

# REPRODUCTIVE MEDICINE

scientific  
and practical  
journal

# РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

научно-  
практический  
журнал



- **S.Sh. Isenova, G. Zh. Bodykov, A.S. Shukirbaeva, M.O. Kubesova, M.U. M.U. Davranova, D.M. Moldabek, A.S. Aimagambetova, O.A. Semenyakina**  
Features of the course of pregnancy / childbirth / postpartum period in women with positive results for COVID-19

**С.Ш. Исенова, Г.Ж. Бодыков, А.С. Шүкірбаева, М.О. Кубесова, М.У. Давранова, Д.М. Молдабек, А.С. Аймағамбетова, О.А. Семенякина, Н.О. Макулбекова**  
COVID-19 сынамаcы оң нәтижелі жүкті әйелдердің босану / босанғаннан кейінгі кезеңнің ерекшеліктері

- **N.P. Nigmatova, B.Zh. Abdilmanova, B.B. Kaldarbekova, G.G. Arstanbaeva, Y. Buyanzhargal, K.B. Kazhibekov, N.M. Khonik, V.N. Shchigolev**  
Artificial oocyte activation improves the laboratory and clinical outcome in vitrified donor oocyte group

**Н.П. Нигматова, Б.Ж. Абдильманова, Б.Б. Калдарбекова, Г.Г. Арстанбаева, Е. Буянжаргал, К.Б. Кажибеков, Н.М. Хоник, В.Н. Щиголев**  
Искусственная активация ооцитов – положительное влияние на лабораторный и клинический исход с витрифицированными донорскими яйцеклетками

- **G.M. Karibayeva, S.I. Tevkin, T.M. Jussubaliyeva, M.S. Shishimorova**  
Dysmorphisms of oocytes in art procedures. Literature review

**Г.М. Карibaева, С.И. Тевкин, Т.М. Джусубалиева, М.С. Шишиморова**  
Дисморфизмы ооцитов в программах ВРТ. Обзор литературы

- **Safe provision of VRT-based services in the third pandemic wave COVID-19**

**Безопасное оказание услуг на основе ВРТ в условиях третьей волны пандемии COVID-19**

ISSN 2303-9949

1 (46) 2021





# РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Научно-практический журнал  
Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины



**Главный редактор**

**В.Н. Локшин, академик НАН РК, профессор**

**Заместители  
главного редактора**

**Т.К. Кудайбергенов, профессор, А.И. Избасаров, профессор**

**Редакционная коллегия**

М.К. Алчинбаев, Г.У. Асымбекова, Г. Б. Бапаева, С.Б. Байкошкарлова, А. А. Байназарова, Р.К. Валиев, Т.М. Джусубалиева, А.М. Дошанова, Л.С. Каюпова, Ш.К.Карибаева, Д.Р.Кайдарова, М.В. Киселева, А.И. Коркан, В.С.Корсак, Н.М. Мамедалиева, Д.Д.Мырзахметова, Т.С. Нургожин, Г.К.Омарова, С.А. Салехов, Г.С.Святова, А.Е.Тажиева, Т.Ф.Татарчук, Т.М. Укыбасова, Б.В. Шалекенов, И.А. Жабченко, М.С. Шишиморова

**Ответственный секретарь**

А. Рыбина

**Редакционный совет**

А.А. Ахметова (Казахстан), М.Б.Аншина (Россия), Е.Т. Длимбетов (Казахстан), В.М. Здановский (Россия), Н.А. Каюпова (Казахстан), Е.А.Калинина (Россия), (Россия), M.Dirnfeld (Израиль), В. Lunenfeld (Израиль), Р.С. Кузденбаева (Казахстан), В.Е.Полумисков (Казахстан), А.А. Попов (Россия), А.М. Юзько (Украина), Т.А. Назаренко (Россия), В.Д. Зукин (Украина), И.О. Маринкин (Россия), В.Е. Радзинский, (Россия), Т.Ф.Татарчук (Украина), R. Frydman (Франция), Dov Feldberg (Израиль), Б.В. Шалекенов (Казахстан), А.И. Никитин (Россия), Е.Б. Рудакова (Россия), М.А. Шахова (Россия), С.В. Штыров (Россия), О.В. Шурыгина (Россия), А. Хомасуридзе (Грузия), А. Ellenbogen (Израиль)

**Адрес редакции**

г. Алматы, ул. Карасай батыра, 152/1, блок А, оф. 202  
тел.: +7 (727) 250 00 11  
e-mail: [repromed@medmedia.kz](mailto:repromed@medmedia.kz)

Электронная версия журнала на сайтах [www.repromed.kz](http://www.repromed.kz), [repromed.org](http://repromed.org)

Выпускающий редактор В. Фертенко,  
Дизайнер А. Хохлова

**Учредитель**

Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины

**Издатель**

Республика Казахстан, 050012  
г. Алматы, ул. Карасай батыра, 152/1, блок А, оф. 202  
тел.: +7 (727) 250 00 11  
e-mail: [repromed@medmedia.kz](mailto:repromed@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

Территория распространения – Республика Казахстан

Тираж 500 экз. Заказ № 571

**Подписаться на журнал можно в любом отделении АО «Казпочта».**

**Подписной индекс периодического издания — 76063**

Отпечатано в типографии ТОО «Print House Gerona»,

г. Алматы, ул. Сапиева, 30/8, офис 124, тел.: +7 (727) 398-94-59, 398-94-60

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.



# REPRODUCTIVE MEDICINE

Scientific and practical journal  
Kazakhstan Reproductive Medicine Association



**Editor-in-Chief**

**V.N. Lockshin, Academician of NAS RK, Professor**

**Deputy Chief Editors**

**T.K. Kudaibergenov, Professor, A.I. Izbasarov, Professor**

**Editorial Team**

M.K. Alchinbaev, G.U. Asymbekova, G.B. Bapaeva, S.B. Baykoshkarova, A.A. Baynazarova, R.K. Valiev, T.M. Dzhusubalieva, A.M. Doschanova, L.S. Kayupova, Sh.K. Karibaeva, D.R. Kaidarova, M.V. Kiseleva, A.I. Korkan, V.S. Korsak, N.M. Mamedalieva, D. D. Myrzakhmetova, T.S. Nurgozhin, G.K. Omarova, S.A. Salekhov, G.S. Svyatova, A.E. Tazhieva, T.F. Tatarchuk, T.M. Ukybasova, B.V. Shalekenov, I.A. Zhabchenko, M.S. Shishimorova

**Executive Secretary**

A. Rybina

**Editorial Council**

A.A. Akhmetova (Kazakhstan), M.B. Anshina (Russia), E.T. Dlimbetov (Kazakhstan), V.M. Zdanovsky (Russia), N. A. Kayupova (Kazakhstan), E. A. Kalinina (Russia), M. Dirnfeld (Israel), B. Lunenfeld (Israel), R.S. Kuzenbaeva (Kazakhstan), V.E. Polumiskov (Kazakhstan), A.A. Popov (Russia), A.M. Yuzko (Ukraine), T.A. Nazarenko (Russia), V.D. Zukin (Ukraine), I.O. Marinkin (Russia), V.E. Radzinsky (Russia), T.F. Tatarchuk (Ukraine), R. Frydman (France), Dov Feldberg (Israel), B.V. Shalekenov (Kazakhstan), A.I. Nikitin (Russia), E.B. Rudakova (Russia), M.A. Shakhova (Russia), S.V. Shtyrov (Russia), O. V. Shurygina (Russia), A. Khomasuridze (Georgia), A. Ellenbogen (Israel)

**Адрес редакции**

Republic of Kazakhstan, Almaty, st. Karasai batyr, 152/1, block A, office. 202

tel.: +7 (727) 250 00 11

e-mail: [repromed@medmedia.kz](mailto:repromed@medmedia.kz)

Electronic version of the magazine on sites: [www.repromed.kz](http://www.repromed.kz), [repromed.org](http://repromed.org)

Producing editor V. Fertenko,

Designer A. Khokhlova

**Founder**

Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины



**Publisher**

Republic of Kazakhstan, 050012

Almaty, st. Karasai batyr, 152/1, block A, office. 202

tel.: +7 (727) 250 00 11

e-mail: [repromed@medmedia.kz](mailto:repromed@medmedia.kz)

Published since 2009.

Magazine registered with Ministry of Information and Culture of Kazakhstan

Certificate of registration No. 10329-Zh from № 10329-Ж or 24.08.2009

Frequency 4 times in the Year

Distribution Territory - Republic of Kazakhstan

Circulation 500 copies. Order No.571

**You can subscribe to the magazine in any branch of Kazpost JSC.**

**Subscription index of the periodical - 76063**

Printed at Print House Gerona, LLP

Almaty, 30/8 Satpaeva St., office 124, tel.: +7 (727) 398-94-59, 398-94-60

The editors do not always share the opinion of the authors of publications. Advertisers are responsible for the content of advertising. Advertisers are warned of liability for advertising unregistered, unauthorized to use the Ministry of Health of Kazakhstan medicines and medical supplies. When reprinting materials, a link to the journal Reproductive Medicine is mandatory.



## ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА:

- Бесплодие. Современные принципы диагностики и лечения.
- Организационные аспекты развития вспомогательных репродуктивных технологий. Государственная поддержка.
- Беременность и роды. Состояние детей после ВРТ. Безопасное материнство.
- Андрология. Диагностика и лечение мужского бесплодия, роль ВРТ. Преимплантационная генетическая диагностика.
- Криоконсервация и хранение репродуктивного материала. Донорство гамет и эмбрионов. Суррогатное материнство.
- Репродуктивная эндокринология. Подготовка к программам ВРТ.
- Эндовидеохирургия в репродуктологии.

ОПЫТ, ЗНАНИЯ, ТЕХНОЛОГИИ  
ДЛЯ РОЖДЕНИЯ НОВОЙ ЖИЗНИ

# XIII Международный конгресс КАРМ

**5-6 ноября 2021**

**Современные подходы к лечению бесплодия.  
ВРТ: Настоящее и будущее**

Организатор:



Конгресс-оператор:



+7 (727) 250 00 11  
+7 (776) 250 05 58



karm@medmedia.kz



www.karm.kz

## Content

## Содержание

## Мазмұны

*From the chief of editor*

*От главного редактора*

*Бас редактордан*

8

### *Women Health*

**Features of the course of pregnancy / childbirth / postpartum period in women with positive results for COVID-19**

*S.Sh. Isenova, G. Zh. Bodykov, A.S. Shukirbaeva, M.O. Kubesova, M.U. M.U. Davranova, D.M. Moldabek, A.S. Aimagambetova, O.A. Semenyakina*

### *Женское здоровье*

**Особенности течения беременности / родов / послеродового периода у женщин с положительными результатами на COVID-19**

*С.Ш. Исенова, Г.Ж. Бодыков, А.С. Шукирбаева, М.О. Кубесова, М.У. М.У. Давранова, Д.М. Молдабек, А.С. Аймагамбетова, О.А. Семенякина*

### *Әйелдер денсаулығы*

**COVID-19 сынама сәуіп нәтижелі жүкті әйелдердің / босану / босанғаннан кейінгі кезеңнің ерекшеліктері**

*С.Ш. Исенова, Г.Ж. Бодыков, А.С. Шукирбаева, М.О. Кубесова, М.У. Давранова, Д.М. Молдабек, А.С. Аймагамбетова, О.А. Семенякина, Н.О. Макулбекова*

10

### *Reproduction problems*

**Some questions of the organization of obstetric and gynecological care for primiparas of late reproductive age**

*P.S. Sadykova, G.K. Kausova, A.T. Medeuova, S.V. Pershina, Sh.K. Sarmuldayeva*

### *Проблемы репродукции*

**Некоторые вопросы организации акушерско-гинекологической помощи первородящим позднего репродуктивного возраста**

*П.С. Садыкова, Г.К. Каусова, А.Т. Медеуова, С.В. Першина, Ш.К. Сармулдаева*

### *Тұқым шығару мәселелері*

**Кеш репродуктивті жастағы бірінші босанушыларға акушерлік-гинекологиялық көмекті ұйымдастырудың кейбір мәселелері**

*П.С. Садыкова, Г.К. Каусова, А.Т. Медеуова, С.В. Першина, Ш.К. Сармулдаева*

15

**Disorder of innate immunity and the severity of immunocomplex reactions in pregnant women with miscarriage against the background of extragenital pathology**

*I.V. Loskutova, R.G. Bichevskaya*

**Нарушение врожденного иммунитета и выраженности иммунокомплексных реакций у беременных с невынашиванием на фоне экстрагенитальной патологии**

*И.В. Лоскутова, Р.Г. Бичевская*

**Туа біткен иммунитеттің бұзылуы және экстрагенитальды патология аясында жүкті әйелдердегі иммунокомплекссті реакциялардың ауырлығы**

*И. В. Лоскутова, Р.Г. Бичевская*

30

**Application of autologous platelet-rich plasma in reproductive medicine**

*S.M. Magarmanova, T.D. Ukbaeva*

**Применение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы в репродуктивной медицине**

*С.М. Магарманова, Т.Д. Укбаева*

**Тромбоциттермен байытылған аутологиялық қан плазмасын репродуктивті медицинада қолдану**

*С.М. Магарманова, Т.Д. Укбаева*

36

### *Andrology*

**Review of the influence of electromagnetic radiations of different range on the physiological processes of human and animal spermatozoa**

*D.V. Zadubenko, D.N. Sultanova, M.I. Pak2, I.M. Kim, E.K. Kilina, V.N. Lokshin, V.A. Golichenkov*

### *Андрология*

**Влияние электромагнитных излучений различных диапазонов на физиологические процессы сперматозоидов человека и животных. Обзор**

*Д.В. Задубенко, Д.Н. Султанова, М.И. Пак, И.М. Ким, Е.К. Килина, В.Н. Локишин, В.А. Голиченков*

### *Андрология*

**Адам жана жануар сперматозидтарының физиологиялық процесстеріне әртүрлі диапазондағы электромагнетикалық сәулеленудің әсерін шолу**

*Д.В. Задубенко, Д.Н. Султанова, М.И. Пак, И.М. Ким, Е.К. Килина, В.Н. Локишин, В.А. Голиченков*

42

*Embryology***Artificial oocyte activation improves the laboratory and clinical outcome in vitrified donor oocyte group**

*N.P. Nigmatova,  
B.Zh. Abdilmanova,  
B.B. Kaldarbekova,  
G.G. Arstanbaeva, Y. Buyanzhargal,  
K.B. Kazhibekov, N.M. Khonik,  
V.N. Shchigolev*

*Эмбриология***Искусственная активация ооцитов – положительное влияние на лабораторный и клинический исход с витрифицированными донорскими яйцеклетками**

*Н.П. Нигматова,  
Б.Ж. Абдильманова,  
Б.Б. Калдарбекова,  
Г.Г. Арстанбаева,  
Е. Буянжаргал, К.Б. Кажибеков,  
Н.М. Хоник, В.Н. ЩигOLEV*

*Эмбриология***Аналық жасушаларды жасанды активациялау әдісін витрификацияланған донорлық аналық жасушаларға қолдану зертханалық және клиникалық нәтижелерге оң әсер етеді**

*Н.П. Нигматова,  
Б.Ж. Абдильманова,  
Б.Б. Калдарбекова,  
Г.Г. Арстанбаева, Е. Буянжаргал,  
К.Б. Кажибеков, Н.М. Хоник,  
В.Н. ЩигOLEV*

55

**Dysmorphisms of oocytes in art procedures. Literature review**

*G.M. Karibayeva, S.I. Tevkin,  
T.M. Jussubaliyeva, M.S. Shishimorova*

**Дисморфизмы ооцитов в программах ВРТ. Обзор литературы**

*Г.М. Карибаева, С.И. Тевкин,  
Т.М. Джусубалиева,  
М.С. Шишиморова*

**Қрт бағдарламаларындағы ооциттердің дисморфизмдері. Әдебиетке шолу**

*Г.М. Карибаева, С.И. Тевкин,  
Т.М. Джусубалиева,  
М.С. Шишиморова*

63

*Case from practice***Pregnancy and anorectal malformations**

*G.S. Murzabekova, A.B. Uspanova*

*Случай из практики***Беременность и аноректальные пороки развития**

*Г.С. Мурзабекова, А.Б. Успанова*

*Тәжірибеден алынған оқиға***Жүктілік және аноректальды ақаулар**

*Г.С. Мурзабекова, А.Б. Успанова*

71

*Developments***Management of menstrual cycle disorders - practice today and prospects tomorrow***События***Менеджмент нарушений менструального цикла – практика сегодня и перспективы завтра***Оқиғалар***Менструальдык циклдің бұзылу менеджменті - бүгінгі практика және ертеңгі перспективалар**

75

*Normative documents***Safe provision of VRT-based services in the third pandemic wave COVID-19***Нормативные документы***Безопасное оказание услуг на основе ВРТ в условиях третьей волны пандемии COVID-19***Нормативтік құжаттар***ВРТ негізінде қауіпсіз қызмет көрсету пандемияның үшінші толқыны жағдайында COVID-19**

80

*Reproductive Medicine***Statement of formalities***Репродуктивная медицина***Правила оформления статей***Репродуктивная медицина***Ережені рәсімдеу ережесі**

85



## От главного редактора



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

*Дорогие коллеги!*

*Очередной номер нашего журнала выходит в условиях продолжающейся пандемии. Большинство мировых мероприятий прошлого года, включая и конгресс КАРМ, проходили в формате онлайн. Это открыло новые возможности, но все же*

*Вот уже больше года весь мир борется с COVID-19. Мы мало знали об этом вирусе, но, как оказалось, все планировали абсолютно верно.*

*К сожалению, довольно большая часть людей не верила медикам. Многим из нас пришлось пройти через болезнь, поддерживать пострадавших от недуга родных, коллег, друзей. Большинства из нас теряло кого-то близкого. Увы, горе коснулось граждан всего мира. Мы не ожидали, что самые большие потери будут в США и других развитых странах. Удивительным стало, что дефицит лекарств и больничных коек был в Великобритании, Франции, Германии, России...*

*Болели коллеги, многие из которых вначале недооценили угрозу COVID-19. Зная, с чем имеют дело, врачи не должны были заболеть – но, увы, это случилось. Вирулентность вируса во время первой волны была очень высока. Жаль, что и в нашей стране тогда появились бизнесмены, поднявшие цены на маски, пульсоксиметры, концентраторы кислорода, дыхательные аппараты. Не выдерживала санитарно-эпидемиологическая служба, не готовая к работе в условиях такой эпидемии. Без должной помощи оказались беременные, хронические больные, сердечники и т. д. Такого сценария не ожидал никто. Урок, который получило здравоохранение многих стран, дорогого стоит. Наши коллеги, организаторы здравоохранения, приобрели колоссальный опыт, который, несомненно, будет востребован в будущем. Говорят: «За одного битого двух небитых дают!» И это в медицине очень важно! Врач, потерявший пациента из-за тяжелой болезни, становится намного более профессиональным и готовым к лечению более тяжелых и сложных больных. История пандемии ещё не закончилась. Многого еще впереди. Свет в конце туннеля только забрезжил... Шаги к массовой вакцинации, к счастью, уже сделаны – как в нашей стране, так и в других государствах.*

*Важным событием 2021 г стало увеличение числа квот на ЭКО до 7000. Мы благодарны главе государства, президенту К.К.Токаеву за поддержку наших пациентов. Мы считаем о качестве проведения программ ВРТ по квоте должно быть осуществлено на самом высоком уровне и с максимальной безопасностью для пациентов в лучших клиниках страны.*

*В этом номере журнала, кроме статей, посвященных проблемам репродуктивного здоровья мужчин и женщин, клинической эмбриологии, есть и материалы, которые помогут работе акушеров-гинекологов и репродуктологов во время пандемии – статья «Особенности течения беременности / родов / послеродового периода у женщин с положительными результатами на Covid-19» и руководство ESHRE «Безопасное оказание услуг ВРТ в условиях третьей волны пандемии COVID-19». Мы стремимся, чтобы наш журнал публиковал самые актуальные и практически полезные материалы. В выпуске есть материалы от коллег из России, Украины, Казахстана.*

