ зақымдануына соқтыруы мүмкін. Бірнеше зерттеу шәует сапасының жалпы сырқаттар арасындағы кері байланысты көрсетті. Берілген мақалада сыртқы факторлардың және әлеуметтік әдеттерінің, кейбір медициналық сырқаттардың шәуеттің сапасын зақымдау әрекетінің әсері мен механизмі сипатталады, сонымен қатар әлемдік әдебиетті және ер азаматтың ұрықтандыруға және өзінің дені сау балалы болуына оңтайлы дайындау үшін клиникалық зерттеулерді шолу негізінде арылу жолдары қарастырылады.

Түйін сөздер: *бедеу неке, ер азаматтық бедеулік, ДНҚ фрагменттелуі, микронутриенттер, антиоксиданттар*

SUMMARY

MODERN PRINCIPLES OF PREPARATION OF MAN TO CONCEPTION

E.A. Efremov, E.V. Kasatonova, Y.I. Melnik, A.A. Nikushina, V.V. Simakov, S.D. Dorofeev

N.Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Intervention Radiology - branch of the National Medical Research

Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Department of andrology and reproduction of man.

Russia, Moscow

Many factors can negatively affect the quality of sperm, among them aggressive the influence of the external environment, varicocele, system and endocrine causes, such as diabetes, obesity, and metabolic syndrome. The mechanisms responsible for the link between low parameters of ejaculate and the overall health of the men may include oxidative stress, inflammation, low levels of testosterone.

Oxidative stress in the microenvironment of the testes can lead to inhibition of spermatogenesis and DNA damage of spermatozoa resulting in reducing their motility and abnormal morphology. Several studies have shown an inverse relationship between semen quality and general diseases.

This article covers the influence and mechanism of the damaging effects of external factors and social habits, certain medical conditions on the quality of ejaculate, as well as ways to overcome them on the basis of the review of the world literature and clinical studies to optimally prepare men to conceive and opportunities to have their own healthy children.

Key words: *barren marriage, male infertility, DNA fragmentation, micronutrients, antioxidants*

УДК 616-055.9

УРЕТРОПЛАСТИКА ПРИ ГИПОСПАДИИ И ГЕРМАФРОДИТИЗМЕ

А.Ч. Усупбаев Р.Е. Кузубаев

Республиканский научный центр урологии КР
Кыргызстан, Бишкек

АННОТАЦИЯ

В РНЦ урологии с января 2008 по апрель 2014 г. произведено хирургическое лечение 58 больных с аномалиями мочеиспускательного канала и наружных половых органов. Возраст больных составил от 5 до 25 лет (в среднем 10,5 лет). Больные с гипоспадией- 52, с ложным гермафродитизмом- 6 больных. Из находившихся под наблюдением больных, всем 58 пациентам было произведена уретропластика с вентральной вставкой трансплантата слизистой щеки. Результаты хирургического лечения оценивали через 1-6 месяцев и через год после операции.

Ключевые слова: уретропластика, гипоспадия, гермафродитизм.

ВВЕДЕНИЕ

Пороки развития мочеиспускательного канала и наружных половых органов до настоящего времени составляют значительную долю в структуре детской заболеваемости. Эта область продолжает оставаться наиболее трудным разделом реконструктивной хирургии. В настоящее время около 5-7% детей рождаются с различными врожденными пороками развития. Сложность проблемы обусловлена разнообразием форм заболевания уретры и половых органов [1,2,3,4].

На сегодняшний день предложено множество способов хирургической коррекции гипоспадии и гермафродитизма. Изучение осложнений в послеоперационном периоде показало, что проблема лечения пациентов с гипоспадией и детей с нарушением формирования пола не решена до настоящего времени [5,6,7,8].

ЦЕЛЬ

Изучить эффективность использования слизистой ротовой полости для уретропластики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В РНЦ урологии с января 2008 по апрель 2014 гг. произведено хирургическое лечение 58 больных с аномалиями мочеиспускательного канала и наружных половых органов. Возраст больных составил от 5 до 25 лет (в среднем 10,5 лет). Всем больным проведено комплексное урологическое обследование, включающее общеклинические анализы крови и мочи, бактериологическое исследование мочи, комплексное ультразвуковое исследование мочеполювых органов и по показанию проводили обследование гормонального и генетического фона. Выполнено 58 реконструктивных операций по поводу гипоспадии и ложного гермафродитизма.

Таблица 1 – Распределение больных по диагнозу.

Заболевание		Количество больных	Итого
Ложный гермафродитизм		6(10,16%)	6 (10,16%)
Гипоспадия	Головчатая	5 (8,47%)	52 (88,13 %)
	Стволовая	32 (54,23%)	
	Пеноскротальная	12 (20,33%)	
	Мошоночная	3 (5,08%)	
			58 (100 %)

Всем 58 пациентам, из находившихся под наблюдением, было произведена уретропластика с вентральной вставкой трансплантата слизистой щеки.