*Есть надежда, что значение научного журнала для развития медицины и улучшения качества медицинской помощи в области ВРТ будет возрастать, особенно сегодня, когда каждый день медикам ежедневно приходится сталкиваться с новыми достижениями мировой науки и практики.*

*Приглашаю коллег к активному сотрудничеству и обмену опытом на страницах «Репродуктивной медицины»!*

*Желаю вам, друзья, профессиональных успехов, крепкого здоровья, счастья и Удачи!*

*С уважением, профессор В.Локшин,  
главный редактор, академик НАН РК,  
президент Казахстанской ассоциации  
репродуктивной медицины.*



# From the editor-in-chief

---

*Dear Colleagues!*

*The next issue of our journal comes out amid the ongoing pandemic. Most of the world's events last year, including the KARM Congress, were held online. It opened up new possibilities, but still for over a year now, the whole world has been fighting COVID-19. We did not know much about this virus, but, as it turned out, everything was planned correctly.*

*Unfortunately, quite a large part of people did not believe in doctors. Many of us had to go through the disease, to support our relatives, colleagues and friends who suffered from the disease. Most of us have lost someone close. Alas, the grief touched the citizens of the whole world. We did not expect the largest losses to be in the United States and other developed countries. It was surprising that there was a shortage of drugs and hospital beds in the UK, France, Germany, Russia ...*

*My colleagues were sick, many of whom at first underestimated the threat of COVID-19. Knowing what they were dealing with, the doctors should not have gotten sick - but, alas, it happened. The virulence of the virus during the first wave was very high. It is a pity that businessmen appeared in our country at that time, raising prices for masks, pulse oximeters, oxygen concentrators, and breathing apparatus. The sanitary-epidemiological service could not stand it, not ready to work in the conditions of such an epidemic. Pregnant women, chronic patients, heart patients, etc. were without proper help. Nobody expected such a scenario. The lesson that healthcare in many countries has learned is worth a lot. Our colleagues, organizers of healthcare, have gained tremendous experience, which will undoubtedly be in demand in the future. They say: "For one beaten, two unbeaten give!" And this is very important in medicine! A doctor who has lost a patient due to a serious illness becomes much more professional and ready to treat more severe and complex patients. The story of the pandemic is not over yet. Much is yet to come. The light at the end of the tunnel just dawned ... Steps towards mass vaccination, fortunately, have already been made - both in our country and in other countries.*

*An important event in 2021 was the increase in the number of quotas for IVF to 7000. We are grateful to the head of state, President K. K. Tokayev for the support of our patients. We believe that the quality of ART programs under the quota should be carried out at the highest level and with maximum safety for patients in the best clinics in the country.*

*In this issue of the journal, in addition to articles devoted to the problems of reproductive health of men and women, clinical embryology, there are materials that will help the work of obstetricians-gynecologists and reproductive specialists during a pandemic - the article "Features of the course of pregnancy / childbirth / postpartum period in women with positive results on Covid-19 "and ESHRE's guide" Safe provision of ART services in the context of the third wave of the COVID-19 pandemic. " We strive for our journal to publish the most relevant and practically useful materials. The issue contains materials from colleagues from Russia, Ukraine, Kazakhstan.*

*It is hoped that the importance of the scientific journal for the development of medicine and improving the quality of medical care in the field of ART will increase, especially today, when every day physicians have to face new achievements of world science and practice every day.*

*I invite my colleagues for active cooperation and exchange of experience on the pages of "Reproductive Medicine"!*

*I wish you, friends, professional success, good health, happiness and good luck!*

*Respectfully yours, Professor V. Lokshin,  
Academician of the National Academy  
of Sciences of the Republic of Kazakhstan,  
President of the Kazakhstan Association  
of Reproductive Medicine, Editor-in-Chief.*



DOI 10.37800/RM2021-1-1

MPHTI 76.29.48

## COVID-19 СЫНАМАСЫ ОҢ НӘТИЖЕЛІ ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДІҢ БОСАНУ / БОСАНҒАННАН КЕЙІНГІ КЕЗЕҢНІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

С.Ш. Исенова, Г.Ж. Бодыков, А.С. Шүкірбаева, М.О. Кубесова, М.У. Давранова, Д.М. Молдабек, А.С. Аймағамбетова, О.А. Семенякина, Н.О. Макулбекова

1. С.Д. Асфендияроватындағы «Ұлттық медициналық университеті» ҰАО, Қазақстан, Алматы
2. Перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығы, Қазақстан, Алматы

Алматы қаласындағы перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығының 2020 жылғы архивтік материалы бойынша жүкті әйелдердің COVID-19 сынамасы оң нәтижелі 150 босану тарихына ретроспективті талдау жүргізілді. Жүктілік / босану / босанғаннан кейінгі кезеңнің ерекшеліктері, жаңа туылған нәрестелердің жағдайы және COVID-19 жұқтырған әйелдердің клиникалық-зертханалық зерттеу әдістерінің нәтижелері зерттелінді.

**Түйін сөздер:** COVID-19, жүкті әйелдер, босанатын әйелдер, кесарь тілігі, жаңа туған нәрестелер, пневмония.

### ӨЗЕКТІЛІГІ

Қазіргі кездегі өзекті тақырыптардың бірі - бұл COVID-19 коронавирусынан туындаған инфекция, ол бүгінгі таңда медициналық қана емес, сонымен қатар әлеуметтік маңыздылыққа ие болып отыр. Бүкіл әлемде патогенездің аспектілері, жаңа инфекцияның алдын алу, диагностикалау және емдеу әдістері белсенді түрде зерттелуде. Әлемдік қауымдастық үшін ең маңызды және алаңдатарлық мәселелер - бұл инфекцияның жүктілік, босану, жатыр ішіндегі ұрық пен жаңа туған нәрестенің күйіне әсер етуі.

### ЗЕРТТЕУДІҢ МАҚСАТЫ

COVID-19 сынамасы оң нәтиже көрсеткен әйелдердегі жүктілік / босану / босанғаннан кейінгі кезеңнің ерекшеліктерін зерттеу (ретроспективті талдау бойынша).

### МАТЕРИАЛДЫҚ ЖӘНЕ ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ

2020 жылға арналған Алматы қаласындағы перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығының архивтік материалы бойынша ретроспективті талдау жүргізілді. Барлығы 150 босану тарихы талданды. Науқастар 2 топқа бөлінді: 1-топ-жоғарғы тыныс жолдарының инфекциясының белгілері бар COVID-19-ға шалдыққан 100 әйел, 2-топ-асимптоматикалық ағымы бар COVID-19-ға шалдыққан 50 әйел. Статистикалық талдау Стьюдент әдісімен жүргізілді.

Жүктілік және босану курсының ерекшеліктерін клиникалық белгілері, зерттеудің зертханалық диагностикалық әдістері, рентген, ультрадыбыстық, доплерографиялық зерттеулер деректері бойынша зерттедік. Студенттік әдіс бойынша статистикалық талдау жасалды.

### НӘТИЖЕЛЕРІ

COVID-19 диагностикасы клиникалық тексеру, зертханалық және аспаптық зерттеу әдістерінің деректері

негізінде жүргізілді. COVID-19 зертханалық диагностикасы SARS-CoV-2 РНҚ-ны полимеразды тізбекті реакция (ПТР) және экспресс диагностика (ИФТ) арқылы сапалы анықтауға негізделген. ПТР кезінде зертхана үшін биоматериалдың негізгі түрі мұрын қуысынан және/немесе ауыз қуысынан жағынды алынған материал және экспресс диагностика кезінде капиллярлық қан болды [1,2].

1-кесте-диагностика әдістері

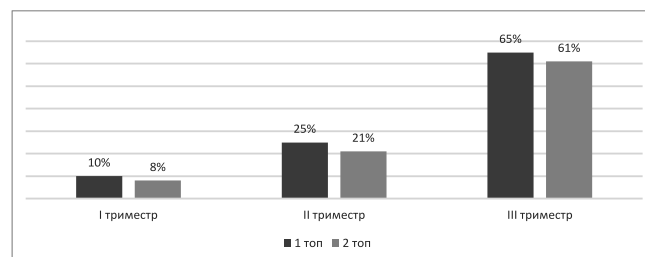
### НӘТИЖЕЛЕР

Кесте 1 - Диагностикалық әдістер.

2 топ		2 топ	
ПЦР	ИФА	ПЦР	ИФА
Оң	Оң	Оң	Оң
25%	75%	30%	70%

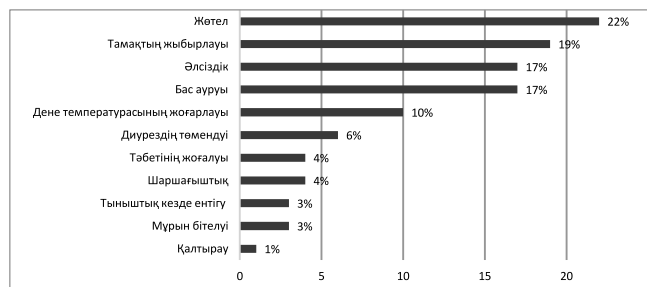
1-кестеден көріп отырғанымыздай, оң нәтиже 1-ші және 2-ші топта (75% және 70%) экспресс әдісі арқылы жиі кездеседі.

Гестация мерзімдерін талдау кезінде коронавирустық инфекция ( $p > 0,05$ ) аурудың клиникалық ағымына қарамастан жүктіліктің III триместрінде (тиісінше 65% және 61%) жиі кездесетіні анықталды (1-сурет).



1-сурет - COVID-19 анықталған кездегі жүктілік мерзімі (%).

1-топтағы пациенттерде коронавирустық инфекциямен байланысты жоғарғы тыныс жолдарының инфекциясының клиникалық белгілері 2-суретте көрсетілген.

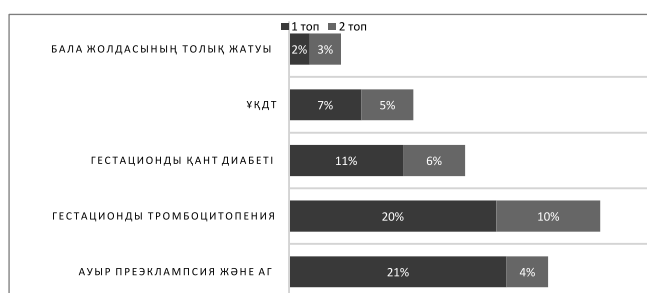


2-сурет - Зерттеудің 1-тобындағы жоғарғы тыныс алу жолдарының және COVID-19 инфекциясының клиникалық белгілері (%).

1-топтағы клиникалық симптомдардың ішінде келесі белгілер ( $P>0,05$ ) жиі кездеседі: жөтел 22%, тамақтың жыбырлауы 19%, бас ауруы 17%, әлсіздік 17%, дене температурасының жоғарлауы 10%.

Рентгенологиялық зерттеулердің нәтижелері бойынша патология 53% жағдайда анықталды. Сонымен қатар, 1-ші топта екі жақты бронхопневмония 17%, оң жақты интерстициальді пневмония 15%, оң жақты бронхопневмония 14%, 2 жақты төменгі жақты полисегментальды пневмония 11%, өкпе суретінің күшеюі 4% жағдайда, ал 2-ші топта 2 жақты төменгі жақты полисегментальды пневмония 15%, оң жақты интерстициальді пневмония 10%, өкпе суретінің күшеюі 7%, оң жақты бронхопневмония 5%, 2 жақты бронхопневмония 5%. Осылайша, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциясының рентгенологиялық белгілері бақылаулардың тек 39% - ында диагноз қойылған, ал зерттелген топтарда нақты айырмашылықтар табылған жоқ.

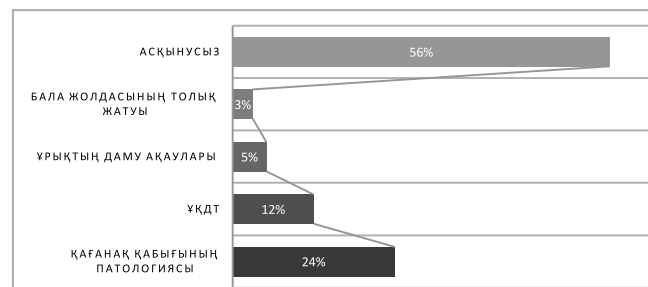
Зерттелетін топтардағы гестациялық кезеңнің асқынуын талдау 3-суретте көрсетілген.



3-сурет - Зерттелетін топтардағы гестациялық кезеңнің асқынулары (%)

Жүктіліктің асқынулары жиі ( $P>0,05$ ) зерттеудің 1 тобында жиірек кездеседі (61%). 1-топта гипертензиялық жағдайлардың және гестациялық тромбоцитопенияның жоғары жиілігі (55%) байқалады. Сонымен қатар, екі топта да қағанақ суының босануға дейін ағып кетуі

жоғары жиілікте байқалады (46%), бұл әдебиеттерден едәуір жоғары (қағанақ суының босануға дейін ағып кетуі 2,7% - дан 17% - ға дейін кездеседі).

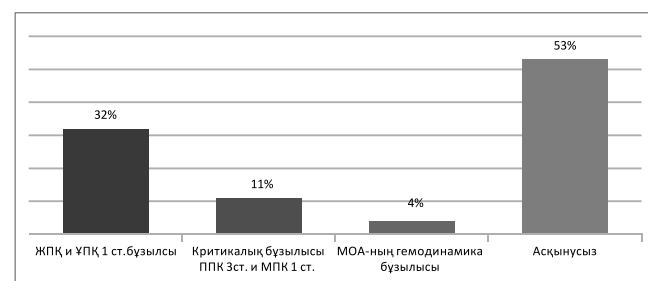


4-сурет - УДЗ деректері бойынша зерттелетін топтардағы асқынуларды талдау.

УДЗ деректері бойынша зерттелетін топтардағы асқынуларды талдау 4-суретте көрсетілген.

УДЗ деректері бойынша көп жағдайда (24%) қағанақ қабықтарының патологиясы анықталды (1-ші топта 15% және 2-ші топта 9%). Антенатальді кезеңде ұрықтың өсуінің кідіру синдромын анықтау маңызды болып табылады, ҰҚДТ 1-ші және 2-ші зерттеу тобында (тиісінше 7% және 5%) диагностикаланды, бұл ДДҰ деректерінен аспайды (2018 жыл), ол Еуропаның дамыған елдерінде ҰӨКС жиілігі 6,5% - ына дейін, ал Орталық Азияда 31,1% (4-сурет).

Допплерометриялық зерттеу нәтижелері 5-суретте көрсетілген.



5-сурет - Зерттелетін топтардағы доплерометрия нәтижелері (%).

Допплерометрия деректері бойынша жүктіліктің 3-ші триместрінде фетоплацентарлық жүйеде қан ағымының орташа бұзылуы (ЖПҚ және ҰПҚ гемодинамикалық бұзылулардың 1 дәрежесі) 2-ші топпен салыстырғанда 1 - ші топтағы жүкті әйелдерде жиі диагноз қойылған (тиісінше 19% және 13%). 3-дәрежелі ЖПҚ ұрық-плацентарлы қанайналым жүйесіндегі күрделі бұзылыс екі топта да бірдей жиілікпен (5%) және (6%) байқалды (5-сурет).

Табиғи босану арқылы босану 72% жағдайда болды, бұл ретте 1-топпен салыстырғанда 2-топтағы пациенттерде жиі болды (тиісінше 85% және 65%). Кесарь тілігі 38% жағдайда жүргізілді (1 топта 35%, 2 топта 15%), барлық жағдайларда операция акушерлік көрсеткіштер бойынша жүргізілді, негізгі көрсеткіш жатырда тыртықтың

болуы және интранатальды кезеңде ұрықтың қауіпті жағдайы болды. Кесарь тілігінің жоғарғы пайыз алуы перинаталды көмекті аймақтандыру және акушерлік және перинатальды қауіп жоғары жүкті әйелдердің 3 деңгейлі ауруханасына жатқызу принциптерімен байланысты болуы мүмкін. Мерзімінен бұрын босану 28% жағдайда орын алды, оның ішінде табиғи босану жолдары арқылы мерзімінен бұрын босану 1-топта 63%–ды, екінші топта тиісінше 87% - ды құрады, оның ішінде 1-топта мерзімінен бұрын жедел босану 37% - ды, екінші топта 13% - ды құрады. ДДҰ-ның соңғы есептері бойынша әлемдік ауқымда (184 ел) мерзімінен бұрын босану жиілігі 5-тен 18% - ға дейін ауытқиды.

Зерттелетін топтардағы Апгар шкаласы бойынша туылған нәрестелердің жағдайын бағалау талдауы 2-кестеде келтірілген.

Коронавирустық инфекциясы бар аналардан туылған нәрестелер Апгар шкаласы бойынша бағаланды, бұл ретте бақылаулардың 67% - ында жаңа туған нәрестелер қанағаттанарлық жағдайда, асфиксия белгілерінсіз туылғаны анықталды. Жаңа туылған нәрестелердің тек 33% - ы Апгар шкаласы бойынша 4-6 балл, ал ол негізінен шала туылумен және ұрықтың тыныс алу бұзылысымен байланысты. Ауыр асфиксиямен туылған нәрестелер болған жоқ. Жүкті әйелдерді басқару алгоритміне сәйкес, коронавирустық инфекциясы бар босанған әйелдер (маусым-шілде 2020), толық және шала туылған нәрестелердің бәрі басқа босанған әйелдерден оқшауланған.

*Кесте – 2. Туылған кездегі нәрестелердің жағдайы Апгар шкаласы бойынша (%).*

Жаңа туылған нәрестелердің ауырлық дәрежесі.	Апгаршкаласы бойынша бағалау	Пайызбен (%)
Асфиксиясыз	7-10	67%
Орташа ауырлықтағы-асфиксия	4-6	33 %
Ауыр дәрежеде	1-3	0%

### ҚОРЫТЫНДЫ

1. COVID-19- сынамасы оң болуы акушерлік тактикаға әсер етпеді.
2. Жүктілік және босану COVID-19-мен байланысты инфекцияның ауырлығын арттырмады.
3. Клиникалық белгілері бар жүкті әйелдерде COVID-19 оң нәтиженің болуы интенсивті терапия бөлімінде науқастарды ауыстыруды немесе ұзақ ауруханаға жатқызуды қажет етпеді.
4. Кесарь тілігі операциясы кезінде барлық жағдайларда Эда қолданылды, ӨЖЖ жүргізу/ауыстыру талап етілмеді.
5. COVID-19- сынамасы оң нәтижелермен жүкті әйелдерді жеткізу кезінде акушерлік іріңді-септикалық асқынулар болған жоқ.
6. Гиперкоагуляциямен байланысты асқынулар болған жоқ, дегенмен жүктілік, преэклампсия, жедел босану, қатар жүретін инфекция тромботикалық асқынулардың даму қаупінің факторлары болды.
7. Алынған нәтижелер жалпы популяциямен салыстырғанда жүкті/босану/босанған әйелдердегі COVID-19 аса ауыр ағымын көрсетпейді.
8. Жаңа туылған нәрестелерде ауру жағдайлары болған жоқ, бұл барлық нәрестелерді босанған әйелдерден оқшаулауға байланысты.

## РЕЗЮМЕ

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ / РОДОВ / ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ НА COVID-19**

**С.Ш. Исенова, Г.Ж. Бодыков, А.С. Шукирбаева, М.О. Кубесова, М.У. М.У. Давранова, Д.М. Молдабек, А.С. Аймагамбетова, О.А. Семенякина**

1. Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,  
Казахстан, Алматы
2. Центр перинатологии и детской кардиохирургии,  
Казахстан, Алматы

Проведен ретроспективный анализ по данным архивного материала центра перинатологии и детской кардиохирургии г. Алматы за 2020 г.

Анализ проводился у беременных женщин с COVID-19, всего исследовано 150 историй. Особенности течения беременности и родов были оценены путем изучения данных лабораторно-диагностических методов исследования, клинических симптомов, рентгенологических, УЗИ, доплерометрических исследований. Проведенное исследование освещают особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин, инфицированных COVID-19.

*Ключевые слова:* COVID-19, беременные, роженицы, кесарево сечение, новорожденные, пневмония.

## SUMMARY

**FEATURES OF THE COURSE OF PREGNANCY / CHILDBIRTH / POSTPARTUM PERIOD IN WOMEN WITH POSITIVE RESULTS FOR COVID-19**

**S.Sh. Isenova, G. Zh. Bodykov, A.S. Shukirbaeva, M.O. Kubesova, M.U. M.U. Davranova, D.M. Moldabek, A.S. Aimagambetova, O.A. Semenyakina**

1. National Medical University named after S.D. Asfendiyarova,  
Kazakhstan, Almaty
2. Center for Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery,  
Kazakhstan, Almaty

A retrospective analysis was carried out according to the archival material of the center of perinatology and pediatric cardiac surgery in Almaty for 2020.

The analysis was carried out in pregnant women with COVID-19, a total of 150 stories were examined. The features of the course of pregnancy and childbirth were assessed by studying the data of laboratory diagnostic methods of research, clinical symptoms, X-ray, ultrasound, Doppler studies. The study highlights the features of pregnancy, childbirth and the postpartum period in women infected with COVID-19.

*Key words:* COVID-19, pregnant women, women in labor, caesarean section, newborns, pneumonia.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции при подозрении на коронавирусную инфекцию COVID-19: Временные рекомендации 13 марта 2020 г. – ВОЗ.
2. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей, версия 2 – 03.07.2020г., с.4-8.
3. Обзор нового коронавируса 2019 года (2019-nCoV), CDC, 1 февраля 2020 г. Источник контента: Национальный центр иммунизации и респираторных заболеваний (NCIRD), Отдел вирусных заболеваний; <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/summary.html>
4. FIGO. Abortion Access and Safety with COVID-19. 31 March 2020. Accessed March 25, 2020. Available at: <https://www.figo.org/abortion-access-and-safety-covid-19>
5. Poon LC, Yang H, Kapur A, Melamed N, Dao B, Divakar H, David McIntyre H, Kihara AB, Ayres-de-Campos D, Ferrazzi EM, Carlo Di Renzo G, Hod M. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. [Published online ahead of print, 2020 Apr 4]. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2020. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13156>

**REFERENCES**

1. Klinicheskoe vedenie tyazhelay ostroy respiratornoy infektsii pri podozrenii na koronavirusnyuyu infektsiyu COVID-19: Vremennyye rekomendatsii 13 marta 2020 g. – VOZ.
2. Metodicheskie rekomendatsii «Osobennosti klinicheskikh proyavleniy i lecheniya zabolevaniya, vyizvannogo novoy koronavirusnoy infektsiyey (COVID-19) u detey, versiya 2 – 03.07.2020g., s.4-8.
3. Obzor novogo koronavirusa 2019 goda (2019-nCoV), CDC, 1 fevralya 2020 g. Istochnik kontenta: Natsionalnyiy tsentr immunizatsii i respiratornykh zabolevaniy (NCIRD), Otdel virusnykh zabolevaniy; <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/summary.html>
4. FIGO. Abortion Access and Safety with COVID-19. 31 March 2020. Accessed March 25, 2020. Available at: <https://www.figo.org/abortion-access-and-safety-covid-19>
5. Poon LC, Yang H, Kapur A, Melamed N, Dao B, Divakar H, David McIntyre H, Kihara AB, Ayres-de-Campos D, Ferrazzi EM, Carlo Di Renzo G, Hod M. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. [Published online ahead of print, 2020 Apr 4]. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2020. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13156>



DOI 10.37800/RM2021-1-2

УДК 618.3

МРПТИ 76.29.48

## SOME QUESTIONS OF THE ORGANIZATION OF OBSTETRIC AND GYNECOLOGICAL CARE FOR PRIMIPARAS OF LATE REPRODUCTIVE AGE

P.S. Sadykova, G.K. Kausova, A.T. Medeuova, S.V. Pershina, Sh.K. Sarmuldayeva

1. SOE «Maternity hospital №1»  
2. Kazakhstan Medical University Higher School of Public Health  
Kazakhstan, Almaty

### RESUME

Problems of motherhood and childhood occupy a leading position in all countries of the world. Kazakhstan also faced the problem of declining fertility and increasing the age of the first pregnant. In accordance with the recommendation of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), a woman, being pregnant for the first time at the age of 35 years or more, is considered «age primiparous». Often, social and psychological status is completely not taken into account in the provision of obstetric care, although such women are more demanding and need an individual approach to each, starting with pre-conception preparation, pregnancy management, deciding on the method of delivery and ending with the postpartum period. Therefore, the questions posed at the beginning of the work are relevant and require careful study.

**Key words:** *obstetrics, organization, assistance, primiparas of older age, complications of pregnancy, childbirth, operative delivery*

Issues of maternal and child health occupy a dominant position in all countries of the world. Notwithstanding the fact that these are absolutely different issues in the developed and developing countries, the health of women and children, as the population health indicator, is always in priority. Kazakhstan, as all countries, has faced the issue of birth decline and raising of primigravida age.

Women all over the world postpone the child birth for different reasons. Career growth or pursuing any financial purposes, contraception method improvement, increase in life expectancy, higher education quality improvement, etc. are considered to be the possible reasons of these phenomenon [1]. A number of children born by women aged 30 and over is gradually increasing within the last decade [2]. Subject to the recommendation of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), a woman being pregnant for the first time at the age of 35 and over, is considered as the «aged primipara», and such parturient woman at the age of 35 and over at the moment of labor is also considered as the «aged primipara» or «late-bearing woman».

Within the recent decades, more and more women all over the world consider their optimal reproductive age as the period of maximum social activity and career growth, postponing maternity to the later time [V.S. Belousova, 2002; S.V. Voskresenskaya, 2002; B. Jacobson, 2004; O.R. Bayev, 2005]. In Russia, at the beginning of the twenty first century, the percentage of children born by women at the age of 35 and over was relatively stable and constituted 7.0% on average. However, in 2008, a number of children born by women at the age of 35 and over increased by 44%, including 3.3% ingrowth for patients at the age of 40 and over in comparison with 2004 [Y.V. Gusseva, 2009]. In Great Britain, the number of pregnant women at the age of 40 and over has triplicated for the last two decades. In the

USA, the number of patients having children at the age of 40-44 increased by 30% and at the age of 45-49 - increased approximately twofold at the beginning of 2000s [E. Allen, 2009; I. Usta, 2010]. Unfortunately, it is not possible to calculate these rates for the Republic of Kazakhstan and this may be considered as an argument in favor of possible study.

The data on the gradual decrease in the reproductive system function in women at the age of 30 and over is the basis for the inclusion of «aged» pregnant women into a separate group [S.V. Goshovskaya, 2009; E. Allen, 2009]. Some researchers associate the aforesaid biological phenomenon with a low level of steroid hormones in blood due to the ovarian reserve («ovary age») deletion [O.F. Serova, 2000; I.G. Mishiyeva, 2008; M. Twisk, 2008]. Other researchers tend to think that the key factor of this process is the sensitivity reduction of hormonal uterine muscle receptors («age of uterus») [B. Grawford, 1997; O.R. Bayeva, 2005]. In any case, according to many authors, age-related changes in a woman's body are a risk factor of complications during pregnancy, labor and postpartum period, which enables to classify such pregnancy as a «problematic one» [V.S. Belousova, 2002; S.V. Voskresenskaya, 2002; Jacobson B. 2004; O.R. Bayev, 2005]. Despite the obstetricians, gynecologists and pediatricians have an increased interest in the study of this issue, a number of aspects of «late» pregnancy and labor is not fully understood.

The issue of aged primigravida is widely discussed in the literature from various perspectives, such as social and economic status, women and children's health, possibility to provide the obstetric and gynecological care to such pregnant women, women in labor and puerperas.

There is still no consensus on whether a woman's age over 30, 35, or over 40 is a risk factor. The most authors say that the course of pregnancy in women at the age of 40



and over is pathological, and the labor is accompanied by a number of severe complications for both the mother and the child [3, 4]. There are still no clear gradations what age is considered a risk factor and whether the age may be a risk factor. There is a large number of works where the authors believe that age should not be taken into account, however, a significant number of scientists agree that the age plays a significant role in complication development during pregnancy, labor and postpartum periods.

The data in the available PubMed literature is quite discrepant, and most of the studies were conducted at the end of the last century. Thuswise, F. Kasper, Krass and G. Brokerhoff, in the article «The older primipara - an obstetrical risk group?», believe that the number of «aged primipara» increases in some perinatal centers, and when comparing the course of pregnancy, the labor method and fetal outcomes in 416 patients at the age of 35 and over with a group consisting of primiparas 15 years younger, it was found that the incidence of caesarean section and vacuum extraction increased up to 40% in the aged primipara group, however, the authors could not find any difference in fetal outcome. Thus, they concluded that the modern perinatal first pregnancy and labor management in older women is very effective and allows for a normal fetus outcome [5].

Dr. T.T. Kolbaya states in his thesis research «Pregnancy and Labor in Women of Different Age Groups», 2011, that while the incidence of main pregnancy complications (gestosis, fetal growth retardation, threatened termination of pregnancy), as well as the incidence of premature and late labor depend on the age of patients, the incidence of cesarean section increases with the age of patients and depends on parity, but the incidence of asphyxia and hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system in newborns does not depend on the age and parity of mothers [6]. This statement is very controversial, since the increase in the incidence of premature and instrumental labor entails the increase in various perinatal lesions of the newborn child.

The work of Dr. M.U. Mirsaidova states that the advanced maternal age in the absence of any complications in the antenatal period does not affect the fetus health and pregnancy outcome. The author notes that women suffer up to 5 or more somatic and inflammatory genital organ diseases by late reproductive age and acquire at least 2-3 chronic somatic diseases. Also, the incidence of uterine fibroids increases with age (in 20% of women at the age of 30 and over, and in 53.3-63.5% of women at the age of 40 and over). Uterine fibrosis is one of the causes of miscarriage and bleeding, previa and premature abruption of normal or low inserted placenta and labor abnormalities. However, the author of the dissertation claims that, despite all concurrent extra-genital and genital diseases, complications may be successfully avoided with qualified medical obstetric care [7].

Ustun Y, Engin – Ustun Y et al. conducted a retrospective cohort study based on the documentation from two perinatal centers. The medical records of primiparas at the age of 45 and over have been studied for a 10-year period from January 1, 1992 to December 31, 2001. For comparison, the data from the obstetric database obtained for women at the age of 20-29 have also been studied. 77 pregnancies in 76 women at the age

of 45 and over have been registered for the last 10 years. Out of the total number, 74 live newborns have been registered in singleton labor, two pairs of live-born twins and one pair of stillborn twins at Week 20 of pregnancy. Eighty four percent of pregnancies have been conceived naturally, and 53% have been subject to the prenatal chromosome testing; 53% of women have had no pre-existing health problems, 13% of women have had hypertensive pregnancy complications, and 8% of women had gestational diabetes. The labor of 10 women was premature. The incidence of Caesarian section was 49% in comparison with 23% in the group of women aged 20-29 ( $P < 0.001$ ). Ten percent of the newborns had a weight lower for the gestational age, and 8% of newborns were very large for the gestational age. Seventeen percent of newborns needed hospitalization, and 6% of newborns had congenital abnormalities. Thus, this study gives hope for women at the age of 45 and over with good general health and a chromosomally normal fetus. [8, 9].

However, the number of such freely available studies is restricted. In the most cases, the authors agree that the age of women plays a significant role in the obstetric complication development, affects the number of surgical labor for any reasons, and affects newborn's health.

Late reproductive age, according to many authors, is one of the risk factors related to the development of placental insufficiency and hypertensive pregnancy complications, preeclampsia and eclampsia.

Early gestosis, hypertensive pregnancy complications, preeclampsia and eclampsia, threatened termination of pregnancy, premature labor, prolonged pregnancy, premature rupture of amniotic fluid and labor abnormalities lead to the increase in surgical intervention rate, increase in perinatal morbidity and mortality [10]. In addition, this age group has the highest incidence of fetal abnormalities and fetal congenital malformations [11] which development is driven, according to some authors, by mothers and fathers aged 40 and over [1].

Dr. M.A. Kravchenko and Dr. T.I. Smirnova conducted a retrospective study of health status, pregnancy course, labor, perinatal outcomes, as well as health of under-6-year-old children in primiparas at the age of 35 and over. This study was conducted on the basis of labor records for 2014 and child development records for the period from 2009 to 2016. As a result of this study, it was found that among women at the age of 35 and over, more than half of the marriages is not registered (child raising in an incomplete family); there is a high incidence of somatic pathologies (every third woman has obesity, myopia, vegetative-vascular dystonia and chronic gastrointestinal tract diseases) and gynecological diseases (every second woman has vaginitis, every third woman has chronic salpingo-oophoritis); this pregnancy was the first one for the half of these patients, more than a third of women had medical abortions up to 12 weeks, almost every fifth woman had a frozen pregnancy, the course of pregnancy was complicated by the threatened termination of pregnancy and anemia in every second woman, pathological weight gain in every third woman; the higher incidence of labor by caesarean section and episiotomy during vaginal delivery; all newborns were in a high-risk CNS pathology group, more than a half of the newborns was in a high-risk intrauterine

infection and metabolic disorder group; almost 2/3 of the newborns were discharged from the maternity hospital on the 6th day with 2B health group; 2/3 of the newborns had minor heart anatomy abnormalities and a third of newborns has a hip dysplasia during early childhood [12].

Dr. V.V. Markevich believes that the unfavorable course of pregnancy and labor is greatly affected by the extremely burdened obstetric and gynecological anamnesis in primiparas at the age of 35 and over, and this burdened anamnesis leads to the late pregnancy and labor. Primiparas at the age of 35 and over had the extremely burdened obstetric and gynecological anamnesis due to a higher incidence of infertility, uterine fibroids and dysfunctional menstrual-ovarian cycle disorders. Apparently, these factors largely determined the onset and gestation of pregnancy at a later age. Based on the above, it may be concluded that the medical and social image of pregnant women at the age of 35 and over is characterized by the predominance of women with a burdened somatic and obstetric-gynecological anamnesis, higher education, working and financially secure [13].

Related specialists also manage the primiparas of older age due to the burdened obstetric anamnesis and a large number of gynecological pathologies. So, the recommendations of the European Society of Cardiology on cardiovascular disease management during pregnancy state that the risk of cardiovascular diseases during pregnancy and prevalence of cardiovascular risk factors - diabetes mellitus, obesity and hypertension - have increased along with the increased age of primiparas in the Western world [14].

The incidence of surgical delivery increases with age and is associated with extragenital and genital pathology which leads to additional problems during medical care. Dr. Sh.L. Yesker, K.T. Chen and others believe that the incidence of caesarean section increases with the maternal age (<25 years old, 11.6%; > or = 40 years old, 43.1%). Older women were more likely to have a caesarean section instead of natural labor (<25 years old, 3.6%; > or = 40 years old, 21.1%). Abnormal fetal position and previous myomectomy were indications for the elective cesarean section, which were more specific to the older primiparas. Even among women with spontaneous or induced labor, the incidence of caesarean section increased with the maternal age (<25 years old, 8.3%; > or = 40 years old, 30.6%). The incidence of caesarean section was higher for the induced labor, and the incidence of induced labor increased directly and continuously with the maternal age increase, especially the incidence of elective induced labor. Caesarean section due to lack of progress or fetal distress was more common among older women in labor, regardless of whether labor was spontaneous or induced. Surgical delivery due to fetal distress during labor or pregnancy may lead to subsequent problems in newborns [15].

In the cohort study conducted in China (2016-2018), D. Shang et al. showed concern of Chinese doctors over the increasing age of primiparas; findings on the relationship between the maternal age, baseline body mass index, educational level, place of residence and the adverse pregnancy outcomes prove that these modifiable risk factors need control from the public health perspective. To resist continuous rapid increase in the maternal age in China,

special professional assistance and the government support is required. Preventive measures are also required to stop the increasing obesity and popularize public education. Proper pregnancy complication awareness of population and more effective antenatal care in rural areas is also required. Moreover, the antenatal care for mothers with pregnancy complications must be focused on the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders. [16].

Such diseases as uterine fibroids (27.8%), cervical erosion (17%), chronic adnexitis (6.7%), infertility (11.1%) and ureaplasmosis (5.6%) are predominant among the aged primiparas. The key pregnancy complications of primiparas are late gestosis (50%), anemia (27.8%), chronic fetal-placental insufficiency (16.7%), threatened termination of pregnancy (16.7%) and gestational diabetes mellitus (5.5%). The incidence of premature labor increases together with primipara age increase. The labor is often accompanied by such complications as premature discharge of amniotic fluid (27.8%), primary uterine inertia (11.1%), laceration of cervix (11.1%), threatened perineum tear (5.5%) and fetus delay (5.5%). Among the mothers at the age of 35 and over, the state of newborns at birth, assessed according to the Apgar scale, is significantly lower in comparison with the control group and often requires resuscitation measures. The postpartum period of primiparas at the age of 30 and over is characterized by a large number of complications (subinvolution of uterus) requiring a longer hospital stay for these women (on average, 8 to 12 days) [7]. It should be noted that this study has some discrepancies. The author says in the conclusion that complications may be reduced, if the qualified obstetric care is provided and, at the same time, he describes a large number of complications which may not always be eliminated by the qualified doctors only, the state support is also required.

Many doctors studied the social, psychological and material status of older primiparas. The data of the authors is common in many cases, regardless of different countries and date of the study.

So, the article of V.S. Orlova and al. describes the material and emotional status of mothers. In most cases, the representatives of the older age are materially independent and have separate accommodation. These women do not relate the «childbirth for herself» to marriage hopes. «Mature women» consciously strive for maternity, not for marriage. At the same time, feelings of social underachievement and hurt for an unsettled life lie behind the external rationality and prudence. These factors cannot but affect the course of pregnancy and labor. In addition to emotional experiences, the risk factors of women from this category include age-related constitutional peculiarities [17].

Changed social and economic conditions in the country, population urbanization and related life priority reconsideration by each individual personally entailed demographic consequences, such as population's tendency to have a small family and the first child birth at an older age. According to all authors who study this issue [18,19,20,21,22], higher primipara age in industrially developed countries is accompanied by a significant increase in medical issues before and after pregnancy. When comparing the sociological

«portrait» of primipara mothers with their reproductive behavior, the «scissors» phenomenon is observed. Juvenile and young mothers are socially less protected, but they have fewer risk factors; their pregnancy, as a rule, occurs spontaneously, therefore, healthier children are expected. Women at the age of 30 and older are socially protected, however, they have a burdened reproductive anamnesis, induced medicalized pregnancy, which negatively affects the children, and, therefore, the proclaimed principle of «healthy mother - healthy child» is violated.

Despite the reliable social protection of older primiparas, R. Klimenti, N. Gissler and others note that patients at the age of 35 and over seek medical help more often according to the cohort study based on the review of registers of more than 20 thousand women in 1991 and 2008. Labor in older women was more often artificial delivery, instrumental delivery or caesarian section. The number of hospitalizations was lower, instrumental labor and induced labor in older women were higher in 2008 comparing with 1991. In 2008, the older primiparas more often gave birth prematurely and more often stayed in the intensive care unit. Risk of perinatal mortality (1.66; 0.60-4.60 versus 2.69; 1.07-6.79) was higher in 2008 than in 1991 among women aged  $\geq 40$  [23].

In the article by N.E. Raikhman (New Jersey) [24] of 1998, three groups were compared - adolescents (15-19 years old), women of early reproductive age (19-35 years old) and patients aged 35 and over with the additional division by skin color. Labor outcomes included infant mortality, low weight at birth and newborn costs. The results show complicated interrelation between the maternal age, control groups, labor outcomes and environmental factors. Older primiparas, like adolescent mothers, are at a higher risk of adverse labor outcomes and higher hospital costs than women aged 20. Older primiparas, like adolescents aged under 15, have the highest risk of a low birth weight infant compared to women aged 19-35. However, newborn costs were higher in the older primipara group than in the adolescent group. Poorer results are attributed to unfavorable social and economic conditions among adolescents, which is not the case for older primiparas. Risk of newborn mortality increases with the maternal age, especially among black women.