Технические аспекты буккальной уретропластики с вентральной вставкой трансплантата слизистой щеки

Буккальная уретропластика вентральной вставкой (патент Кыргызской Республики №1414)

Первый этап - производится кожный продольный разрез на вентральной поверхности полового члена по срединной линии с окаймлением свищевого хода при гипоспадии, при стриктуре измененная часть уретры иссекается до здорового участка, после чего проводится линейные параллельные разрезы в белочной оболочке полового члена с созданием тун-

неля (рис.А.) путем выкраивания полоски и создается площадка для анастомоза буккального лоскута. Далее производится забор слизистой щеки при необходимости с переходом в нижнюю или верхнюю губу. В ротовую полость устанавливают рефрактор, разметка границ лоскута проводится при помощи маркера. Основным ориентиром границы лоскута является устье околоушной железы, которое располагается на уровне второго большого коренного зуба (рис 1). Перед забором для облегчения препарирования лоскута производят инъекцию в подслизистый слой 0,9% NaCl с адреналином, и производят препарирование лоскута (рис. Б). Дефект слизистой щеки ушивают непрерывным швом. Далее на уретральном катетере

края заранее подготовленного буккального лоскута фиксируют к созданному туннелю непрерывным вворачивающимся швом (нить - викрил 5/0) на всем про-



Рис. А. подготовлен туннель

тяжении (рис. В). Операцию заканчивают послойным сшиванием раны (рис. Г) и наложением циркулярной повязки пропитанной глицерином.

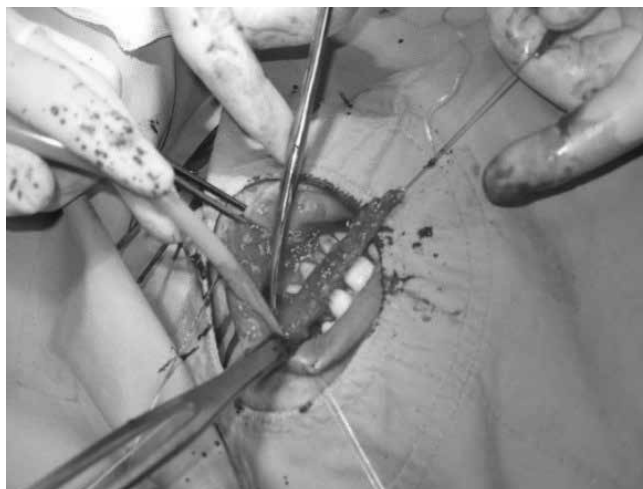


Рис. Б. выделение буккального лоскута.



Рис. В. сформированная уретра.



Рис.Г. послойные швы на рану

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ.

Результаты хирургического лечения оценивали через 1-6 месяцев и через год после операции. Основными осложнениями, возникшими в послеоперационном периоде, были свищи неоуретры у 3 (5,05%) и у 2 (3,38%) пациентов гнойный уретрит. У 53(91,52%) пациентов оперированных по поводу гипоспадии и ложного гермафродитизма после операции на 16 – 18 сутки достигнуто восстановление самостоятельного мочеиспускания, после закрытия цистостомы. По данным ультразвукового обследования остаточной мочи

нет, при восходящей уретрографии у всех больных проходимость уретры сохранена на всем протяжении, дивертикулов, свищей нет. Средняя Qmax 14-20мл/сек.

ВЫВОДЫ

Предложенным способом буккальной уретропластики было пролечено 52 больных с гипоспадией и с ложным гермафродитизмом 6 больных, при этом эффективность операции составила 91%, у 53больных в послеоперационном периоде осложнений не было отмечено. Способ способствует быстрому восстановлению нормального акта мочеиспускания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Курило Л.Ф., Андреева М.В., Коломиец О.Л., Сорокина Т.М., Черных В.Б., Шилейко Л.В., Хаят С.Ш., Демикова Н.С., Козлова С.И. Генетические синдромы с нарушениями развития органов половой системы. Андрология и генитальная хирургия. - 2013., - № 4., - С.17-27.
2. Демикова Н.С., Асанов А.Ю. Современное состояние, перспективы и роль клинической генетики в педиатрии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012, - 91(3), - С.53-58
3. Володько Е. А., Бровин Д. Н., Романов Д. В., Окулов А. Б. Диагностика ложного мужского гермафродитизма у детей с

- гипоспадией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2006, - № 2, - С.58-62.
4. Лопаткин Н.А. *Руководство по урологии*. - М: Медицина, - 1998, - № 3, - С. 152-156.2.
 5. Савченко Н.Е. *Гипоспадия и гермафродитизм/ Н. Е.Савченко*. - Минск,- 1974, -С. 189.
 6. Рудин Ю.Э. *Лечение гипоспадии у детей. Врач*. - 2013, - №1, - С. 8-12.
 7. Вилков В.И. *Методы коррекции проксимальных форм гипоспадии/ В. И. Вилков: Автореф. дис. к.м.н.- М., - 2010.*
 8. Raimund Stein/ *Hypospadias. EUROPEAN UROLOGY SUPPLEMENTS 11 (2012) 33-45.*