In the Netherlands, a study was conducted in 2011 by a team led by M. Tromp to describe the aftermath in terms of health outcomes, care and associated health care costs for three hypothetical groups of women planning their first pregnancy at different fixed ages. Population: 3 hypothetical groups of 100,000 women aged 23, 29 and 36 planning their first pregnancy. Main evaluation criteria: Live birth children, pregnancy complications for mother and child and associated health care costs. Outcomes. In three groups of women aged 23, 29 and 36, 1.6%, 4.6% and 14% of women did not become pregnant (spontaneous or after application of assisted reproductive technologies). The group of women aged 36 had 9% more miscarriages, 8% more fertility treatments, and 1.4% more multiple pregnancies than the group of women aged 29. The percent of caesarian section among low-risk women was 4.9% and 11% higher for groups of women aged 29 and 36 respectively compared to the cohort aged 23 at the beginning. Finally, 98%, 95% and 85% of women in each of three groups gave birth to live children. The costs for the two

older groups were € 415 and € 1,662 per current pregnancy higher than for the group of women aged 23 [25].

The more frequent use of the assisted reproductive technologies by older primipara is also mentioned in the article of S.Sh. Issenova «Characteristics of Pregnancy and Labor in Women after ART Programs admitted for Delivery», 2019. The study of characteristics of pregnancy and labor in women after ART programs admitted for delivery was conducted in 2 groups: Group 1 (n = 31): women with tubo-peritoneal factor and Group 2 (n = 32): patients with endocrine infertility genesis. The endocrine infertility group included women with thyroid dysfunction, estrogen and progesterone deficiency (with luteal phase failure), obesity or lack of adipose tissue, polycystic ovary syndrome and hypothalamic syndrome. The age factor study showed that Group 2 had significantly more primiparas of older age (63.5% and 36.5%, respectively,  $p < 0.05$ ). Women with secondary infertility prevailed in Group 1 (80.7% and 19.3%, respectively), while Group 2 had significantly more women with primary infertility (88.3% and 11.7, respectively,  $p < 0.05$ ) [26]

As it is known, the older age group, including older primiparas, resort to assisted reproductive technologies more often than young women, due to genital and extragenital diseases, reduced ovarian reserve, etc.; women with a low ovarian reserve have to use donor ova, which significantly increases the cost of pregnancy. This was proven in the study of Dr. Rosa Rentendorf et al. (Germany), 2017 - Factors of the assisted reproductive technologies (34 versus 3%), multiple pregnancies (16 versus 5%) and caesarian section (59 versus 29%) were significantly higher in the group of older primiparas. The increased risk of premature labor (28% versus 11%), preeclampsia, gestational diabetes and premature rupture of membranes was also noted in the group of aged mothers. So, the elderly age of mothers leads to the higher level of fetus and mother complications. These data should be taken into account when planning the assisted reproductive and obstetric care for older primiparas. The assisted reproductive technologies make pregnancy, labor and postpartum period much more expensive than the natural process of conception [27].

The study conducted by M.A. Chizhova in 2012 shows that women of late reproductive age are safe in their psycho-emotional status and neurotization level, but, based on the somatic morbidity characteristics, these women are in the high risk group for pregnancy and labor complications. The complications arisen are associated with age-related decrease in the myometrium receptor apparatus sensitivity to sex steroids which disrupts the physiological processes of gestation and labor in women of late reproductive age. The children born by women of late reproductive age need preventive measures and thorough follow-up by the pediatrician, especially during the periods of the most active physiological development. [28]

The same point of view is shared by L.I. Sitnikova and L.N. Lavlinskaya in the article «Provision of medical care for high risk pregnant women», 2014. Characteristics of pregnancy, its outcomes for the mother and her newborn are closely related to the age of primiparas. The advanced reproductive age (30 years and older) is significantly less favorable for pregnancy

and labor than the active reproductive age (20-29 years). The aged primipara health study showed that the level of somatic and gynecological health is quite low, various extragenital diseases and foci of chronic infections, combined somatic pathology and gynecological diseases were identified. The incidence of extragenital pathology increases in primiparas of late reproductive age in comparison with young women: by the age of 35, they have suffered up to five or more somatic diseases and inflammatory diseases of the genital organs, acquired up to three chronic somatic diseases, the most common are cardiovascular diseases, diseases of the urinary system and endocrine disorders. Half of the women had combined extragenital pathology. The incidence of uterine fibroids increased with age. Pregnancy and labor in this age group were often complicated. Miscarriage and gestosis were common pregnancy complications, and their incidence increased with age. More than a half of primiparas of late reproductive age had labor complications: untimely rupture of amniotic fluid, labor abnormalities; the incidence of such complications increased with age. Pregnant women of late reproductive age more often than women of active reproductive age underwent emergency and planned cesarean section. Newborns of primiparas of late reproductive age had a low health level. Full-term newborns with low body weight, premature newborns with malnutrition and intrauterine fetus infections were more often born by a quarter of women of late reproductive age, including a high level of perinatal pathologies and early neonatal mortality. The material well-being in families of primiparas of late reproductive age is much better than that of younger puerperas; the most women of older age have consciously decided to have a child. Pregnant women of late reproductive age are more attentive to their health and their medical activity is higher than that of young primiparas: more than 2/3 of them timely applied to the antenatal clinic (up to 12 weeks); under-examined women of late reproductive age were admitted to the maternity hospital by 2.5 times less than young primiparas. Optimization of a high perinatal risk of primipara pregnancy management must be based on the earlier consultative follow-up and planned hospitalization for targeted pregnancy pathology therapy. As a result, it is advisable that the follow-up and labor of these aged pregnant women is carried out in perinatal centers with a modern material and technical base and highly qualified specialists who concur with all medical institutions in the region [29].

Aged primiparas are more demanding of the medical staff during the provision of medical services, which is associated with patient neurotization and with a large number of concomitant pathologies. There are many works in the available literature dedicated to the obstetric care arrangement. N.V. Polunina with a team of scientists in the article «Issues of Obstetric Care Quality and Measures to Improve It», 2013, believe that the obstetric care quality is difficult to assess. So, the most types of obstetric care cannot be referred to standard care. Individual features of the patients create problems in determining medical service quality. Based on the Moscow clinical maternity hospital No.18, a team of authors analyzed 402 labor histories of patients that delivered in the Moscow maternity hospital No.18 in 2001 and 2011. 200 labor histories for 2001 were

included in the retrospective analysis and 202 labor histories in 2011 were included in the prospective analysis. In addition, a questionnaire was developed and anonymous survey of 212 patients was conducted to study the satisfaction of patients with medical care. Data analysis of the population's mass sociological surveys convincingly demonstrated a low level of satisfaction with outpatient (50.9%) and inpatient (57.7-70.3%) care. Often, even with the conscientious performance of the professional duties by medical workers, the patients are not always satisfied. The proper analysis showed that the principal factor of dissatisfaction was non-compliance with the ethics and deontology by the medical personnel, as well as a long admission time to the department. Thus, 13-14 women out of 100 respondents noted a long waiting time for medical care in the admission department (more than 1 hour), and 6-8 women noted non-compliance with the ethics and deontology by middle and junior staff of the admission department in the maternity hospital. The main reason for the patient dissatisfaction with medical staff of the neonatal department was lack of time, which the medical staff, in the patients' opinion, should devote to patients after labor. Some respondents (5.5%) noted that doctors did not listen out and did not respond to questions about their child. Claims to disrespectful and rough treatment by the medical staff were not revealed. 14.4% of the respondents thought that the main reason for dissatisfaction with the work of the nursing staff in the neonatal department was non-compliance with the ethics and deontology [30].

Older primiparas are characterized by a high level of pregnancy-related stress as is proven in E.Kh. Mukhametzyanova's thesis research. «Optimization of Obstetric Care for Primiparas». The gestation period of primiparas is accompanied by a high number of complications: threatened termination of pregnancy ( $33.0 \pm 3.8\%$ ), preeclampsia ( $14.2 \pm 2.8\%$ ), placental insufficiency ( $15.5 \pm 2.9\%$ ), which is significantly higher than the average population data ( $p < 0.01$ ). Fetuses of primiparas have chronic hypoxia more often ( $10.9 \pm 2.5\%$ ), newborns of primipara have a high morbidity ( $44.5 \pm 3.9\%$ ) ( $p < 0.05$ ). The state of mental adaptation system of pregnant women determined according to the results of clinical and laboratory indicators shows a decrease in the adaptive body capacity. A high level of personal anxiety and white blood cell circulating pool indicators (high neutrophil count, lymphopenia, eosinopenia) reflecting the stressful situation impact are in direct correlation ( $p = +0.36$ ,  $p < 0.05$ ) and confirm evident tension of adaptive body capacity. Use of the developed improved follow-up system makes it possible to increase the adaptive capacity of primiparas, as evidenced by: no increase in cortisol concentration in the second trimester of pregnancy ( $p < 0.05$ ), lymphopenia, high neutrophil count, eosinopenia during pregnancy; test survey data indicating an increase in the number of pregnant women with an optimal psychotype ( $p < 0.001$ ), absence of anxious and depressive psychotypes, decrease in the number of women with a high level of personal anxiety ( $p < 0.01$ ), improvement of well-being ( $p < 0.05$ ), mood and activity. Use of the preventive measure system by primipara, including preventive physiological and psychological training together with the use of essential oils and rehabilitation in sanatory conditions to reduce the



number of pregnancy complications by 2.9 times ( $p < 0.001$ ), reduce the total duration of labor ( $p < 0.001$ ), reduce birth canal traumatism by 1.8 times ( $p < 0.05$ ), improve the fetus condition (according to the of ultrasound, Doppler and CTG results) and reduce the newborn morbidity rate by 2.7 times [31].

T.K. Ayubova and E.Kh. Mukhametzyanova note a high level of stress in older primiparas; these systems activation with a hormonal link predominance and simultaneous increase in the adrenal cortex function was identified in the third trimester of pregnancy. The author suggests to counter stress in a sanatorium. Follow-up in sanatorium and medical, social and psychological rehabilitation led to a decrease in complications in the third trimester of pregnancy (gestosis, anemia, premature labor, etc.) up to 36.4%, pregnancy prolongation up to 95.35% in women at the age 35 and over, and lead to the decrease in surgical delivery by 1.4 times [32].

One of the modern studies of O.F. Serova, L.V. Sedoy, N.V. Shutikova «Pregnancy Outcomes in Women of Advanced Reproductive Age» (2020) proves that 75% patients among the primiparas of the advances reproductive age became pregnant after IVF procedure + embryo transfer. The incidence of extragenital diseases in the second group was significantly higher than in the first group. Most clinical studies showed that extragenital diseases of the mother may lead to the placental complex dysfunction and thereby cause placental insufficiency development. A frequent pregnancy complication in patients of the advanced reproductive age was the threat of premature labor (14.6% versus 4.3% in the first group,  $p < 0.05$ ). The relevant risk of gestational diabetes mellitus increases in the pregnant women at the age of 30 and over. The age over 35 was the risk factor for preeclampsia development. Premature labor occurred 1.4 times more often than in pregnant women aged 20-34. Caesarean delivery in the group of older primiparas was 1.5 times higher than a number of surgical interferences in women under 35. As a rule, labor abnormalities were an indication for the surgical delivery. Labor regulation disorder in patients of late reproductive age is caused by the

decrease in myometrium receptor sensitivity to sex steroids. Children with 4-6 points of Apgar score at the fifth minute of life were born 1.7 times more often by the women of older reproductive age than by younger women. The course of the postpartum period in women at the age of 35 and older was characterized by a 10-fold higher incidence of hypotonic bleeding: 0.8% ( $n = 3$ ) versus 0.08% ( $n = 2$ ) ( $p < 0.05$ ). The incidence of other complications in groups did not differ statistically. Increase in perinatal mortality directly correlates with the degree of perinatal risk, which, in its turn, increases proportionally to the age [33].

Thus, in any case, the problem of puerpera age increase exists all over the world and the authors agree in the conclusions that the number of obstetric and extragenital complications increases in older primiparas, which is associated with a burdened anamnesis and other concurrent diseases. The incidence of surgical delivery, miscarriage and, in some cases, adverse labor outcome increases. The authors agree that the modern perinatal technology implementation is very effective and permits to improve outcomes for fetus and women, however, the modern medicine is still subject to the improvement and optimization of the obstetric care for older primiparas.

As stated in the literature review, researchers have not reached the agreement on some issues related to pregnancy, labor and provision of medical care for older primiparas. Sometimes, the opinions are completely opposite and the position discrepancies may be presented even in one study. In our country, there is also no clear position on the provision of medical care for older primiparas, questionnaires have not been developed to study the social and psychological status of mothers. Often, the social and psychological status is completely not taken into account in the provision of the obstetric care, although such women are more demanding and require individual approach, starting from pre-conceptual preparation, pregnancy management, deciding on the delivery method and ending with the postpartum period. Therefore, the issues raised at the beginning of the study are relevant and subject to the detailed research.

Проблемы материнства и детства – одни из главных во всех странах мира. Несмотря на то, что в развитых и развивающихся странах этим вопросам уделяется разное внимание, здоровье женщин и детей, как показатель здоровья населения, всегда в приоритете. Казахстан, как и большинство стран, столкнулся с проблемой снижения рождаемости и увеличением возраста первобеременных.

Во всем мире женщины откладывают рождение ребенка по различным причинам. Карьерный рост или стремление к финансовому успеху, улучшение методов контрацепции, увеличение продолжительности жизни, качества высшего образования и т.д. считаются возможными причинами этого явления [1]. Количество детей, рожденных женщинами после 30-и лет, постепенно увеличивается в течение последнего десятилетия [2]. В соответствии с рекомендацией Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), женщина, будучи беременной впервые в возрасте 35 лет и более, считается «возрастной первородящей», а роженица в возрасте 35 лет и старше на момент родов тоже считается «возрастной первородящей» или «позднеродящей».

В последние десятилетия все больше женщин во всем мире рассматривают свой оптимальный репродуктивный возраст как период наибольшей социальной активности и карьерного роста, откладывая материнство на более позднее время [Белоусова В.С., 2002; Воскресенская С.В., 2002; Jacobson В., 2004; Баев О.Р., 2005]. В России, в начале 21 века, удельный вес детей, рожденных женщинами в возрасте старше 35 лет, оставался относительно стабильным и в среднем составлял 7,0%. Однако уже в 2008 году количество родов у женщин старше 30 лет в Москве возросло на 44%, в том числе для пациенток старше 40 лет прирост составил 3,3% по сравнению с 2004 годом [Гусева Е.В., 2009]. В Соединенном Королевстве число женщин, рожаящих детей после 40 лет, утроилось за последние два десятилетия, а в США в начале 2000-х годов число пациенток, родивших ребенка в возрасте 40-44 лет, увеличилось на 30%, а в возрасте 45-49 лет возросло почти в 2 раза [Allen E., 2009; Usta I., 2010]. По Казахстану, к сожалению, точных данных найти не представилось возможным, это также можно расценивать, как аргумент в пользу возможного исследования.

Основанием для выделения «поздних» беременных в отдельную группу служат данные о постепенном снижении функции репродуктивной системы уже после 30 лет [Гошовская С.В., 2009; Allen E., 2009]. Вышеуказанный биологический феномен некоторые исследователи связывают с низким уровнем стероидных гормонов крови, обусловленным истощением овариального резерва («возраст яичников») [Серова О.Ф., 2000; Мишиева И.Г., 2008; Twisk M., 2008]. Другие исследователи склонны отводить определяющую роль в этом процессе снижению чувствительности гормональных рецепторов миометрия («возраст матки») [Grawford B., 1997; Баев О.Р., 2005]. Так или иначе, возрастные изменения организма женщины, по мнению большинства авторов, являются фактором риска возникновения осложнений беременности, родов и послеродового периода, что позволяет отнести такую беременность к «проблемной» [Белоусова В.С., 2002; Воскресенская С.В., 2002; Jacobson В., 2004;

Баев О.Р., 2005]. Несмотря на повышенный интерес к изучению данной проблемы среди акушеров-гинекологов и педиатров, до конца не ясен целый ряд аспектов «поздней» беременности и родов.

В литературе рассматривается вопрос возрастных первородящих с самых различных позиций, таких как социально-экономический статус, состояние здоровья женщин и детей, возможности оказания акушерско-гинекологической помощи таким беременным, роженицам, родильницам.

До сих пор нет единого мнения о том, является ли возраст женщины старше 30, 35 или старше 40 лет фактором риска. Большинство авторов указывают, что беременность у женщин старше 40 лет протекает патологически, а роды сопровождаются рядом тяжелых осложнений, как для матери, так и для ребенка [3, 4]. До сих пор нет четких градаций о том, какой возраст считать фактором риска и считать ли фактором риска возраст как таковой. Существует достаточно большое количество работ, в которых авторы считают, что возраст не стоит учитывать, однако значительное количество ученых сходятся во мнении, что возраст играет существенное значение при развитии осложнений во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

В доступной литературе PubMed данные весьма разноречивы и большая часть исследований проведена в конце прошлого столетия. Так, Ф. Каспер, Красс и Г. Брокерхофф в статье «The older primipara—an obstetrical risk group?» считают, что количество «пожилых первородящих» увеличивается в некоторых перинатальных центрах, и при сравнении течения беременности, способа родоразрешения и исходов у плода у 416 пациенток старше 35 лет с группой, состоящей из первородящих на 15 лет моложе, выявлено, что частота кесарева сечения и вакуум-экстракции увеличилась до 40% в группе пожилых первородящих, однако авторы не смогли найти никакой разницы в исходе для плода. Таким образом, они пришли к выводу, что современное перинатальное ведение при первых беременностях и родах у женщин старшего возраста очень эффективно и позволяет обеспечить нормальный исход для плода [5].

Доктор Колбая Т.Т. в диссертационной работе «Беременность и роды у женщин разных возрастных групп» от 2011 года заявляет, что, несмотря на то, что частота основных осложнений беременности (гестоз, задержка роста плода, угроза прерывания беременности), а также частота преждевременных и запоздалых родов зависят от возраста пациенток, частота кесарева сечения увеличивается с возрастом пациенток и зависит от паритета, но при этом частота асфиксии и гипоксически-ишемических поражений ЦНС у новорожденных не зависит от возраста и паритета матерей [6]. Данное утверждение весьма спорно, так как увеличение частоты преждевременных и инструментальных родов влечет за собой и увеличение различных перинатальных поражений новорожденного.

В работе доктора Мирсаидовой М.У. написано, что поздний возраст матери при отсутствии осложнений в антенатальном периоде не влияет на здоровье плода и исход беременности. Автор отмечает, что к позднему ре-

продуктивному возрасту женщины переносят до 5 и более соматических, а также воспалительных заболеваний половых органов и приобретают не менее 2-3 хронических соматических болезней, так же с возрастом увеличивается частота миомы матки (у 20% женщин старше 30 лет и у 53,3-63,5% после 40 лет), которая является одной из причин невынашивания беременности и кровотечений, предлежания и преждевременной отслойки нормально или низко расположенной плаценты, нарушений родовой деятельности. Однако диссертант утверждает, что несмотря на все сопутствующие экстрагенитальные и генитальные заболевания при квалифицированной медицинской акушерской помощи осложнений можно успешно избежать [7].

Ustun Y, Engin-Ustun Y и соавторы провели ретроспективное когортное исследование на основе документации двух перинатальных центров. Изучены медицинские карты первородящих женщин в возрасте 45 лет и старше на момент родов в течение 10-летнего периода с 1 января 1992 года по 31 декабря 2001 года. Для сравнения также изучили данные из акушерской базы данных о женщинах в возрасте 20-29 лет. За 10 лет зарегистрировано 77 беременностей у 76 женщин в возрасте 45 лет и старше. Из них зафиксировано 74 живорожденных младенцев в одноплодных родах, 2 пары живорожденных близнецов и 1 пара мертворожденных близнецов на сроке беременности 20 недель. 84 % беременностей были зачаты естественным путем, а 53% прошли пренатальное определение хромосом; 53% женщин не имели ранее существовавших проблем со здоровьем, 13% имели гипертензивные осложнения беременности и 8% женщин заболели гестационным диабетом. У 10 женщин роды закончились преждевременно. Частота кесарева сечения составила 49% по сравнению с 23% в возрастной группе 20-29 лет ( $P < 0,001$ ). 10 % новорожденных имели малый для гестационного возраста вес, а 8% были крупными для гестационного возраста. 17 % нуждались в госпитализации, а у 6% были врожденные аномалии. Таким образом, это исследование, так или иначе, обнадеживает женщин в возрасте 45 лет и старше с хорошим общим здоровьем и хромосомно нормальным плодом. [8, 9].

Однако таких трудов в свободном доступе не так много. В большинстве случаев авторы сходятся во мнении, что возраст женщин играет значительную роль в формировании акушерских осложнений, а также влияет на количество родоразрешений оперативным путем по тем или иным показаниям и на здоровье новорожденных.

Поздний репродуктивный возраст, по мнению многих авторов, является одним из факторов риска развития фетоплацентарной недостаточности и гипертензивных осложнений беременности, преэклампсии, эклампсии.

Ранние гестозы, гипертензивные осложнения беременности, преэклампсия и эклампсия, угроза прерывания беременности, преждевременные роды, перенашивание беременности, преждевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности приводят к увеличению количества оперативных вмешательств, увеличению перинатальной заболеваемости и смертности [10]. Кроме того, в этой возрастной группе наиболее высока частота аномалий и пороков развития плода [11], воз-

никновение которых обусловлено, по мнению некоторых авторов, не только возрастом матери, но и возрастом отца старше 40 лет [1].

Доктора Кравченко М.А. и Смирнова Т.И. провели ретроспективное исследование состояния здоровья, течения беременности, родов, перинатальных исходов, а также состояния здоровья детей до 6-летнего возраста у первородящих женщин старше 35 лет. Основанием исследования послужили истории родов за 2014 год и истории развития детей за период с 2009 по 2016 год. В результате установлено, что у женщин старше 35 лет: более чем у половины брак не зарегистрирован (воспитание ребенка в неполной семье); высокая частота соматической патологии (у каждой третьей – ожирение, миопия, вегето-сосудистая дистония и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта) и гинекологических заболеваний (у каждой второй – вагинит, у каждой третьей – хронический сальпингоофорит); почти у половины пациенток данная беременность – первая. Более чем у трети отмечались медицинские аборт до 12 недель, почти у каждой пятой – замершая беременность, течение беременности осложнилось угрозой прерывания и анемией у каждой второй, патологической прибавкой массы тела у каждой третьей женщины. Были выше частота родоразрешения путем операции кесарева сечения и эпизиотомии в родах через естественные родовые пути; все новорожденные имели высокую группу риска по патологии ЦНС, больше половины по внутриутробному инфицированию и обменным нарушениям; почти 2/3 новорожденных выписаны из роддома на 6-е сутки с группой здоровья 2Б; в период раннего детского возраста выявлены у 2/3 малые анатомические аномалии сердца и у трети – дисплазия тазобедренных суставов [12].

Доктор Маркевич В.В. считает, что на неблагоприятное течение беременности и родов большое влияние оказывает крайне отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у первородящих старше 35 лет, и именно отягощенный анамнез и приводит к поздней беременности и родам. Особенно отягощенный акушерско-гинекологический анамнез имели первородящие старше 35 лет за счет более высокой частоты бесплодия, миомы матки и дисфункциональных нарушений менструально-овариального цикла. Эти факторы, по-видимому, во многом определили наступление и вынашивание беременности в более позднем возрасте. На основании изложенного выше, можно сделать вывод, что медико-социальный портрет беременных в возрасте 35 лет и старше следующий: преобладают женщины, имеющие отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез, высшее образование, работающие и материально обеспеченные [13].

Помимо отягощенного акушерского анамнеза и гинекологических патологий, у первородящих старшего возраста зачастую есть проблемы, которыми занимаются смежные специалисты. Так, в рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности указывается, что в связи с увеличением возраста первородящей женщины в западном мире возрос и риск сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности, а так же



возросла и распространенность сердечно-сосудистых факторов риска – сахарного диабета, ожирения и гипертензии [14].

С возрастом растет и частота оперативного родоразрешения, что связано с экстрагенитальной и генитальной патологией и ведет к дополнительным проблемам при оказании медицинской помощи. Доктор Ескер Ш.Л., Чен К.Т. и другие считают, что частота операции кесарева сечения увеличивается с увеличением возраста матери (<25 лет, 11,6%;> или = 40 лет, 43,1%). У женщин старшего возраста вероятность кесарева сечения без родов была выше (<25 лет, 3,6%;> или = 40 лет, 21,1%). Неправильное положение плода и предшествующая миомэктомия были показаниями для кесарева сечения в плановом порядке, которые были более характерны для первородящих старшего возраста. Даже среди женщин со спонтанными или искусственными родами частота кесарева сечения увеличивалась с возрастом матери (<25 лет, 8,3%;> или = 40 лет, 30,6%). Частота кесарева сечения была выше при индуцированных родах, а частота индукции увеличивалась непрерывно с увеличением возраста матери, особенно, частота плановой индукции. Кесарево сечение в связи с отсутствием прогресса или дистрессом плода было более распространено среди рожениц старшего возраста, независимо от того, были роды спонтанными или индуцированными. Оперативное родоразрешение по причине дистресса плода в родах или во время беременности может привести к последующим проблемам у новорожденных [15].

В когортном исследовании, проведенном в Китае в 2016-2018 гг. Шан Д. и соавторами отражена озабоченность врачей Китая возрастающим возрастом первородящих. Выводы о взаимосвязи между возрастом матери, исходным индексом массы тела, уровнем образования и местом жительства и неблагоприятными исходами беременности доказывают необходимость контроля этих изменяемых факторов риска с точки зрения общественного здравоохранения. Чтобы противостоять продолжающемуся быстрому увеличению возраста матерей в Китае, необходимы особая профессиональная помощь, а также государственная поддержка. Также необходимы профилактические меры, чтобы остановить увеличивающуюся тенденцию ожирения. В сельской местности также необходимы повышение осведомленности населения об осложнениях, связанных с беременностью, и более эффективное оказание дородовой помощи. Более того, дородовой уход за матерями с осложнениями беременности должен быть направлен на профилактику гестационного сахарного диабета и гипертонических расстройств. [16].

Среди типов генитальной патологии у возрастных первородящих женщин ведущее место занимают такие заболевания как миома матки (27,8%), эрозия шейки матки (17%), хронический аднексит (6,7%), бесплодие (11,1%), уреоплазмоз (5,6%). У возрастных первородящих женщин основными осложнениями беременности являются поздние гестозы (50%), анемия (27,8%), хронической фето-плацентарной недостаточности (16,7%), угроза прерывания беременности (16,7%), гестационный сахарный диабет (5,5%). С увеличением возраста первородящих женщин повышается частота преждевремен-

ных родов. Роды часто сопровождаются такими осложнениями как несвоевременное излитие околоплодных вод (27,8%), первичная слабость родовой деятельности (11,1%), разрывы шейки матки (11,1%), угрожающий разрыв промежности (5,5%), задержка частей последа (5,5%). У матерей старше 35 лет состояние новорожденных при рождении, оцененное по шкале Апгар, значительно ниже в сравнении с контрольной группой и часто требует реанимационных мероприятий. Послеродовый период первородящих женщин старше 30 лет характеризуется большим числом осложнений (субинволюция матки), что требует более длительного пребывания этих женщин в стационаре (в среднем от 8 до 12 суток) [7]. Следует отметить, что в данной работе присутствует некоторое противоречие. Автор в заключение говорит о возможности снижения осложнений при оказании квалифицированной акушерской помощи и, в то же время, пишет о большом количестве осложнений, с которыми не всегда можно справиться, опираясь только на высокий уровень квалификации врачей. Требуется и государственная поддержка.

Многими докторами проведено изучение социального, психологического и материального статуса первородящих старшего возраста. Данные авторов во многом перекликаются, несмотря на различные страны, в которых проводились исследования, и разное время написания работ.

Так, в статье В.С. Орловой и соавторов описывается материальный и эмоциональный статус матерей. Представительницы старшей возрастной категории в большинстве случаев материально независимы, имеют отдельную жилую площадь. «Рождение ребенка для себя» не связано у них с надеждами на брак. «Зрелые женщины» сознательно стремятся к материнству, а не к супружеству. Вместе с тем, за внешней рациональностью и рассудительностью скрываются чувства социальной нереализованности и обиды за не сложившуюся судьбу. Эти факторы не могут не отразиться на течении беременности и родов. К факторам риска у женщин данной категории, помимо эмоциональных переживаний, относятся и возрастные особенности организма [17].

Изменившиеся социально-экономические условия в стране, урбанизация населения и связанный с этим пересмотр жизненных приоритетов каждым индивидуумом в отдельности повлекли за собой демографические последствия: ориентированность населения на создание малодетной семьи и рождение первенца в более старшем возрасте. Увеличение возраста первородящих в индустриально развитых странах сопровождается достоверным увеличением медицинских проблем до и после наступления беременности, в чём единодушны все авторы, изучающие данный вопрос [18,19,20,21,22]. При сопоставлении социологического «портрета» первородящих матерей с их репродуктивным поведением наблюдается феномен «ножниц». Юные и молодые матери социально менее защищены, но у них меньше факторов риска, беременность, как правило, наступает спонтанно, следовательно, предполагается более здоровое потомство. Женщины старше 30 лет являются социально защищенными, однако имеют отягощенный репродуктивный анамнез,

индуцированную медикализованную беременность, что негативно отражается на потомстве, а, значит, нарушается провозглашенный принцип «здоровая мать – здоровый ребёнок».

Несмотря на большую социальную защищенность первородящих старшего возраста Р. Клименти, Н. Гисслер и другие в когортном исследовании, основанном на изучении регистров более 20 тысяч женщин в 1991 и 2008 годах, отмечают большую обращаемость пациенток старше 35 лет за дородовой помощью. Роды у женщин старшего возраста чаще были искусственными, инструментальными или с помощью кесарева сечения. В 2008 году по сравнению с 1991 годом количество госпитализаций было ниже, а инструментальные роды и индукция родов у пожилых женщин были выше. В 2008 году первородящие женщины старшего возраста чаще рожали раньше срока и чаще находились в отделении интенсивной терапии. Риск перинатальной смертности (1,66; 0,60-4,60 против 2,69; 1,07-6,79) был выше в 2008 году, чем в 1991 году, среди женщин в возрасте  $\geq 40$  лет [23].

В статье Н.Е. Райхман (Нью-Джерси) [24] от 1998 года сравнили три группы – подростки (15-19 лет), женщины раннего репродуктивного возраста (19-35 лет) и пациентки после 35 лет, с дополнительным делением по цвету кожи. Исходы родов включали младенческую смертность, низкий вес при рождении и расходы на новорожденных. Результаты указывают на сложную взаимосвязь между возрастом матери, группами сравнения, исходами родов и факторами среды. Первородящие старшего возраста, как и матери-подростки, подвергаются более высокому риску неблагоприятных исходов родов и более высоким расходам в больнице, чем женщины в возрасте 20 лет. Первородящие старшего возраста, как и подростки в возрасте до 15 лет имеют самый высокий риск рождения маловесного ребенка по сравнению с женщинами 19-35 лет. Однако затраты на новорожденных были выше в группе первородящих старшего возраста, чем в группе подростков. Худшие результаты объясняются неблагоприятными социально-экономическими условиями у подростков, чего нельзя сказать про пожилых первородящих. Риск детской смерти возрастает с увеличением возраста матери, особенно у чернокожих женщин.

В Нидерландах в 2011 году группой ученых во главе с Тромпом М. было проведено исследование с целью описания последствий с точки зрения результатов для здоровья, ухода и связанных с этим расходов на здравоохранение для трех гипотетических групп женщин, планирующих свою первую беременность в различном фиксированном возрасте. Население: 3 гипотетические группы из 100 000 женщин в возрасте 23, 29 и 36 лет, планирующих первую беременность.

Основные критерии оценки: живорождение, осложнения беременности для матери и ребенка и связанные с этим расходы на здравоохранение.

Результаты: для трех групп женщин в возрасте 23, 29 и 36 лет у 1,6%, 4,6% и 14% женщин не наступила беременность (спонтанная или после применения вспомогательных репродуктивных технологий). В группе в возрасте 36 лет было на 9% больше выкидышей, на 8%

больше случаев лечения бесплодия и на 1,4% больше случаев многоплодия, чем в группе 29 лет. Доля кесарева сечения среди женщин с низким риском была на 4,9% и 11% выше соответственно для групп в возрасте 29 и 36 по сравнению с когортой 23 лет в начале. В конечном итоге 98%, 95% и 85% женщин в каждой из трех групп родили живыми. Затраты для двух старших групп были на 415 евро и 1662 евро на одну текущую беременность выше, чем для группы в возрасте 23 лет [25].

О более частом обращении первородящих старшего возраста к вспомогательным репродуктивным технологиям говорится и в статье С.Ш. Исеновой «Особенности течения беременности и родов у женщин после программ ВРТ поступивших на родоразрешение» от 2019 года. Изучение особенностей течения беременности и родов у женщин после программ ВРТ поступивших на родоразрешение проведено в 2 группах: 1 группа (n=31) женщины с трубно-перитонеальным фактором и 2 группа (n=32) пациентки с эндокринным генезом бесплодия. В группу эндокринного бесплодия вошли женщины, имеющие нарушение функции щитовидной железы, дефицит эстрогенов и прогестерона (при недостаточности лютеиновой фазы), ожирение или недостаток жировой ткани, синдром поликистоза яичников и гипоталамический синдром. Изучение возрастного фактора показало, что во 2 группе достоверно чаще встречались первородящие старшего возраста (63,5% и 36,5 %, соответственно,  $p < 0,05$ ). В 1 группе преобладали женщины, страдающие вторичным бесплодием (80,7% и 19,3%, соответственно) в то время как во 2 группе достоверно чаще были женщины с первичным бесплодием (88,3% и 11,7, соответственно  $p < 0,05$ ) [26].

Старшая возрастная группа, в том числе, и первородящие старшего возраста, как известно, чаще, чем молодые прибегают к вспомогательным репродуктивным технологиям, по таким причинам, как генитальные и экстрагенитальные заболевания, сниженный овариальный запас и др. Женщинам с низким овариальным запасом приходится прибегать к помощи донорских яйцеклеток, что значительно повышает расходы на беременность. Это доказано в исследовании доктора Розы Рентендорф и др. от 2017 года (Германия). Показатели вспомогательных репродуктивных технологий (34 % против 3%), многоплодной беременности (16 % против 5%) и кесарева сечения (59 % против 29%) были значительно больше в группе первородящих старшего возраста. Также отмечен повышенный риск преждевременных родов (28 % против 11%), преэклампсии, гестационного диабета и преждевременного разрыва плодных оболочек у матерей пожилой возрастной группы. Таким образом, пожилой возраст матери приводит к более высокому уровню осложнений у плода и матери. Эти данные следует учитывать при планировании вспомогательной репродуктивной и акушерской помощи первородящим старшего возраста. А вспомогательные репродуктивные технологии делают беременность, роды и послеродовой период значительно более дорогими, чем при естественном процессе зачатия [27].

В исследовании, проведенном Чижовой М.А. в 2012 году представлено, что женщины позднего репродук-

тивного возраста благополучны по своему психоэмоциональному статусу и уровню невротизации, но, исходя из особенностей соматической заболеваемости, входят в группу высокого риска по возникновению осложнений течения беременности и родов. Возникшие осложнения связаны с возрастным снижением чувствительности рецепторного аппарата миометрия к половым стероидам, что нарушает у женщин позднего репродуктивного возраста физиологические процессы гестации и родового акта. Дети, рожденные женщинами позднего репродуктивного возраста, нуждаются в проведении профилактических мероприятий и тщательном наблюдении врача-педиатра, особенно в периоды наиболее активного физиологического развития. [28]

Такой же точки зрения придерживается и Л.И. Ситникова, Л.Н. Лавлинская в статье «Организация медицинской помощи беременным группам высокого риска», 2014 года. Особенности течения беременности, ее исходы для матери и новорожденного неразрывно связаны с возрастом первородящих. Поздний репродуктивный возраст (30 лет и старше) значительно менее благоприятен для беременности и родов, чем активный репродуктивный (20-29 лет). Изучение состояния здоровья возрастных первородящих показало, что уровень соматического и гинекологического здоровья достаточно низкий, были выявлены различные экстрагенитальные заболевания и очаги хронических инфекций, сочетанная соматическая патология, гинекологические заболевания. У первородящих позднего репродуктивного возраста по сравнению с молодыми женщинами увеличивается частота экстрагенитальной патологии: зачастую к 35 годам они перенесли до пяти и более соматических заболеваний и воспалительных заболеваний половых органов, приобрели до трех хронических соматических заболеваний. Наиболее распространены сердечно-сосудистые заболевания, болезни мочевыделительной системы, эндокринные нарушения. Сочетанная экстрагенитальная патология присутствовала у половины женщин. С возрастом увеличивалась частота миомы матки. Беременность и роды в этой возрастной категории часто протекали с осложнениями. Среди осложнений беременности часто встречались невынашивание беременности и гестозы, причем частота их увеличивалась с возрастом. Более половины первородящих женщин позднего репродуктивного возраста имели осложнения в родах: несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, частота их увеличивалась с возрастом. Беременным позднего репродуктивного возраста чаще, чем женщинам активного репродуктивного возраста производилось экстренное и плановое кесарево сечение. Новорожденные первородящих позднего репродуктивного возраста отличались низким уровнем здоровья. У четверти женщин позднего репродуктивного возраста чаще, рождались доношенные дети с низкой массой тела, недоношенные дети, с гипотрофией и внутриутробном инфицированием плода, чаще наблюдалась перинатальная патология и ранняя неонатальная смертность. Материальное благосостояние семей первородящих позднего репродуктивного возраста значительно лучше, чем у более молодых рожениц, большинство женщин старших возрастных

групп сознательно решили иметь ребенка. Беременные позднего репродуктивного возраста более внимательны к своему здоровью и их медицинская активность выше, чем у юных первородящих: более 2/3 своевременно (до 12 недель) обратились в женскую консультацию, их в 2,5 раза меньше поступило недообследованными в родильный дом по сравнению с юными первородящими. Оптимизация ведения беременности у первородящих групп высокого перинатального риска должна основываться на более раннем консультативном наблюдении и плановой госпитализации для целенаправленной терапии патологии беременности. Вследствие этого желательны наблюдение и родоразрешение беременных этой возрастной группы в перинатальных центрах, имеющих современную материально-техническую базу и высококвалифицированных специалистов, согласованно работающих со всеми медицинскими учреждениями региона [29].

Возрастные первородящие более требовательны к медицинскому персоналу при оказании медицинских услуг, что связано и с невротизацией пациенток и с большим количеством сопутствующей патологии. В доступной литературе немного работ, посвященных организации акушерской помощи. Н.В. Полунина с коллективом ученых в статье «Проблемы качества оказания акушерской помощи и мероприятия по ее улучшению», от 2013 года считает, что качество акушерской помощи трудно измерить. Так, большинство видов акушерской помощи нельзя отнести к разряду стандартных. Индивидуальные особенности пациенток создают проблемы при определении качества медицинских услуг. Коллективом авторов на базе клинического родильного дома № 18 Москвы проведен анализ 402 историй родов пациенток в 2001 и 2011 гг. В ретроспективный анализ было включено 200 историй родов за 2001 г. и в проспективный — 202 истории родов за 2011 г. Кроме того, для изучения удовлетворенности пациенток медицинской помощью, была разработана анкета и проведено анонимное анкетирование 212 пациенток. Анализ данных массовых социологических опросов населения убедительно продемонстрировал низкий уровень удовлетворенности населения амбулаторной (50,9%) и стационарной (57,7—70,3%) помощью. Нередко даже при добросовестном исполнении медицинскими работниками своих профессиональных обязанностей имеет место неудовлетворенность пациенток. Собственный анализ показал, что основным фактором неудовлетворенности было несоблюдение этики и деонтологии медицинского персонала, а также длительное время приема в отделение. Так, из 100 опрошенных 13—14 женщин отметили длительное время ожидания медицинской помощи в приемном отделении (более 1 ч), а 6—8 женщин — нарушение этики и деонтологии в работе среднего и младшего персонала приемного отделения родильного дома. Основной причиной неудовлетворенности пациенток медицинским персоналом отделения новорожденных детей был недостаток времени, которое медицинские работники, по их мнению, должны были уделять пациенткам после родов. Небольшая доля респонденток (5,5%) отметила, что врачи не выслушивали их и не реагировали на вопросы об их ребенке. Жалобы по поводу неуважительного или грубого отношения

со стороны врачебного персонала не выявлены. Основной причиной неудовлетворенности работой среднего медицинского персонала отделения новорожденных детей 14,4% респонденток считали нарушение этики и деонтологии [30].