REFERENCES

1. Kurilo L.F., Andreeva M.V., Kolomiets O.L., Sorokina T.M., Chernyih V.B., Shileyko L.V., Hayat S.Sh., Demikova N.S., Kozlova S.I. *Geneticheskie sindromyi s narusheniyami razvitiya organov polovoy sistemy. Andrologiya i genitalnaya hirurgiya*. - 2013., - # 4., - S.17-27.
2. Demikova N.S., Asanov A.Yu. *Sovremennoe sostoyanie, perspektivy i rol klinicheskoy genetiki v pediatrii. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. – 2012, - 91(3), - S.53-58
3. Volodko E. A., Brovin D. N., Romanov D. V., Okulov A. B. *Diagnostika lozhnogo muzhskogo germafroditizma u detey s gipospadiyey. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. – 2006, - # 2, - S.58-62.
4. Lopatkin N.A. *Rukovodstvo po urologii*. - М: Meditsina, - 1998, - # 3, - S. 152-156.2.
5. Savchenko N.E. *Gipospadiya i germafroditizm/ N. E.Savchenko*. - Minsk,- 1974, -S. 189.
6. Rudin Yu.E. *Lechenie gipospadii u detey. Vrach*. - 2013, - #1, - S. 8-12.
7. Vilkov V.I. *Metodyi korrektsii proksimalnyih form gipospadii/ V. I. Vilkov: Avtoref. dis. k.m.n.- М., - 2010.*
8. Raimund Stein/ *Hypospadias. EUROPEAN UROLOGY SUPPLEMENTS 11 (2012) 33-45.*

ТҮЙІНДЕМЕ

ГИПОМЕРЗІМДІЛІК ЖӘНЕ ГЕРМАФРОДИТИЗМ КЕЗІНДЕГІ ҮРПІНІ ЖАМАУ.

А.Ч. Усупбаев, Р.Е. Кузубаев

*ҚР Республикалық урология ғылыми орталығы
Қырғыстан, Бішкек*

2008 ж. қаңтар айынан 2014ж. сәуір айына дейін РФО несеп жолы каналының және сыртқы жыныстық мүшелерінің аномалиялары бар 58 емделушінің хирургиялық емдеуі жүзеге асырылды. Емделушілердің жасы 5- 25 жас болды (орта есеппен 10,5 жас). Гипомерзімділікті науқастар – 52, жалған гермафродитизмді науқастар – 6. Бақылаудағы барлық 58 емделушіге транспланттың шырышты ұртқа еттілік үрпіні жамау жүзеге асырылды. Хирургиялық емдеудің нәтижесі отадан кейін 1-6 ай және бір жыл мерзімінде сараланды.

Түйін сөздер: уретропластика, гипомерзімділік, гермафродитизм.

SUMMARY

URETHROPLASTY IN HYOSPADIAS AND HERMAPHRODITISM. DYSPLASIA

A.Ch. Usupbaev, R.Ye. Kuzubaev

*Republic Scientific Center of Urology
Kyrgyzstan, Bishkek*

In the Republican Scientific Center of Urology from January 2008 to April 2014, made surgical treatment of 58 patients with abnormalities of the urethra and external genitalia. The age of patients ranged from 5 to 25 years (mean 10.5 years). Patients with hypospadias -52, with a false - hermaphroditism 6 patients. To 58 patients was performed urethroplasty with ventral buccal mucosa graft insertion. Results of surgical treatment were evaluated after 1-6 months and one year postoperative.

Conclusions: According to the proposed method of buccal urethroplasty were treated 52 patients with hypospadias and false germafroditizom 6 patients, and the efficiency of the operation was 91%, 53 patients in the post surgery complications were noted. The method contributes to the rapid restoration of normal urination.

Key words: urethroplasty, hypospadias, hermaphroditism.

УДК 618.1

СИНДРОМ Х-ФРАГИЛЬНОЙ ХРОМОСОМЫ КАК ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИСТОЩЕНИЯ ЯИЧНИКОВ И БЕЗЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКО

Г.С. Святова, Г.М. Березина, А.Т. Садырбекова

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии

Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Впервые в РК введен молекулярно-генетический метод диагностики экспансии повторяющейся CGG-последовательности в гене FMR1, который у 12 женщин с бесплодием и безэффективностью ЭКО в анамнезе показал: общая частота выявленных нарушений в гене FMR1 составила 66,7% (8), из них премутации (число повторов 55-200) выявлены у 75% (6) и у 25% (2) число тринуклеотидных CGG повторов оказалось в «серой зоне» (45-54). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения обязательной молекулярно-генетической диагностики синдрома Х-фрагильной хромосомы при нарушениях репродуктивной функции и безэффективности ЭКО, у всех доноров яйцеклеток. Выявленные нарушения в экспансии CGG повторов в гене FMR1 требуют последующей обязательной пренатальной и предимплантационной диагностики синдрома FRAX.

Ключевые слова: бесплодие, преждевременное истощение яичников, ЭКО, FXPOI, синдром Х-фрагильной хромосомы, молекулярно-генетическая диагностика

Синдром Х-фрагильной хромосомы (синдром Мартина-Белла, синдром FRAXA) является одной из наиболее частых причин наследственной умственной отсталости, аутизма, нарушения фертильности у женщин и неврологических расстройств в пожилом возрасте. По данным популяционных исследований частота встречаемости данной патологии в различных этнических группах составляет, в среднем, 1:4000 среди лиц мужского пола и 1:8000 среди женщин [1, 2].

Синдром FRAXA впервые описан в 1934 году Дж. Мартином и Джулией Белл [3], в 1969 году цитогенетик Н.Лубс обнаружил вторичную перетяжку на длинном плече Х-хромосомы в локусе Xq27-28 у больного с синдромом Мартина-Белл [4]. В 1991г. был клонирован ген FMR1, содержащий ломкий участок FRAXA. Ген содержит 17 экзонов и занимает около 38 т.п.н. геномной ДНК. В состав первого экзона FMR1 входит протяжённый тринуклеотидный повтор CGG, расположенный в области CpG-островка гена [5].