Первородящим старшего возраста присущ высокий уровень стресса по поводу беременности, что доказано в диссертации Мухаметзяновой Э.Х. «Оптимизация акушерской помощи женщинам, рожающим впервые». Период гестации у женщин, рожающих впервые, сопровождается высоким числом осложнений: угроза прерывания беременности (33,0±3,8%), гестоз (14,2±2,8%), фетоплацентарная недостаточность (15,5±2,9%), что достоверно выше среднепопуляционных данных ( $p < 0,01$ ). У плодов первородящих женщин чаще констатируется хроническая гипоксия (10,9±2,5%), у новорожденных – высокая заболеваемость (44,5±3,9%) ( $p < 0,05$ ). Состояние системы психической адаптации беременных, определенной по результатам клиничко-лабораторных показателей, указывает на снижение адаптационно-приспособительных возможностей организма. Высокий уровень личностной тревожности и показатели циркулирующего пула клеток белой крови (нейтрофилез, лимфопения, эозинопения), отражающие воздействие стрессовых ситуаций, находятся в прямой корреляционной зависимости ( $r = +0,36$ ,  $p < 0,05$ ) и подтверждают выраженное напряжение адаптационных возможностей организма. Применение разработанной усовершенствованной системы наблюдения позволяет повысить адаптационные возможности беременных, рожающих впервые, о чем свидетельствуют: отсутствие нарастания концентрации кортизола во II триместре беременности ( $p < 0,05$ ), лимфопении, нейтрофилеза, эозинопении в течение беременности; данные тест-опроса, указывающие на увеличение количества беременных с оптимальным психотипом ( $p < 0,001$ ), отсутствием тревожного и депрессивного психотипов, снижение количества женщин с высоким уровнем личностной тревожности ( $p < 0,01$ ), улучшение показателей самочувствия ( $p < 0,05$ ), настроения, активности. Использование системы профилактических мероприятий у беременных, рожающих впервые, включающей физиопсихопрофилактическую подготовку с применением эфирных масел и реабилитацию в санаторных условиях, позволяет в 2,9 раза снизить количество осложнений беременности ( $p < 0,001$ ), сократить общую продолжительность родов ( $p < 0,001$ ), в 1,8 раза снизить травматизм родовых путей ( $p < 0,05$ ), улучшить состояние плода (по результатам УЗИ, доплерографии и КТГ) и снизить заболеваемость новорожденных в 2,7 раза [31].

Т.К. Аюбова, как и Э.Х. Мухаметзянова, отмечает высокий уровень стресса у первородящих старшего возраста. В III триместре беременности выявлена активация этих систем с преобладанием гормонального звена и одновременно повышение функции коры надпочечников. Автор предлагает бороться со стрессом в санаторных условиях. Наблюдение в санатории и прохождение медико-социальной и психологической реабилитации привело к снижению осложнений в III триместре беременности (гестозы, анемия, преждевременные роды и др.) до 36,4%, пролонгированию беременности до 95,35% у женщин

в возрасте старше 35 лет и снижению хирургического родоразрешения в 1,4 раза [32].

Одна из современных работ от 2020 года О.Ф. Серовой, Л.В. Седой, Н.В. Шутиковой «Исходы беременности у женщин в старшем репродуктивном возрасте» доказывает, что среди первородящих старшего репродуктивного возраста у 75% пациенток беременность наступила после процедуры ЭКО + перенос эмбриона. Частота экстрагенитальных заболеваний во второй группе была существенно выше, чем в первой. Большинство клинических исследований установили, что экстрагенитальные заболевания матери могут приводить к нарушению функции плацентарного комплекса и тем самым вызывать развитие плацентарной недостаточности. Частым осложнением беременности у пациенток старшего репродуктивного возраста также была угроза преждевременных родов (14,6% против 4,3% в первой группе,  $p < 0,05$ ). У беременных старше 30 лет повышается относительный риск гестационного СД. Возраст старше 35 лет явился фактором риска развития преэклампсии. Преждевременные роды происходили в 1,4 раза чаще, чем у беременных 20-34 г. Родоразрешение путем кесарева сечения в группе первородящих старшего возраста было в 1,5 раза больше количества операций у женщин до 35 лет. Как правило, показанием к оперативным родам являлись аномалии родовой деятельности. Нарушение регуляции родового акта пациенток позднего репродуктивного возраста вызвано снижением чувствительности рецепторов миометрия к половым стероидным гормонам. Дети с оценкой по шкале Апгар на пятой минуте жизни 4–6 баллов у женщин старшего репродуктивного возраста рождались в 1,7 раза чаще, чем у более молодых женщин. Течение послеродового периода у женщин 35 лет и старше характеризовалось в 10 раз большей частотой гипотонических кровотечений: 0,8% ( $n = 3$ ) против 0,08% ( $n = 2$ ) ( $p < 0,05$ ). Распространенность других осложнений в группах статистически значимо не различалась. Рост перинатальной смертности прямо коррелирует со степенью перинатального риска, которая, в свою очередь, увеличивается пропорционально возрасту [33].

Таким образом, во всем мире, так или иначе, есть проблема увеличения возраста рожениц, и авторы сходятся в выводах, что у пожилых первородящих увеличивается количество, как акушерских, так и экстрагенитальных осложнений, что связано с отягощенным анамнезом и наличием других заболеваний. Увеличивается частота оперативного родоразрешения, невынашивания и, в некоторых случаях, неблагоприятного исхода родов. Авторы сходятся во мнении, что введение современных перинатальных технологий очень эффективно и позволяет улучшить исходы для плода и женщин, однако, современная медицина по-прежнему нуждается в улучшении и оптимизации акушерской помощи первородящим старшего возраста.

Как представлено в обзоре литературы, исследователями не достигнуто согласие в тех или иных вопросах, касающихся беременности, родов, а также организации медицинской помощи первородящим старшего возраста. Мнения иногда совершенно противоположны и



несходство позиций может быть представлено даже в одной работе. В нашей стране также нет четкой позиции по организации медицинской помощи первородящим старшего возраста, не разработаны анкеты по изучению социального и психологического статуса матерей. Часто социальный и психологический статус совершенно не учитывается при оказании акушерской помощи,

хотя такие женщины более требовательны и нуждаются в индивидуальном подходе, начиная с предгравидарной подготовки, ведения беременности, решения вопроса о методе родоразрешения и заканчивая послеродовым периодом. Следовательно, вопросы, поставленные в начале работы, актуальны и требуют тщательного изучения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Медков В.М. Демография. 2-е изд., 2008 (серия «Высшее образование») (ГРИФ); Инфра-М; М. – 683 с
2. Callaway LK, Lust K, McIntyre HD *ObstetGynaecol.* 2005; 45; 6-12 P.
3. Biesiada L, Jaworska-Pietraszek J, Krajewski PZ *iwsp. KlinPerinatolGinekol* 2006; 42: 48-52,
4. Cleary, R., Beard, R., Coles, J. et al. 2004, *Qual. Health Care*, 3, 3–10 P
5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8178598/>, 1994г
6. <http://medical-diss.com/medicina/beremennost-i-rody-u-zhenschin-razlichnyh-vozzrastnyh-grupp#ixzz6jLTaxlvv>
7. Мирсаидова М.У. Особенности гестационного процесса, родов, перинатальных исходов, послеродового периода и лактации у женщин позднего репродуктивного возраста: автореф. дисс. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. «Акушерство и гинекология» / М. У. Мирсаидова. – Душанбе, 2004. – 19 с
8. Callaway LK, Lust K, McIntyre HD. *ObstetGynaecol* 2005; 45: 12-6,
9. Janeczko J, Mora-Janiszewska O, Ficek L. *Ginekol Pol* 2006; 77: 26-32
10. Ustun Y, Engin-Ustun Y, Meydanil M, Atmaca R, Kafkasli A. *J Turkish German GynecolAssoc* 2006;6:46-48
11. Witek A, Wojdys-Szyndlar M. *PrzeglMenopauz* 2006; 5: 306-10
12. Кравченко М.А., Смирнова Т.И. *Журнал ФГБОУ, СГМУ*, 2016г., с.34-38
13. Маркевич В. В, *Health of woman.* 2016.1(107):91–93.
14. Рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению кардиоваскулярных заболеваний во время беременности, 2011 г. 214с.
15. Ecker JL, Chen KT, Cohen AP, Riley LE, Lieberman ES. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Oct;185(4):883-7.
16. Shan D, Qiu PY, Wu YX, et al. *Sci Rep.* 2018;8(1):12239. Published 2018 Aug 16.
17. Орлова В.С., Калашникова И.В., Булгакова Е.В., Шеховская С.Ю., Воронова Ю.В. *журнал БГНИУ*, 2008, с.42-48
18. Yuan W., Steffensen F.H., Nielsen G.L. et al. *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2000. – Vol. 68, № 2. – P. 113-118,
19. Zhang L.J., Zhou W.W. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics* – 2006. – Vol. 22. – № 10. – P.732-734.,
20. Zialeli S.M. *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2002. – Vol. 54, № 1. – P. 6-10.,
21. Zilian W., Wenjie H., Ningning W. et al. *Journal of Sun Yat-Sen University (Medical Sciences).* – 2007. – Vol. 28. – № 5. – P. 578-581.,
22. Zhu L.R., Lu Y., Li H. *Maternal and Child Health Care of China.* – 2008. – Vol. 23, № 3. – P. 306-308
23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23944685>
24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9429872>
25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20709858>
26. Исенова С.Ш. *Вестник КазНМУ*, 2019. 14-18с
27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28392580>
28. Чинова М.А., Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин позднего репродуктивного возраста. Автореф. Дисс..., М. 2014г. 24с
29. Ситникова Л.Н., Лавлинская Л.И., *Электронный журнал «Вестник новых медицинских технологий*, 2008
30. Полунина Н.В., Доброхотова Ю.Э., Данелян С.Ж., Джобава Э.М., Гогичаев Т.К. *Журнал «Организация здравоохранения и общественное здоровье»* №2, 2013С.3-6.
31. Мухаметзянова Э.Х. Оптимизация акушерской помощи женщинам, рожаящим впервые, автореф.дисс... 2009 г, 20с.
32. Аюбова Т.К. *Электронный журнал «Социальные аспекты здоровья населения»*, 2010
33. Серова О.Ф., Седая Л.В., Шутикова Н.В. «Исходы беременности у женщин в старшем репродуктивном возрасте» автореф. Дисс... 2020, 24с.
34. Локшин В.Н., Исенова С.Ш., Рыбина А.Н., Малик А., Акимжан Ф. Современные возможности повышения эффективности программ ВРТ у женщин старшего репродуктивного возраста. *Репродуктивная медицина.* - № 3(32), - 2017, С.67-74.

## REFERENCES

1. Medkov V.M. Demografiya. 2-e izd., 2008 (seriya «Vyisshieobrazovanie») (GRIF); Infra-M; M. – 683 s
2. Callaway LK, Lust K, McIntyre HD *ObstetGynaecol.* 2005; 45; 6-12 R.
3. Biesiada L, Jaworska-Pietraszek J, Krajewski PZ *iwsp. KlinPerinatolGinekol* 2006; 42: 48-52,
4. Cleary, R., Beard, R., Coles, J. et al. 2004, *Qual. Health Care*, 3, 3–10 R
5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8178598/>, 1994g
6. <http://medical-diss.com/medicina/beremennost-i-rody-u-zhenschin-razlichnyh-vozrastnyh-grupp#ixzz6jLTaxlvv>
7. Mirsaidova M.U. Osobnostigestatsionnogoprotsessa, rodov, perinatalnyihishodov, poslerodovogoperiodailaktatsii u zhenschinpozdnegoreproduktivnogovozrasta: avtoref. diss. nasoiskanienauch. stepenikand. med. nauk: spets. «Akusherstvoiginekologiya» / M. U. Mirsaidova. – Dushanbe, 2004. – 19 s
8. Callaway LK, Lust K, McIntyre HD. *ObstetGynaecol* 2005; 45: 12-6,
9. Janeczko J, Mora-Janiszewska O, Ficek L. *Ginekol Pol* 2006; 77: 26-32
10. Ustun Y, Engin–Ustun Y, Meydanil M, Atmaca R, Kafkasli A. *J Turkish German GynecolAssoc* 2006;6:46-48
11. Witek A, Bojdzys-Szyndlar M. *PrzeglMenopauz* 2006; 5: 306-10
12. Kravchenko M.A., Smirnova T.I. *Zhurnal FGBOU, SGMU*, 2016g., s.34-38
13. Markevich V. V, *Health of woman.* 2016.1(107):91–93.
14. RekomendatsiiEvropeyskogoobschestvakardiologovpovedeniyukardiovaskulyarnyihzabolevaniyovremyaberemennosti, 2011 g. 214s.
15. Ecker JL, Chen KT, Cohen AP, Riley LE, Lieberman ES. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Oct;185(4):883-7.
16. Shan D, Qiu PY, Wu YX, et al. *Sci Rep.* 2018;8(1):12239. Published 2018 Aug 16.
17. Orlova V.S., Kalashnikova I.V., Bulgakova E.V., ShehovskayaS.Yu., VoronovaYu.V.*zhurnal BGNIU*, 2008, s.42-48
18. Yuan W., Steffensen F.H., Nielsen G.L. et al. *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2000. – Vol. 68, # 2. – P. 113-118,
19. Zhang L.J., Zhou W.W. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics* – 2006. – Vol. 22. – # 10. – P.732-734.,
20. Zialeli S.M. *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2002. – Vol. 54, # 1. – P. 6-10.,
21. ZilianW., Wenjie H., Ningning W. et al. *Journal of Sun Yat-Sen University (Medical Sciences).* – 2007. – Vol. 28. – # 5. – P. 578-581.,
22. Zhu L.R., Lu Y., Li H. *Maternal and Child Health Care of China.* – 2008. – Vol. 23, # 3. – P. 306-308
23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23944685>
24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9429872>
25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20709858>
26. Isenova S.Sh. *VestnikKazNMU*, 2019. 14-18S
27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28392580>
28. Chizhova M.A., *Beremennost, rodyiperinatalnyeishodyi u zhenschinpozdnegoreproduktivnogovozrasta.* Avtoref. Diss..., M. 2014g. 24s
29. Sitnikova L.N., Lavlinskaya L.I., *Elektronnyyzhurnal «Vestnik novyih meditsinskih tehnologiy*, 2008
30. Polunina N.V., Dobrohotova Yu.E., DanelyanS.Zh., Dzhobava E.M., Gogichaev T.K. *Zhurnal «Organizatsiyazdravooхран eniyaiobschestvennoezdorove» #2*, 2013S.3-6.
31. Muhametzyanova E.H. «Optimizatsiyaakusherskoypomoschizhenschinam, rozhayuschimvpervyie», avtoref.diss... 2009g, 20s.
32. Ayubova T.K. *Elektronnyyzhurnal «Sotsialnyieaspektyizdorovyanaseleniya»*, 2010
33. Serova O.F., Sedaya L.V.,Shutikova N.V. «Ishodyiberemennosti u zhenschin v starshem reproduktivnom vozraste» avtoref. Diss... 2020, 24 s.
34. Lokshin V.N., Isenova S.Sh., Rybina A.N., Malik A., Akimzhan F. Modern possibilities of increasing the effectiveness of ART programs in women of older reproductive age. *Reproductive medicine.* - No. 3 (32), - 2017, pp. 67-74.

## РЕЗЮМЕ

**НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПЕРВОРОДЯЩИМ ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА****П.С. Садыкова, Г.К. Каусова, А.Т. Медеуова, С.В. Першина, Ш.К. Сармулдаева**ГКП на ПХВ «Родильный дом №1»,  
Казахстанский Медицинский Университет «ВШОЗ»  
Казахстан, Алматы

Проблемы материнства и детства занимают ведущую позицию во всех странах мира. Казахстан так же столкнулся с проблемой снижения рождаемости и увеличением возраста первобеременных. В соответствии с рекомендацией Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), женщина, будучи беременной впервые в возрасте 35 лет и более, считается «возрастной первородящей». Часто социальный и психологический статус совершенно не учитывается при оказании акушерской помощи, хотя такие женщины более требовательны и нуждаются в индивидуальном подходе к каждой, начиная с предгравидарной подготовки, ведением беременности, решением вопроса о методе родоразрешения и заканчивая послеродовым периодом. Следовательно, вопросы поставленные в начале работы, актуальны и требуют тщательного изучения.

**Ключевые слова:** акушерство, организация, помощь, первородящие старшего возраста, осложнения беременности, роды, оперативное родоразрешение.

## ТҮЙІНДЕМЕ

**КЕШ РЕПРОДУКТИВТІ ЖАСТАҒЫ БІРІНШІ БОСАНУШЫЛАРҒА АКУШЕРЛІК-ГИНЕКОЛОГИЯЛЫҚ КӨМЕКТІ ҰЙЫМДАСТЫРУДЫҢ КЕЙБІР МӘСЕЛЕЛЕРІ****П.С. Садыкова, Г.К. Каусова, А.Т. Медеуова, С.В. Першина, Ш.К. Сармулдаева**«№1 Перзентхана» МҚК  
Қазақстан медициналық университеті ҚДСМ  
Қазақстан, Алматы

Ана мен бала проблемалары әлемнің барлық елдерінде жетекші орын алады. Сондай-ақ, Қазақстан бала туудың төмендеуі және бірінші жүкті болу жасын ұлғайту проблемасына тап болды. Халықаралық гинекология және акушерлік федерациясының (FIGO) ұсынымына сәйкес, 35 жастан асқан кезде алғаш рет жүкті болған әйел «ересекжастағы» болып саналады. Акушерлік көмек көрсету кезінде көбінесе әлеуметтік-психологиялық мәртебе толығымен есепке алынбайды, дегенмен мұндай әйелдер аса талапшыл және жүктілікке дайындықтан бастап, жүктілікті басқарудан бастап, босану әдісін шешіп, босанғаннан кейінгі кезеңмен аяқталатын әрқайсысына жеке көзқарас қажет. Сондықтан жұмыстың басында қойылған сұрақтар өзекті және мұқият зерттеуді қажет етеді.

**Түйін сөздер:** акушерлік, ұйымдастыру, көмек, үлкен жастағы босанушылар, жүктілік тіңасқынуы, босану, жеделбосану.



DOI 10.37800/RM2021-1-3  
УДК 618.39-021.3:618.3-008.6  
МРНТИ 76.29.48

## НАРУШЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА И ВЫРАЖЕННОСТИ ИММУНОКОМПЛЕКСНЫХ РЕАКЦИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С НЕВЫНАШИВАНИЕМ НА ФОНЕ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

И.В. Лоскутова<sup>1</sup>, Р.Г. Бичевская<sup>2</sup>

1. ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»  
Украина, Рубежное
2. Коммунальное учреждение «Родильный дом №7»  
Украина, Одесса

### АННОТАЦИЯ

Изучены функциональная активность моноцитов и концентрация циркулирующих иммунных комплексов в крови беременных с хронической патологией печени и репродуктивными потерями на раннем сроке в анамнезе. У беременных в первом триместре гестации при неблагоприятном преморбидном фоне выявлено снижение показателей фагоцитарной активности моноцитов, что свидетельствует о снижении функциональной способности макрофагов будущей матери. Наряду с недостаточностью неспецифической резистентности организма у обследованных пациенток отмечалось повышение циркулирующих иммунных комплексов за счет патогенных среднемолекулярных фракций. Наиболее низкие показатели фагоцитарной активности моноцитов и существенное повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов выявлены у пациенток с обострением неалкогольного стеатогепатита, что могло спровоцировать преждевременное прерывание беременности в первом триместре.