Последующие научные исследования показали, что основной молекулярной причиной блока продукции белка FMRP (fragileX mentalretardation protein) и развития синдрома FRAXA является экспансия тринуклеотидных повторов CGG, локализованных в 5'-нетранслируемой области гена FMR1 [5]. Одной из основных функций белка FMR1 является участие в процессе образования холинергических нейронов для лимбической системы, в развитии аксонов, формировании синапсов, появлении и развитии нервных связей [6, 7], что играет важную роль в обучении и запоминании, формирует интеллектуальный уровень человека [8].

Как описано в ряде научных публикаций, у здоровых индивидуумов число тринуклеотидных повторов в гене FRAXA составляет от 5 до 44, от 40 до 55 повторов – «серая зона», в которой перекрываются нормальный вариант и премутация [9, 10].

Увеличение их числа более 200 приводит к развитию полной мутации и проявлению синдрома ломкой Х-хромосомы, проявляющегося ранней задержкой умственного развития у лиц мужского пола [9]. Клинические признаки FRAXA ха-

рактеризуется снижением когнитивных функций, наличием поведенческих расстройств и аутизма. Фенотипически у больных часто встречаются: увеличение размеров головы с высоким и широким лбом, длинное лицо с массивным подбородком, уплощение средней части лица, клювовидно загнутый кончик носа, оттопыренные, низко расположенные ушные раковины, широкие кисти и стопы, разболтанность суставов. Одним из наиболее характерных признаков FRAXA является наличие макроорхизма. Поведенческие нарушения проявляются гиперактивностью, двигательными стереотипиями и десоциализацией. [9, 10, 11]. Заболевание является Х-сцепленным, проявляется у лиц мужского пола, которые наследуют эту мутацию от матерей-носительниц.

Наличие от 55 до 200 CGG-повторов в гене FMR1 относится к мягким проявлениям синдрома Х-фрагильной хромосомы и получило название «премутация FRAX», которая может проявляться в виде синдромов FXPOI (fragile X-associated primary ovarian insufficiency) и FXTAS (fragile Xtremor/ataxia) [9].

Синдром FXTAS проявляющееся поздними нейродегенеративными расстройствами, в виде мозжечковой атаксии, тремора, нарушением процессов запоминания, беспокойством, замкнутым поведением и снижением интеллекта. Данный синдром манифестирует, как правило, после 50 лет, встречается у лиц обоего пола, но у мужчин проявляется раньше и возникает чаще, чем у женщин носителей премутации [9, 12].

Синдром FXPOI или синдром первичной недостаточности яичников при ломкой Х-хромосоме, характеризуется преждевременной менопаузой, преждевременной яичниковой недостаточностью с повышением уровня фолликулостимулирующего гормона, вторичным гипогонадальным гонадизмом [13, 14].

По данным различных исследований, у женщин-носительниц премутации ранняя менопауза до 40 лет встречается в 20% случаев, прекращение менструации до 29 лет – в 30% и у 1% женщин с FXPOI менопауза возникает

до 18 лет [15]. Клинически синдром FXPOI проявляется бесплодием, проявлениями дефицита эстрогенов - приливы, ночная потливость, диспареуния, также возникает более раннее начало остеопороза, нарушение функции эндотелия, раннее возникновение ишемической болезни сердца. Кроме того, женщины с преждевременным истощением яичников FXPOI более склонны к тревожности, депрессии, агрессии и стрессу [16, 17]. Патогенетические механизмы возникновения преждевременного истощения яичников FXPOI до конца не изучены. На вероятность реализации синдрома FXPOI при носительстве премутации оказывают число повторов CGG, курение и наличие определенных генетических полиморфизмов [18, 19].

В связи с отсутствием специфических фенотипических проявлений, клиническая диагностика синдрома фрагильной X-хромосомы невозможна. Цитогенетические методы выявляют не более 30% случаев синдрома Мартина-Белл, поэтому основным методом диагностики являются современные высокоразрешающие молекулярно-генетические методы. Эти методы являются сложными, высокочувствительными и поэтому не доступны для медико-генетических консультаций нашей страны. По этим причинам диагностика синдрома «ломкой» X хромосомы в Республике Казахстан не проводилась.

Острая необходимость внедрения молекулярно-генетической диагностики синдрома Мартина-Белл связана с высокой частотой носительства этих мутаций в популяциях. В Израиле частота носительства премутаций гена FMR1 составляет 1 на 200 женщин [Toledano-Alhadefetal 2001], в США - 1 на 382 [Cronisteretal 2005], в европейской популяции 0,6% женщин имеют полную мутацию и 1,7% - премутацию гена FMR1. В среднем, 1 из 260 женщин и 1 из 830 мужчин в населении являются носителями премутации гена FMR1. Частота носительства и встречаемости этого наследственного заболевания в РК не известна. Отсутствие диагностики FRAX привело к тому, что носители полной мутации находятся в специализированных учреждениях без установленного диагноза, в этих семьях повторно рождаются больные дети, женщины с премутацией долго и безэффективно лечат бесплодие и делают бесполезные ЭКО.

В связи с чем, **целью проведенного научного исследования явилось:** внедрить молекулярно-генетический метод диагностики экспансии повторяющейся CGG-тринуклеотидной последовательности в гене FMR1 и определить вклад синдрома FXPOI в нарушения репродуктивной функции в казахской популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужила ДНК, выделенная по стандартной методике из лимфоцитов периферической крови 12 обследуемых женщин с нарушениями репродуктивной функции.

Молекулярно-генетический анализ диагностики экспансии повторяющейся CGG-тринуклеотидной последовательности в гене FMR1 проводили методом ПЦР с последующим электрофорезом на генетическом анализаторе 310 Applied Biosystem с использованием тест-системы TP-PCR Primers (AbbottMolecular).

Реакцию проводили в 20,0 мкл смеси, состоящей

из: HighGCPCRBuffer – 13,0мкл; FMR1TP-PCRprimers – 0,8мкл; TRPCREnzymeMix – 1,2мкл; DNase/RNasefreewater – 2,0мкл; DNA – 3,0мкл.

Аmplификация ДНК в полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением специфических олигонуклеотидных праймеров проводилась на амплификаторе «BioRad» (США). PostPCR анализ результатов проводился на генетическом анализаторе 310 AppliedBiosystem в программе GeneMapperIDv3.2.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен клинико-генетический анализ 12 обследованных женщин с нарушениями репродуктивной функции. Средний возраст обследуемых составил $30,8 \pm 2,78$ года. Национальный состав распределился следующим образом: казашки – 4 (33,3%), русские – 5 (41,7%), прочие национальности – 3 (25,0%). Соматический анамнез был отягощен хроническим пиелонефритом, хроническим бронхитом у 4 женщин (33,3%). Анализ исходов беременностей выявил тяжелые нарушения репродуктивной функции. Так, среднее число беременностей на 1 обследуемую составило всего лишь $1,5 \pm 0,89$; из них среднее число родов – $0,58 \pm 0,06$; среднее число самопроизвольных ранних выкидышей – $0,92 \pm 0,1$.

Эффективность репродукции в группе обследуемых оказалась очень низкой, среднее число детей составило $0,58 \pm 0,06$. Бесплодие отмечено у 6 (50,0%) женщин, из них первичное – у 4 (66,7%), вторичное – у 2 (33,3%). В связи с наличием бесплодия 6 обследуемых обратились в клиники ЭКО. Проведено 18 программ переноса эмбриона, среднее число которых на 1 обследуемую составило $3,0 \pm 0,53$. Из них 14 (77,8%) оказались без эффективными, беременность подтверждена только в 4 (22,2%) случаях, которые в 100% закончились самопроизвольными ранними выкидышами. В группе обследуемых родилось 7 детей, из них у 1 (14,3%) ребенка имеется недифференцированная умственная отсталость.

Проведен молекулярно-генетический анализ диагностики экспансии повторяющейся CGG-тринуклеотидной последовательности в гене FMR1, показаниями для которого послужили: бесплодие и безэффективность ЭКО (83,4%), преждевременное истощение яичников (8,3%), наличие ребенка с недифференцированной умственной отсталостью (8,3%).

Полученные результаты молекулярно-генетического исследования приведены в таблице 1.

Как представлено в таблице 1, нормальное число CGG-повторов обнаружено у 4 ($33,3 \pm 13,6\%$) обследуемых; премутация – у 6 ($50,0 \pm 14,4$); полная мутация гена FMR1 не была выявлена. Требуется особого внимания, что 2 обследуемые женщины по числу CGG повторов в гене FMR1 попали в так называемую «серую зону», что может с высокой вероятностью иметь клинические проявления, аналогичные носительству «премутации».

В целом, из общего числа обследованных женщин с нарушениями репродуктивной функции у 6 (50%) выявлены премутации, у 2 (16,6%) число тринуклеотидных повторов в гене FMR1 оказалось в «серой зоне». Анализ частоты встречаемости нарушений числа тринуклеотидных повторов в гене FMR1 показал, что при безэффективности ЭКО и бесплодии, премутации встретились у

Таблица 1 - Число выявленных повторов CGG- тринуклеотидной последовательности в гене FMR1.

Число CGG повторов	N	Среднее число CGG повторов	%,±
5-44 повтора – норма	4	30	33,3 ± 13,6
45-54 повтора - «серая зона»	2	50	16,7 ± 10,7
55-200 повторов – премутация	6	73,3	50,0 ± 14,4
>200 повторов – полная мутация	0	0	0

4 (40%), причем дополнительно у 2 (20%) обнаружена «серая зона». При наличии синдрома преждевременного истощения яичников и рождении ребенка с недифференцированной умственной отсталостью, премутации были выявлены в 100% случаев.

Приведены 2 клинических наблюдения, отражающие наиболее часто встречающиеся клинические проявления синдрома FXPOI.

Клинический случай 1. Пациентка Д., 30 лет, русская, обратилась по поводу привычного невынашивания беременности и рождением ребенка с недифференцированной умственной отсталостью. Соматический анамнез не отягощен. Вредные привычки и профессиональные вредности отрицает. Наследственность не отягощена. Состоит в неродственном браке. Менструальная функция без особенностей. Гинекологический анамнез не отягощен. Акушерский анамнез – имела 7 беременностей, из них – 1 срочные роды умственно отсталым ребенком и 6 замерших беременностей в сроки до 6-7 недель. Направлена на молекулярно-генетическое исследование, которое обнаружило наличие 70 CGG повторов в гене FMR1. Выставлен генетический диагноз: Премутация в гене FMR1.