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, фагоцитарная активность моноцитов, циркулирующие иммунные комплексы, болезни гепатобилиарной системы

В последнее время все большее внимание уделяют изучению иммунологических аспектов невынашивания беременности (НБ). В основе привычного НБ лежат иммунные реакции клеточного звена в сочетании с изменениями функциональной активности иммунокомпетентных клеток с последующими качественными и количественными нарушениями медиаторов иммунной системы. Одной из причин ранних потерь беременности является недостаточность неспецифической реактивности, а наиболее активными клетками, регулирующими направленность иммунного ответа в организме будущей матери, являются макрофаги. В условиях пониженной общей иммунореактивности беременной макрофаги участвуют в клеточном иммунном ответе и реализуют иммунные реакции [1]. Изменения количественного содержания или функционирования макрофагов может нарушать функции инвазивного цитотрофобласта и плацентарное развитие, что приводит к различным осложнениям беременности, вплоть до ее преждевременного прерывания [2; 3].

При физиологически протекающей беременности в составе иммунных комплексов антитела преобладают над антигенами, поэтому количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) относительно невелико, что обуславливает менее сильный иммунный ответ. При НБ отмечается резкое увеличение титров антител к антигенам эмбриона, плаценты и снижение активности комплемента [3; 6]. Выведение ЦИК из организма происходит с помощью различных клеточных, биохимиче-

ских и ферментативных процессов, в том числе системы мононуклеарных и тканевых фагоцитов. При эффективной работе фагоцитов даже высокое содержание ЦИК не вызывает существенного отложения иммунных комплексов, а при недостаточной активности или парализованном фагоцитозе может развиваться иммунокомплексная реакция, которая вызывает острый эндотелиоз [5; 6].

В настоящее время заболевания гепатобилиарной системы (ГБС), в том числе у женщин фертильного возраста, крайне распространены [4; 11; 12]. Во время беременности функциональные резервы печени мобилизуются для обезвреживания продуктов жизнедеятельности плода и обеспечения его пластическим материалом. Структурные и функциональные изменения печени, которые имелись до беременности, но клинически не проявлялись, во время беременности могут манифестироваться в патологический процесс со стороны самой печени или привести к развитию акушерских осложнений – в первую очередь, гестозов, НБ, плацентарной недостаточности [4; 13]. Ряд авторов [11; 12; 14] отмечает взаимосвязь между нарушением функции печени в I-м триместре беременности и высокой частотой НБ. Хронический процесс в печени свидетельствует о несостоятельности системы неспецифической защиты [4; 15].

Целью проведенного исследования было определить функциональную активность моноцитов и уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови беременных с хронической патологией печени и репродуктивными потерями в анамнезе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы 57 беременных женщин фертильного возраста (средний возраст  $28,5 \pm 2,7$  лет) с гестационным сроком 8-11 недель. У всех обследованных в анамнезе имели место ранние самопроизвольные выкидыши.

У наблюдаемых женщин диагностирована хроническая патология ГБС: неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – у 28 женщин (49,1%), стеатоз печени – у 29 женщин (50,9%); при этом у большинства (41 пациентка – 71,9%) выявлен хронический некалькулезный холецистит с дискинезией желчевыводящих путей. Среди обследованных у 19 пациенток (67,9%) хронические заболевания ГБС находились в стадии клинической и лабораторной ремиссии, у остальных – в стадии умеренного обострения или нестойкой ремиссии. Диагноз хронической патологии ГБС был верифицирован с помощью инструментальных (ультразвуковое исследование органов брюшной полости) и клинико-лабораторных методов исследования [10].

Из исследования были исключены женщины с антифосфолипидным синдромом, воспалительными процессами в матке и придатках в фазе обострения, дисгормональными нарушениями, инфицированные TORCH-комплексом, вирусами гепатитов В и С, вирусом иммунодефицита человека, а также пациентки с алкогольной интоксикацией и токсическим поражением печени.

Группу контроля составили 23 женщины с физиологической беременностью с аналогичным сроком гестации, без хронической патологии ГБС. У всех женщин беременность была повторной, предыдущие беременности заканчивались в срок родами здоровых младенцев.

Исследование фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) осуществляли чашечковым методом, с подсчетом показателей: фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ), индекс аттракции (ИА) и индекс переваривания (ИП) [7]. Концентрацию ЦИК в сыворотке крови определяли методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000 Да [9]. Молекулярный состав ЦИК с выделением фракций крупно-, средне- и мелкомолекулярных иммунных комплексов определяли путем дифференцированной преципитации в 2,0%, 3,5% и 6% растворах ПЭГ [8].

Полученные цифровые данные были обработаны с помощью математического анализа с применением стандартных пакетов прикладных программ (Statistica), рассчитанных на обработку медицинской информации. В анализе результатов использовано нормальное распределение случайной величины с критерием Стьюдента для определения возможных пределов погрешности (в виде  $M \pm m$ , где  $M$  - среднее значение показателя,  $m$  - стандартная ошибка среднего значения).

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во время беременности особое значение приобретает система врожденного иммунитета, одними из основных звеньев которой является фагоциты (моноциты и нейтрофилы). У обследованных женщин с физиологическим течением беременности в I-м триместре гестации (группа контроля) уровень моноцитов составлял в среднем  $(6,8 \pm 0,5)\%$ , а абсолютное количество –  $(0,49 \pm 0,05)$  г/л. Таким образом имела место тенденция к увеличению показателей, однако их уровни достоверно не отличались от показателей у небеременных женщин ( $P < 0,05-0,001$ ).

У женщин с НБ в анамнезе и хроническими заболеваниями ГБС содержание моноцитов в периферической крови в I-м триместре гестации составляло  $(2,7 \pm 0,1)\%$ , абсолютное количество –  $(0,31 \pm 0,02)$  г/л, что было меньше аналогичных показателей у женщин с физиологической беременностью в среднем в 2,52 раза ( $P < 0,001$ ) и 1,58 раза ( $P < 0,001$ ) соответственно. При физиологической гестации количество моноцитов в периферической крови увеличивается, поскольку главными клетками иммунной системы будущей матери становятся не лимфоциты, а моноциты, что свидетельствует об адаптации иммунной системы организма к новому состоянию [1; 6].

У женщин с физиологически протекающей беременностью показатели ФАМ имели тенденцию к повышению, но достоверно не отличались от показателей у небеременных (табл. 1). В I-м триместре гестации у женщин с отягощенным преморбидным фоном наблюдалось снижение показателей ФИ и ФЧ по сравнению с аналогичными показателями при физиологической беременности в 1,24 раза ( $P < 0,001$ ) и 1,14 раза ( $P < 0,05$ ) соответственно. Значение ИА у пациенток с НБ снижалось в среднем в 1,19 раза относительно показателя физиологической беременности ( $P < 0,05$ ). В периоде гестации выраженные изменения отмечались в отношении ИП, причем у пациенток с отягощенным преморбидным фоном этот показатель уменьшался в 1,18 раза от значения при физиологической беременности ( $P < 0,001$ ), тогда как у здоровых беременных – сохранялся в пределах нормы ( $P = 1,0$ ) (табл.1). В то же время наиболее выраженные изменения параметров ФАМ выявлены у женщин с наличием обострения НАСГ (синдром правого подреберья, диспептический и астенический синдромы): ФИ был в 1,34 раза ниже показателя при физиологическом течении беременности ( $P < 0,001$ ), ФЧ – в 1,25 раза ( $P < 0,01$ ), ИА – в 1,36 раза ( $P < 0,01$ ), ИП – в 1,35 раза ( $P < 0,001$ ); они составляли  $(21,9 \pm 0,8)\%$ ,  $3,2 \pm 0,15$ ,  $(11,2 \pm 0,6)\%$  и  $(19,8 \pm 0,8)\%$  соответственно. В наших исследованиях установлено, что в группе пациенток с НБ в анамнезе (5 человек - 8,8%), у которых обнаружены максимально низкие значения индексов неспецифической резистентности, особенно ФЧ и ИП, в течение следующих 1-2 недель были диагностированы ранние выкидыши. Необходимо отметить, что у всех женщин с ранним выкидышем отмечалось обострение НАСГ. Таким образом, ФАМ у женщин с физиологической беременностью имела лишь тенденцию к возрастанию, тогда как у женщин с НБ в анамнезе и хроническими заболеваниями ГБС в I-м триместре гестации показатели, характеризующие состояние функциональной способности фагоцитов, существенно снижались, что свидетельствует о несостоятельности неспецифической резистентности у пациенток с патологией печени.

В результате исследования у женщин с физиологической беременностью в I-м триместре гестации содержание ЦИК в сыворотке крови увеличивалось до  $(2,10 \pm 0,09)$

г/л, что было выше нормы в 1,12 раза ( $P=0,09$ ) и связано с формированием иммунологической толерантности, в результате чего появляются аутоантитела. У пациенток с отягощенным преморбидном фоном в период беременности уровень ЦИК в сыворотке крови возрастал в среднем в 1,46 раза от значения при физиологической беременности ( $P<0,0001$ ) (табл. 2). Необходимо отметить, что у большинства обследованных (35 женщин - 61,4%) с репродуктивными потерями в анамнезе кратность увеличения ЦИК была существенной (1,92-2,02 раза;  $P<0,001$ ). Наиболее высокое содержание ЦИК в крови выявлялось у женщин с наличием клинико-лабораторных признаков обострения НАСГ.

Размер ЦИК является главным фактором, имеющим значение для проявлений их патогенных свойств. При этом мелкомолекулярные иммунные комплексы хуже всех активируют комплемент, поэтому могут длительно циркулировать в кровотоке и, как следствие, возможно повышение вероятности отложения их в различных тканях [2; 5]. Изучение молекулярного состава ЦИК показало незначительное снижение крупномолекулярных ЦИК в процентном исчислении (в 1,09 раза;  $P=0,12$ ) и сохранение их количества (в абсолютном исчислении) у женщин с физиологической беременностью. При физиологической беременности уровень средне- и мелкомолекулярных фракций ЦИК в относительном исчислении сохранялся в пределах нормы, хотя прослеживалась четкая тенденция к повышению количества данных показателей. Так, содержание иммунных комплексов среднего размера превышало норму в 1,19 раз ( $P<0,05$ ), мелкого размера – в 1,23 раза ( $P<0,05$ ). Таким образом, увеличение концентрации ЦИК у женщин с физиологической беременностью происходит пропорционально увеличению всех фракций иммунных комплексов (табл. 2).

Существенное увеличение содержания ЦИК в крови отмечалось у беременных женщин с НБ в анамнезе и хронической патологией ГБС. При этом, уровень общих ЦИК повышался почти в полтора раза ( $P<0,001$ ) от показателя при физиологической беременности. У этих пациенток наблюдался дисбаланс фракционного состава иммунных комплексов в сыворотке крови (относительное содержание), преимущественно за счет повышения среднемолекулярной фракции ЦИК (в 1,29 раза;  $P<0,001$ ), тогда как мелкомолекулярные не превышали верхнюю границу ( $P=0,50$ ) от показателей при физиологической беременности. Анализ крупномолекулярных иммунных комплексов показал, что у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе отмечалось изменение содержания только в относительных величинах (снижение в 1,36 раза;  $P<0,001$ ), тогда как их количество сохранялось на верхней границе нормы ( $P=0,45$ ) (табл. 2).

Наиболее существенно увеличивалась концентрация ЦИК в сыворотке крови (до  $(3,23\pm 0,11)$  г/л) у беременных с обострением НАСГ, что превышало показатель при физиологической беременности в среднем в 1,54 раза ( $P<0,001$ ), что может указывать на склонность у этих пациенток к развитию иммунопатологических реакций.

Абсолютное количество ЦИК увеличивалось во всех фракциях, особенно патогенных средне- и мелкомолекулярных. Концентрация среднемолекулярных иммунных комплексов в крови составляла  $(1,41\pm 0,07)$  г/л, а ЦИК мелкого размера – в среднем  $(0,83\pm 0,05)$  г/л, что превышало содержание при физиологической беременности в два раза ( $P<0,001$ ) и в 1,57 раза ( $P<0,001$ ) соответственно. Уровень крупномолекулярных ЦИК в крови больных с обострением НАСГ недостоверно (в 1,12 раза;  $P=0,08$ ) превышал их количество у здоровых беременных. Иммунные комплексы в норме поглощаются фагоцитами и разрушаются ими, а метаболизм ЦИК происходит в печени с последующей элиминацией из организма. Вследствие избыточного накопления ЦИК, активации комплемента и лизосомальных ферментов в различных тканях происходят воспалительные процессы и общая интоксикация организма.

## ВЫВОДЫ

1. В первом триместре периода гестации происходит повышение количества моноцитов в крови женщины, однако у женщин с репродуктивными потерями в раннем сроке (невынашивание беременности) на фоне хронических заболеваний гепатобилиарной системы (стеатоз и неалкогольный стеатогепатит) отмечалось снижение относительного содержания клеток моноцитарного ряда.

2. Активации функциональной способности макрофагов (по показаниям фагоцитарной активности моноцитов) принадлежит важная роль в регуляции иммунного ответа будущей матери в период гестации, тогда как снижение их возможностей (особенно фагоцитарного числа и индекса переваривания) может способствовать преждевременному прерыванию беременности на раннем сроке.

3. При физиологической беременности выявлено недостоверное увеличение концентрации циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови с сохранением их фракционного состава (относительное исчисление) и пропорциональным увеличением их количества (абсолютное содержание). У женщин с невынашиванием беременности в анамнезе и наличием хронических заболеваний гепатобилиарной системы в первом триместре гестации отмечалось существенное повышение циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови за счет наиболее патогенных среднемолекулярных фракций.

4. Наличие обострения хронической патологии печени (неалкогольного стеатогепатита) существенно влияет на показатели иммунологического гомеостаза во время беременности – резкое повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов с дисбалансом их молекулярного состава на фоне недостаточности неспецифической резистентности организма (снижение показателей фагоцитарной активности моноцитов).

Таблица 1.— Показатели моноцитов та ФАМ у женщин в первом триместре беременности ( $M \pm m$ )

показатели	норма	Обследованные женщины (n= 80)		P
		физиологическая беременность (n = 23)	невынашивание беременности (n = 57)	
Моноциты, % абс.	4,0±0,6 0,29±0,04	6,8±0,5* 0,49±0,05***	2,7±0,1** 0,31±0,02	<0,001 <0,001
ФИ, %	28,6±0,8	29,4±1,3	23,7±1,1***	<0,001
ФЧ	4,0±0,15	4,0±0,2	3,5±0,18*	<0,05
ИА, %	14,0±0,6	15,1±0,7	12,7±1,0	<0,05
ИП, %	26,5±0,8	26,8±0,9	22,7±1,0***	<0,001

**примечание:** достоверность разницы показателей рассчитывалась между нормой и беременными при <0,05 - \*, <0,01 - \*\* и \*\*\* - <0,001; P – достоверность между группами обследованных

Таблица 2. — Концентрация циркулирующих иммунных комплексов и их фракционного состава в сыворотке крови у женщин в первом триместре гестации ( $M \pm m$ )

Иммунологические показатели	норма	Обследованные женщины (n= 80)		P
		Физиологическая беременность (n = 23)	Невынашивание беременности (n = 57)	
ЦИК общ. г/л	1,88±0,09	2,10±0,09	3,06±0,12	< 0,001
крупно-молекулярные % г/л	45,5±1,9 0,86±0,05	41,6±1,6 0,87±0,07	30,6±1,4 0,94±0,06	< 0,001 = 0,45
средне-молекулярные, % г/л	31,5±1,5 0,59±0,02	33,4±1,2 0,70±0,05*	43,1±1,4 1,32±0,09	< 0,001 < 0,001
мелко-молекулярные, % г/л	23,0±1,3 0,43±0,02	25,0±1,4 0,53±0,05*	26,3±1,3 0,80±0,07	= 0,50 < 0,001

**примечание:** достоверность разницы показателей рассчитывалась между нормой и беременными при <0,05 - \*; P – достоверность между группами обследованных

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Batrak N. V., Malyishkina A. I., Sotnikova N. Yu., Kroshkina N. V. Faktoryi riska i immunologicheskie mehanizmyi ugrozyi preryivaniya beremennosti rannih srokov i privyichnogo nevyinashivaniya: monografiya. Ivanovo, 2020. 120 s.
2. Bobrov S. A., Belyaeva M. A. International Scientific and Practical Conference World science. 2015. T. 2. № 3 (3). S. 18-21.
3. Veropotvelyan N. P., Veropotvelyan P. N. Reproduktivnoe zdorove. Vostochnaya Evropa. 2015. № 4 (40). S. 84-92.
4. Golyanovskiy O. V., Zhuravlova L. A., Savonlk A. O. Perinatologiya ta ftiziatryia. 2016. №3(67). S.23-27.
5. Dzhumanyazov S. S., Yusupova M. A. Avitsenna. 2019. № 28. S. 10-13.
6. Dobrohotova Yu. E., Gankovskaya L. V., Bahareva I. V., Svitich O. A., Malushenko S. V. i dr. Akusherstvo i ginekologiya. 2016. № 7. S. 5-10.
7. Frolov V. M., Peresadin N. A., Gavrilova L. A. Laboratornoe delo. 1990. № 9. S. 27-29.
8. Frolov V. M., Peresadin N. A., Boychenko P. K. Vrachebnoe delo. 1990. № 6. S. 116 -118.
9. Frolov V. M., Peresadin N. A., Ryichnev V. E. Laboratornoe delo. 1986. № 3. S. 159-161.
10. Hobzey M.K., Harchenko N.V. ta insh. Unifikovaniy klinichniy protokol pervinnoyi, vtorinnoyi (spetsializovanoyi) medichnoyi dopomogi: nealkogolniiy steatogepatit. Zatverdzheno nakazom MOZ Ukrayini 06 listopada 2014 roku # 826. Kiyiv, 2014. 37 s.
11. García-Romero C. S., Guzman C., Cervantes A., Cerbón M. Ann Hepatol. 2019. №18(4). P.553-562.
12. Geenes V, Williamson C. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015. №29(5). P.612-624.
13. Ma K, Berger D, Reau N. Clin Liver Dis. 2019. №23(2). P.345-361.
14. Mikolasevic I., Filipec-Kanizaj T., Jakopcic I. et al. Med Sci Monit. 2018. №24. P.4080-4090.
15. Westbrook R. H., Dusheiko G., Williamson C. J Hepatol. 2016. №64(4). P.933-945.

## ТҮЙІНДЕМЕ

**ТУА БІТКЕН ИММУНИТЕТТІҢ БҰЗЫЛУЫ ЖӘНЕ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬДЫ  
ПАТОЛОГИЯ АЯСЫНДА ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДЕГІ ИММУНОКОМПЛЕКСТІ  
РЕАКЦИЯЛАРДЫҢ АУЫРЛЫҒЫ****И. В. Лоскутова<sup>1</sup>, Р.Г. Бичевская<sup>2</sup>**

1. «Луганск мемлекеттік медицина университеті» мемлекеттік мекемесі,  
Украина, Рубежное

2. «№7 перзентхана» коммуналдық мекемесі,  
Украина, Одесса

Моноциттердің функционалды белсенділігі және созылмалы бауыр патологиясы бар жүкті әйелдердің қанындағы айналымдағы иммундық кешендердің концентрациясы және ерте кезеңдегі репродуктивті шығындар зерттелді. Жүкті әйелдерде гестацияның бірінші триместрінде қолайсыз преморбидті фонда моноциттердің фагоцитарлық белсенділігінің төмендеуі анықталды, бұл болашақ ананың макрофагтарының функционалды қабілетінің төмендеуін көрсетеді. Организмнің спецификалық емес резистенттілігінің жеткіліксіздігімен қатар, тексерілген пациенттерде патогенді орташа молекулалы фракциялар есебінен айналымдағы иммундық кешендердің жоғарылауы байқалды. Моноциттердің фагоцитарлық белсенділігінің ең төмен көрсеткіштері және айналымдағы иммундық кешендер концентрациясының едәуір артуы алкогольсіз стеатогепатиттің өршуі бар пациенттерде анықталды, бұл бірінші триместрде жүктіліктің мерзімінен бұрын тоқтатылуына әкелуі мүмкін.