Клинический случай 2. Пациентка К., 35 лет, казашка, обратилась на медико-генетическую консультацию по поводу бесплодия и безэффективности ЭКО, преждевременного истощения яичников. Вредные привычки и профессиональные вредности отрицает. Соматические заболевания - хронический тонзиллит, аутоиммунный тиреоидит. Наследственность отягощена – имеет двоюродного брата по материнской линии с синдромом Дауна (умер в возрасте 7 лет). Состоит в браке, не родственник. Муж здоров. Гинекологический анамнез – позднее менархе – с 16 лет, установились сразу, через 28 дней, длительность - 5 дней. В 2013 г. проведена резекция яичников по поводу синдрома поликистоза яичников.

Акушерский анамнез – отмечает первичное бесплодие в течение 6 лет. В течение 4 лет проведено 8 попыток ЭКО, из них 6 – безэффективных, 2 закончились самопроизвольными ранними выкидышами в сроки до 5-6 недель. Проведенное молекулярно-генетическое исследование обнаружило наличие 82 триплетных CGG повторов в гене FMR1. Выставлен генетический диагноз: Премутация в гене FMR1. Синдром FXPOI.

Медико-генетическое консультирование при синдроме хрупкой X-хромосомы представляет значительные трудности. 50% женщин – носительниц премутации в гене FMR1 могут передавать мутантный ген последующему поколению с высокой вероятностью экспансии числа CGG повторов и полной клинической картиной синдрома FRAX[21]. Полная мутация приво-

дит к развитию синдрома ломкой X-хромосомы у всех носителей - мужского пола, тогда как у дочерей возникает в 70% случаев[22]. Женщины находящиеся в «серой зоне» также попадают в группу риска по рождению детей с синдромом X-ломкой хромосомы, т.к. число CGG-повторов увеличивается с каждым последующим поколением. Следовательно, при подтверждении диагноза FRAX, носительницам премутаций и мутаций, а также в «серой зоне», рекомендуется обязательная предимплантационная или пренатальная молекулярно-генетическая диагностика синдрома X-фрагильной хромосомы.

Учитывая тяжелые нарушения репродуктивной функции при носительстве премутации и мутации в гене FMR1, возрастает роль ранней молекулярно-генетической диагностики. Показаниями для такого обследования являются: наличие детей с задержкой психо-моторного развития, аутизмом, умственной отсталостью неясного генеза, бесплодие неясного генеза, преждевременное истощение яичников, слабый ответ яичников на стимуляцию в программе ЭКО, атаксия, тремор в семейном анамнезе.

В связи с высокой частотой носительства премутации в гене FMR1, в среднем, до 1 на 200 и 1 на 300 человек, Американский Колледж Акушерства и Гинекологии (ACOG) 2010 г. рекомендует молекулярно-генетический анализ экспансии повторяющейся CGG- тринуклеотидной последовательности в гене FMR1 в качестве скринингового теста для всех супружеских пар, а для доноров яйцеклеток – данный тест является обязательным [23].

Таким образом, впервые в РК отработан и внедрен молекулярно-генетический метод диагностики экспансии повторяющейся CGG- тринуклеотидной последовательности в гене FMR1, анализ первых результатов которого показал высокий вклад данной генетической патологии в этиологию нарушений репродуктивной функции.

ВЫВОДЫ

1. В целом, из общего числа обследованных женщин с нарушениями репродуктивной функции у 8 (66,7%) были обнаружены нарушения числа CGG-повторов в гене FMR1, из них – у 6 (75%) выявлены премутации, у 2 (25%) число тринуклеотидных повторов в гене FMR1 оказалось в «серой зоне».

2. При наличии синдрома преждевременного истощения яичников и рождении ребенка с недифференцированной умственной отсталостью, премутации были выявлены в 100% случаев.

3. Частота нарушений числа CGG- тринуклеотидных повторов в гене FMR1, включая «серую зону», у женщин с нарушениями репродуктивной функции и безэффективным ЭКО составило 60,0± 9,3%.

4. Высокая вероятность экспансии числа CGG повторов в гене FMR1 и полной клинической картины синдрома FRAX у носительниц премутаций и мутаций, а также в «серой зоне», требует обязательной предимплантационной или пренатальной молекулярно-генетической диагностики синдрома X-фрагильной хромосомы.

5. Высокая частота носительства при высоком риске

рождения умственно отсталых детей (FRAX) и значимый вклад премутации в гене FMR1 в причину безэффективности ЭКО, подтверждает рекомендации ACOG о необходимости молекулярно-генетического обследования уже при первой неэффективной попытке ЭКО и обязательного анализа экспансии CGG-повторов в гене FMR1 доноров яйцеклеток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Franke P, Leboyer M, Gansicke M, Weiffenbach O, Biancalana V, Cornillet-Lefebvre P, Croquette MF, Froster U, Schwab SG, Poustka F, Hautzinger M, Maier W Genotype-phenotype relationship in female carriers of the premutation and full mutation of FMR-1. *Psychiatry Res.* 1998,80:113–127
2. Crawford D., Acuna J., Sherman S. FMR1 and the fragile X syndrome: human genome epidemiology review. *Med Genet* 2001; 3: 359-371. Martin, J. P. & Bell, J., «A pedigree of mental defect showing sex-linkage». *J. Neurol. Psychiat.* 1943, 6 (3–4): 154–157
3. Lubs, H. A.. «A marker X chromosome». *American Journal of Human Genetics.* 1969, 21 (3): 231–44.
4. Jin P., Warren S. Understanding the molecular basis of fragile X syndrome. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 8-901.
5. Beilina A, Tassone F, Schwartz PH, Sahota P, Hagerman PJ Redistribution of transcription start sites within the FMR1 promoter region with expansion of the downstream CGG-repeat element. *Hum Mol Genet.* 2004, 13:543–549
6. Cummings CJ, Zoghbi HY Trinucleotide repeats: mechanisms and pathophysiology. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2000, 1:281–328
7. Bakker C., de Diego Otero Y., Bontekoe C. et al. Immunocytochemical and biochemical characterization of FMRP, FXR1P, and FXR2P in the mouse. *Exp Cell Res* 2000; 258: 162- 170.
8. Monaghan, K. G., Lyon, E., Spector, E. B., & American College of Medical Genetics and Genomics. ACMG Standards and Guidelines for fragile X testing: a revision to the disease-specific supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*, 2013, 15(7), 575-586
9. Brunberg JA, Jacquemont S, Hagerman RJ, Berry-Kravis EM, Grigsby J, Leehey MA, Tassone F, Brown WT, Greco CM, Hagerman PJ. Fragile X premutation carriers: characteristic MR imaging findings of adult male patients with progressive cerebellar and cognitive dysfunction. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002, 23:1757–1766
10. Zhong N, Ju W, Pietrofesa J, Wang D, Dobkin C, Brown WT Fragile X “gray zone” alleles: AGG patterns, expansion risks, and associated haplotypes. *Am J Med Genet*, 1996, 64:261–265
11. Hagerman, P., & Hagerman R. The fragile-X premutation: A maturing perspective. *Am J Hum Genet*, 2004, 74(5), 805-816.
12. Berry-Kravis E, Lewin F, Wu J, Leehey M, Hagerman R, Hagerman P, Goetz CG Tremor and ataxia in fragile X premutation carriers: blinded videotape study. *Ann Neurol*, 2003, 53:616–623
13. Rohr J, Allen EG, Charen K, Giles J, He W, Dominguez C, Sherman SL: Anti-Müllerian hormone indicates early ovarian decline in fragile X mental retardation (FMR1) premutation carriers: a preliminary study. *Hum Reprod.* 2008, 23:1220-1225.
14. Ennis, S., Ward, D., & Murray, A.. Nonlinear association between CGG repeat number and age of menopause in FMR1 premutation carriers. *Eur J Hum Genet*, 2006, 14, 153-155.
15. Spath MA, Feuth TB, Allen EG, Smits AP, Yntema HG, van Kessel AG, Braat DD, Sherman SL, Thomas CM: Intra-individual stability over time of standardized anti-Müllerian hormone in FMR1 premutation carriers. *Hum Reprod* 2011, 26:2185-2191.
16. Bione S, Benedetti S, Goegan M, Menditto I, Marozzi A, Ferrari M, Toniolo D: Skewed X-chromosome inactivation is not associated with premature ovarian failure in a large cohort of Italian patients. *Am J Med Genet A* 2006, 140:1349-1351.
17. Gallagher JC: Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 2007, 14:567-571.
18. Marozzi A, Vegetti W, Manfredini E, Tibiletti MG, Testa G, Crosignani PG, Ginelli E, Meneveri R, Dalpra L. Association between idiopathic premature ovarian failure and fragile X premutation. *Hum Reprod*, 2000, 15:197–202
19. Conway GS, Payne NN, Webb J, Murray A, Jacobs PA. Fragile X premutation screening in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod*, 1998, 13:1184–1187
20. De Caro, J., Dominguez, C., & Sherman, S. (2008). Reproductive health of adolescent girls who carry the FMR1 premutation: expected phenotype based on current knowledge of fragile X-associated primary ovarian insufficiency. *Ann N Y Acad Sci*, 1135, 99-111.
21. Sherman S. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 97: 89-194.
22. Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, Holden JJ, Yang KT, Lee C, Hudson R, et al Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X Study: preliminary data. *Am J Med Genet*, 1999,83:322–325
23. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG Committee Opinion No. 469: Carrier screening for fragile X syndrome. *Obstet Gynecol.* 2010 Oct;116(4):1008-10 Allen EG, Sullivan AK

ТҮЙІНДЕМЕ

ФРАГИЛДЫ Х-ХРОМОСОМАСЫНЫҢ СИНДРОМЫ АНАЛЫҚ БЕЗІНІҢ МЕЗГІЛСІЗ ЖАДАУЛЫҒЫНЫҢ ЖӘНЕ ДСҰ ТИІМСІЗДІГІНІҢ НЕГІЗГІ СЕБЕБІ РЕТІНДЕ

Г.С. Святова, Г.М. Березина, А. Т. Садырбекова

*Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы
Қазақстан, Алматы*

ҚР тұңғыш рет енгізілген бедеулікке шалдыққан және ДСҰ тиімсіз 12 әйел кісіндегі FMR1 тұқымының қайталанатын CGG - реттілік экспансиясының диагностикасының молекула – генетикалық әдісі анамнезі: FMR1 тұқымында анықталған бұзылымның жалпы жиілігі 66,7% (8) құрады, оның ішінде премутациялар (қайталанулар саны 55-200) 75% (6) және 25% (2) үшнуклеотидті CGG қайталанулары «сұр аймақта» (45-54) екені анықталғандығын көрсетті. Алынған нәтижелер аналық жасушалар донорларының барлығының, репродуктивті функцияның ауытқуы және ДСҰ тиімсіздігінде фрагилды х-хромосомасының синдромын міндетті молекула – генетикалық диагностикасын іске асыру қажеттілігін айғақтайды. FMR1 тұқымындағы CGG қайталануының экспансиясында анықталған бұзылымдар кейінгі пренаталды және FRAX синдромының имплантация алдыңғы диагностикасын талап етеді.

Түйін сөздер: *бедеулік, аналық безінің мезгілсіз жадаулығы, ДСҰ, FXPOI, фрагилды Х-хромосомасының синдромы, молекула – генетикалық диагностика*

SUMMARY

X-FRAGILE SYNDROME AS THE MAIN REASON PREMATURE OVARIAN FAILURE AND UNSUCCESSFUL ATTEMPTS IVF.

G. Svyatova, G. Berezina, A. Sadyrbekova

*Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology
Kazakhstan, Almaty*

For the first time in Kazakhstan introduced molecular genetic diagnostic method for expansion CGG repeats in the FMR1 gene. Research results of 12 women with infertility and IVF unsuccessful attempts in anamnesis showed that the overall incidence of violations in the FMR1 gene was 66.7% (8), of which premutation (number of repetitions 55-200) was detected in 75% (6) and 25% (2) the number of trinucleotide CGG repeats was in the «gray zone» (45-54). The results suggest the need for a mandatory molecular genetic diagnostics of a fragile X syndrome disorders in the reproductive function and IVF unsuccessful attempts for the all egg donors. Revealed irregularities in the expansion of CGG repeats in the FMR1 gene require subsequent prenatal and preimplantation diagnostics of the syndrome FRAX.

Key words: *infertility, premature ovarian failure, IVF, fragile X-associated primary ovarian insufficiency, fragile X syndrome*

Правила оформления статей

1. Журнал «Репродуктивная медицина» публикует статьи, освещающие фундаментальные и частные вопросы репродуктивной медицины.

2. Статья должна быть напечатана и представлена в редакцию и (обязательно) набрана на компьютере в любом текстовом редакторе в операционной системе Windows (перенос слов не делать), у статьи должен быть УДК.

3. Материалы должны быть напечатаны на одной стороне листа формата А4, размер шрифта – 12. Рекомендуемый объем статьи – не более 8 страниц.

Статьи в формате PDF не высылать.

4. Титульное оформление статьи:

- название статьи на русском, казахском и английском языке;
- инициалы и фамилии авторов статьи на русском, казахском и английском языке;
- наименование учреждения, в котором выполнялась работа на русском, казахском и английском языке;
- статью предваряет аннотация (резюме) объемом не более 100 слов. Здесь должны быть изложены цели исследования, приведены основные результаты на русском, казахском и английском языке.
- к каждой статье должен быть приложен список ключевых слов на русском, казахском и английском языке.

5. Текст статьи, содержащий результаты собственных наблюдений, исследований и экспериментов, обычно делится на разделы: введение, материалы, методы, результаты, обсуждения, выводы.

6. В целях эффективного взаимодействия с редакцией журнала, необходимо сообщить информацию об авторе (фамилия, имя и отчество, адрес, телефон, e-mail). Статья должна быть тщательно выверена автором.

7. Математические и химические формулы должны быть написаны очень четко. С указанием на полях букв алфавита (русский, латинский, греческий), а также прописных и строчных букв, показателей степени, индексов, букв или цифр, когда это неясно из текста.

8. Таблицы должны быть компактными, иметь название, текст статей должен содержать ссылку на таблицу. Цифры в ней не должны расходиться с цифрами в тексте. Обязательна статистическая обработка со ссылкой на рассчитываемые коэффициенты.

9. К статье может быть приложено минимальное количество рисунков, необходимых для понимания текста. Рисунки должны быть представлены на электронном носителе (CD, USB-накопитель) в любом графическом редакторе (PSD, Tiff, AI, JPEG) и в распечатанном виде. Рисунки должны быть четкими, легко воспроизводимыми и не содержать текстовых надписей и обозначений, которые можно поместить в текст или подрисовочные подписи. В тексте статьи должна быть ссылка на каждый рисунок. Микрофотографии, фотографии и рентгенограммы должны быть размером 6х9 см и хорошего качества (не менее 250 dpi).

10. К статье необходимо приложить список всей цитируемой литературы. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться в квадратных скобках цифрами в соответствии с приставленным списком литературы. Список литературы должен быть составлен следующим образом: фамилия и инициалы автора, название журнала, год, том, вып., стр. (название статей не дается). Пример: Серов В.В. Клинико-геронтолог. 1995; 1:3-5; Ringold A., Davanger M. Brit. J. Ophthalmol. 1981; 65:138-141. Кроме того список должен быть приведен в латинской транслитерации.

11. Для книг и сборников необходимо указать точные заглавия по титульному листу, место и год издания. В список литературы не включаются неопубликованные работы (за исключением препринтов) и ссылки на учебники.

12. Материалы, содержащие специальную информацию о лекарственных препаратах, публикуются на правах рекламы, согласованно с фирмой-производителем.

13. Направление в редакцию работ, которые уже были посланы в другие редакции или изданы в них, не допускается.

14. Редакция оставляет за собой право вносить стилистические изменения, включая названия статей, термины и определения.