**Түйін сөздер:** жүктілікті көтере алмау, моноциттердің фагоцитарлық белсенділігі, айналымдағы иммундық кешендер, гепатобилиарлық жүйе аурулары



**SUMMARY**

**DISORDER OF INNATE IMMUNITY AND THE SEVERITY OF IMMUNOCOMPLEX REACTIONS IN PREGNANT WOMEN WITH MISCARRIAGE AGAINST THE BACKGROUND OF EXTRAGENITAL PATHOLOGY**

**I.V. Loskutova<sup>1</sup>, R.G. Bichevskaya<sup>2</sup>**

1. State Institution «Luhansk State Medical University»,  
Ukraine, Rubezhnoye
2. Municipal institution «Maternity hospital No. 7»,  
Ukraine, Odessa

The functional activity of monocytes and the concentration of circulating immune complexes in the blood of pregnant women with chronic liver disease and early reproductive losses were studied. In pregnant women in the first trimester of gestation with an unfavorable premorbid background, a decrease in the phagocytic activity of monocytes was revealed, which indicates a decrease in the functional ability of the macrophages of the future mother. Along with the lack of nonspecific resistance of the body, the examined patients showed an increase in circulating immune complexes due to pathogenic medium-molecular fractions. The lowest indicators of monocyte phagocytic activity and a significant increase in the concentration of circulating immune complexes were found in patients with exacerbation of non-alcoholic steatohepatitis, which could provoke premature termination of pregnancy in the first trimester.

**Key words:** *miscarriage, phagocytic activity of monocytes, circulating immune complexes, diseases of the hepatobiliary system*

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Лоскутова Ирина Владимировна**

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой интенсивной терапии, неотложных состояний и анестезиологии ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»,  
г.Рубежное, Украина  
e-mail: loskutovai@mail.ua  
тел. моб. +380502626946  
адрес: улица Казацкая, дом 51; город Кременная, Луганская область, Украина, 92905

**Бичевская Розалия Газизьяновна**

кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог отделения патологии беременных Коммунального учреждения «Родильный дом №7»,  
г.Одесса, Украина  
e-mail: rozaliiabichevska@gmail.com  
тел. моб. +380503475373  
адрес: улица Академика Вильямса, дом 43, город Одесса, Одесская область, Украина, 65000

DOI 10.37800/RM2021-1-8

МРНТИ 34.57.21

## ПРИМЕНЕНИЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

С.М. Магарманова<sup>1</sup>, Т.Д. Укбаева<sup>2</sup><sup>1</sup>Медицинский центр «Астана Эколайф»  
Казахстан, Нур-Султан<sup>2</sup>Евразийский национальный университет имени Л. Н. Гумилева  
Казахстан, Нур-Султан

### АННОТАЦИЯ

Обогащенная тромбоцитами плазма (ОТП, PRP) – это биологический продукт, определяемый как часть плазменной фракции крови, с концентрацией тромбоцитов, превышающей нормальное физиологическое значение. ОТП широко применяется в ортопедии и спортивной медицине для устранения болевых симптомов за счет стимуляции процессов естественного заживления. В последние годы появились публикации, которые демонстрируют перспективы применения ОТП в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий. В данной статье представлен обзор и систематизация информации о механизме действия биологически активных компонентов ОТП, классификации препаратов и клиническом применении в области репродуктивной медицины.

**Ключевые слова:** обогащенная тромбоцитами плазма, PRP-терапия, репродуктология, регенерация эндометрия, экстракорпоральное оплодотворение.

Обогащенная тромбоцитами плазма становится все более популярной в качестве неоперативного метода лечения широкого спектра заболеваний. ОТП широко применяется в ортопедии и спортивной медицине для устранения болевых симптомов за счет стимуляции процессов естественного заживления. Этот метод успешно используется при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, таких как тендинит, артрит, растяжения и разрывы связок. В частности инъекции ОТП применялись при спортивных травмах, что приводило к эффективному заживлению, быстрому восстановлению функции и полному устранению болевых симптомов у пациентов [1]. Теория, лежащая в основе этого метода лечения, была основана на естественных процессах заживления,

поскольку первая реакция организма на повреждение ткани – доставка тромбоцитов в поврежденную область. Множество экспериментов *in vitro* показали, что тромбоциты стимулируют клеточные процессы, участвующие в регенерации и привлекают стволовые клетки к месту травмы [2-4]. Переходя от фундаментальной науки к клинической практике, следует упомянуть: инъекции ОТП с успехом применялись в различных областях медицины, таких как стоматология, дерматология, урология и гинекология [5-8]. В свете ограниченного опыта использования метода PRP-терапии в лечении бесплодия целью данного обзора литературы является обобщение и систематизация информации о клиническом применении ОТП в области репродуктивной медицины.

### КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ

Обогащенная тромбоцитами плазма – это биологический продукт, определяемый как часть плазменной фракции крови, с концентрацией тромбоцитов превышающей нормальное физиологическое значение. В норме количество тромбоцитов находится в пределах  $180-320 \times 10^3$  в микролитре (мкл) крови и в среднем составляет  $250 \times 10^3$  /мкл. Согласно современной концепции, плазму богатую тромбоцитами классифицируют на четыре группы, в зависимости от количества тромбоцитов и лейкоцитов: чистая обогащенная тромбоцитами плазма (P-PRP), чистый богатый тромбоцитами фибрин (P-PRF), богатая лейкоцитами ОТП (LR-PRP) и ОТП с низким содержанием лейкоцитов (LP-PRP). Эта классификация была предло-

жена Доханом Эренфестом и соавторами, и основана на содержании клеток и плотности фибрина. Она была рекомендована мультидисциплинарным консенсусным комитетом [9-10]. Другая классификация препаратов ОТП была предложена Алланом Мишра на основании наличия или отсутствия лейкоцитов, их статуса активации и концентрации тромбоцитов [11]. Относительно новую классификацию препаратов ОТП под названием DEPA (доза введенных тромбоцитов, эффективность продукции, чистота ОТП, активация ОТП) представили Джереми Магалон [12]. Питер Эвертс и соавторы подчеркивают важность упоминания о наличии лейкоцитов в составах плазмы. Они также предложили использовать терминологию, указывающую на метод активации препарата или отсутствие активатора [15]. В клиническую практику внедрено множество различных биосоставов плазмы.

К сожалению, в научных публикациях часто отсутствуют подробные описания биоформулировок ОТП. Неудивительно, что вариации в препаратах плазмы приводили к противоречивым результатам прикладных исследований.

### **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ**

Тромбоциты – это небольшие безъядерные плоские клетки, которые синтезируются в костном мозге из мегакариоцитов путем отщепления фрагмента цитоплазмы. Они имеют кольцо сократительных микротрубочек по периферии, содержащее актин и миозин[14]. Внутри тромбоцита присутствует ряд внутриклеточных структур, содержащих гликоген, лизосомы и два типа гранул. Плотные гранулы содержат АДФ, АТФ, серотонин и кальций,  $\alpha$ -гранулы содержат факторы свертывания крови, факторы роста и другие белки. Тромбоциты оснащены вогнутой мембраной со сложной канальцевой системой, которая контактирует с внеклеточной жидкостью. В состоянии покоя они не являются тромбогенными, но при воздействии триггера, становятся мощным и активным участником гемостаза и регенерации. При активации они изменяют форму и развивают псевдоподии, что способствует агрегации тромбоцитов и последующему высвобождению содержимого гранул через открытую канальцевую систему[15].

В ранних клинических исследованиях посвященных ОТП  $\alpha$ -гранулы были наиболее цитируемыми тромбоцитарными структурами которые содержат высокие концентрации факторов роста. Эти факторы роста включают фактор роста тромбоцитов, инсулиноподобный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов, фактор ангиогенности тромбоцитов, трансформирующий фактор роста бета, фактор роста фибробластов, фактор роста эпидермиса, фактор роста соединительной ткани и интерлейкин-8[13]. Они способствуют пролиферации клеток, синтезу мезенхимальных и нейротрофических факторов, миграции хемотаксических клеток и стимулируют иммуномодулирующую активность. Помимо факторов роста, тромбоциты содержат цитокины и адгезивные молекулы, такие как фибронектин, витронектин и сфингозин-1-фосфат, которые стимулируют репарационные и анаболические процессы в поврежденных тканях, а также обладают противовоспалительным эффектом. Таким образом, в клиническом аспекте, ОТП превосходит единичные рекомбинантные факторы роста, так как все его составляющие находятся в оптимальном соотношении и оказывают синергический эффект на элементы, поддерживающие регенеративный матрикс, что приводит к быстрому установлению правильной морфологической и молекулярной конфигурации клеток[16].

### **МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ**

Отсутствие консенсуса в классификации и методах подготовки ОТП продолжает влиять на несогласованность методов аутоплазмотерапии, которые имеют огромные различия в формулировке, качестве образцов и, следовательно, в клинических результатах. В соответствии с исследованиями, клинический эффект обогащенной тромбоцитами плазмы проявляется при концентрации тромбоцитов в  $1 \times 10^6$ /мкл. Терапевтическое действие ОТП и других концентратов тромбоцитов связано с высвобождением множества факторов, участвующих в регенерации тканей. При меньшей концентрации стимулирующее воздействие ОТП не проявляется. Поэтому в клинических исследованиях обогащенной тромбоцитами называют плазму, концентрация тромбоцитов в которой не менее  $1 \times 10^6$ /мкл. До сих пор не было доказано, что увеличение концентрации тромбоцитов свыше  $1 \times 10^6$ /мкл способствует более выраженному терапевтическому эффекту[5]. После активации тромбоцитов образуется плазменный сгусток, который действует как временный внеклеточный матрикс, позволяя клеткам пролиферировать и дифференцироваться. Поэтому справедливо предположить, что более высокие дозы тромбоцитов будут вызывать повышенную локальную концентрацию высвобождаемых биоактивных факторов тромбоцитов [17].

В соответствии с клиническими стандартами кровь для выделения ОТП берут из центральной локтевой вены. Фракцию ОТП можно выделить как при помощи специально разработанного для этой цели медицинского оборудования (Angel Sorin Group, GPS III Platelet Separation System, Symphony II Preparation chamber и др.), так и методом центрифугирования при соответствующих параметрах. В выделенной PRP-фракции крови концентрация факторов роста в 5-10 раз выше, чем в цельной крови.

Триггеры активации, такие как тромбин, хлорид кальция и коллаген вызывают высвобождение биологически активных компонентов тромбоцитов. Каждый метод влияет как на физические свойства ОТП, так и на количество высвобождаемых факторов роста и кинетику активации. При выборе метода обработки биоматериала, необходимо учитывать параметры забора крови, режим центрифугирования и систему отбора плазмы, отдавая предпочтение закрытым системам, снижающим риски контаминации биоматериала[3]. Использование методов PRP-терапии в репродуктивной медицине затруднено из-за неоднородности составов плазмы, несоответствий в номенклатуре и отсутствии стандартизации руководств, основанных на фактических данных.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

В настоящее время в репродуктивной медицине применяются два основных метода аутоплазматерапии: интраовариальные инъекции и внутриматочные перфузии ОТП. Интраовариальные инъекции ОТП используют для лечения таких патологических состояний как синдром истощения яичников, хронические воспалительные заболевания и гипермобильность яичника [7]. Выраженное регенераторное действие таких инъекций применяют в целях сохранения овариального резерва и стимуляции фолликулогенеза у женщин старшего репродуктивного возраста. К.Пантос и соавторы [18] представили данный метод (овариальной реювинации) на ежегодной конференции Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (ESHRE), состоявшейся в 2016 году в Хельсинки. Они вводили ОТП инъекционно непосредственно в яичники восьми женщинам с низким овариальным резервом (перименопауза/синдром истощения яичников). Авторы зафиксировали эффект омоложения яичников через 1–3 месяца после лечения. Они использовали для исследуемых пар протокол экстракорпорального оплодотворения в естественном цикле. У всех женщин были получены в фолликулы диаметром 15,20±2,05 мм. После трансвагинальной пункции фолликулов, отобранные ооциты были оплодотворены путем интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ), а полученные в результате зиготы были витрифицированы. Спустя два года Э.Скотт Силлс опубликовал первые данные об экстракорпоральном оплодотворении и созревании бластоцист после интраовариальной инъекции ОТП [19]. На данный момент существует несколько публикаций о случаях живорождения в результате успешного применения интраовариальной аутоплазматерапии [20,21].

Одной из главных причин бесплодия и репродуктивных потерь является нарушение функции эндометрия вследствие перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза, изменений гормонального гомеостаза, врачебных манипуляций и операций, связанных с травмой базального слоя эндометрия [22]. В последние годы появились публикации исследований *in vitro*, которые демонстрируют положительное влияние ОТП на рост и рецептивные свойстваткани эндометрия [23-25].

Х.Е. Чанг и соавторы исследовали роль ОТП в регенерации эндометрия после повреждения, вызванного этанолом на модели животных. Они обнаружили, что внутриматочное введение аутологичной ОТП стимулировало и ускоряло регенерацию эндометрия, а также уменьшало фиброз на мышинной модели повреждения эндометрия [26]. Морфофункциональные характеристики эндометрия имеют определяющее значение на всех стадиях беременности и являются предикторами эффективности программ ЭКО. При привычном невынашивании беременности и повторных неэффективных попытках ЭКО в анамнезе, неудачи могут быть вызваны недостаточной экспрессией молекул адгезии в эндометрии, которую потенциально можно улучшить с помощью применения ОТП. Прикладные исследования в области вспомогательных репродуктивных технологий [27-30], свидетельствуют о том, что внутриматочные перфузии в циклах ЭКО достоверно повышают толщину эндометрия и процент частоты наступления беременности у женщин с тонким эндометрием, устойчивым к стандартным методам лечения. Хотя данные о результативности применения ОТП в криопротоколах противоречивы и существует ряд исследований, показывающих, что перфузия ОТП не улучшает исходы беременности в циклах переноса размороженных эмбрионов у пациентов с нормальной толщиной эндометрия [31]. Таким образом, изучение клинической эффективности и целесообразности применения ОТП в программах ВРТ является актуальным вопросом современной репродуктологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы – это инновационный терапевтический подход, который зарекомендовал себя во многих отраслях медицины как перспективный, неинвазивный и эффективный метод лечения. Преимуществом ОТП является полная биосовместимость и отсутствие риска парентеральной передачи ВИЧ инфекции и вирусного гепатита, так как исходным материалом является собственная кровь пациента. Биологически активные компоненты ОТП не являются мутагенами, они не вызывают индукцию гиперпластических процессов или рост опухолей. Требуется масштабные рандомизированные контролируемые исследования для определения стандартов эффективного и безопасного применения ОТП при заболеваниях репродуктивной системы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Manini D. R., Shega F. D., Guo C., Wang Y. (2020) Role of Platelet-Rich Plasma in Spinal Fusion Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis, *Advances in orthopedics*.- P.798-816.
2. Everts P., Onishi K., Jayaram P., Lana J. F., Mautner K. (2020) Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020, *International journal of molecular sciences*.21(20). P.779-794.
3. Sulaeva O.N. (2017) Poluchenie bogatoj trombocitami plazmy: mify i real'nost'. [Preparation of platelet-rich plasma: myths and reality] *Svet mediciny i biologii*. [The light of medicine and biology] 3 (61). P.3-6.
4. Aghajanova L., Houshdaran S., Balayan S. (2018) In vitro evidence that platelet-rich plasma stimulates cellular processes involved in endometrial regeneration. *Journal of assisted reproduction and genetics*.35(5). P.757-770.
5. Dejkalo V. P., Mastikov A. N., Boloboshko K. B. (2011) Obogashchennaya trombocitami plazma v lechenii zabolevanij i povrezhdenij oporno-dvigatel'nogo apparata [Platelet-rich plasma in the treatment of diseases and injuries of the musculoskeletal system]. *Vestnik VGMU [Herald VSMU]*. vol 4. P.6-11.
6. Mariani E., Pulsatelli L. (2020) Platelet Concentrates in Musculoskeletal Medicine. *International journal of molecular sciences*.- 21(4).- P.132-148.
7. Dawood, A. S., Salem, H. A. (2018). Current clinical applications of platelet-rich plasma in various gynecological disorders: An appraisal of theory and practice. *Clinical and experimental reproductive medicine*, 45(2), P. 67-74.
8. Xu, J., Gou, L., Zhang, P., Li, H., Qiu, S. (2020). Platelet-rich plasma and regenerative dentistry. *Australian dental journal*, 65(2), P.131-142.
9. Dohan Ehrenfest, D. M., Andia, I., Zumstein, M. A., Zhang, C. Q., Pinto, N. R., Bielecki, T. (2014). Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles, ligaments and tendons journal*, 4(1), P. 3-9.
10. Dohan Ehrenfest, D. M., Bielecki, T., Mishra, A., Borzini, P., Inchingolo, F., Sammartino, G., Rasmusson, L., Everts, P. A. (2012). In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes. *Current pharmaceutical biotechnology*, 13(7), P.1131-1137.
11. Mishra A., Harmon K., Woodall J., Vieira, A. (2012) Sports medicine applications of platelet rich plasma. *Current pharmaceutical biotechnology*. 13(7). P.1185-1195.
12. Magalon J., Chateau A. L., Bertrand B., Louis M. L., Silvestre A., Giraudo L., Veran J., Sabatier F. (2016) DEPA classification: a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices. *BMJ open sport & exercise medicine*. 2(1).-P.1-5.
13. Blair P., Flaumenhaft R. (2009) Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. // *Blood reviews*. 23(4). P.177-189.
14. Michelson A., Cattaneo M., Frelinger A., Newman P. (2019) *Platelets*. Cambridge: Academic Press.- 2019.-4th edition.- PP.235-248, 745-789.
15. Everts P. A., Knape J. T., Weibrich G., Schönberger J. P., Hoffmann J., Overvest E. P., Box H. A., van Zundert A. (2006) Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *The journal of extra-corporeal technology*. 38(2).- P.174-187.
16. Brown R. L., Breeden M. P., Greenhalgh, D. G. (1994) PDGF and TGF-alpha act synergistically to improve wound healing in the genetically diabetic mouse. *The Journal of surgical research*. 56(6).- P.562-570.
17. Haunschild E. D., Huddleston H. P., Chahla J., Gilat R., Cole B. J., Yanke, A. B. (2020) Platelet-Rich Plasma Augmentation in Meniscal Repair Surgery: A Systematic Review of Comparative Studies. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery*. 36(6), P.1765-1774.
18. Pantos K., Nitsos N., Kokkali G., Vaxevanoglou T., Markomichali C., Pantou A. (2016) Ovarian rejuvenation and folliculogenesis reactivation in peri-menopausal women after autologous platelet rich plasma treatment. [Internet sources] URL: <https://sals3.patientpop.com/assets/docs/111052.pdf> (Accessed: 08.12.2020) The 32nd Annual Meeting of ESHRE; 2016 July 3-6; Helsinki, Finland.
19. Sills E. S., Rickers N. S., Li X., Palermo G. D. (2018) First data on in vitro fertilization and blastocyst formation after intraovarian injection of calcium gluconate-activated autologous platelet rich plasma. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 34(9).- P.756-760.
20. Cakiroglu Y., Saltik A., Yuceturk, A., Karaosmanoglu O., Kopuk S. Y., Scott R. T., Tiras B., Seli E. (2020) Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency. *Aging*. 12(11). [Internet sources] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7346073/> (Accessed 11.12.2020)
21. Farimani M., Heshmati S., Poorolajal J., Bahmanzadeh M. (2019) A report on three live births in women with poor ovarian response following intra-ovarian injection of platelet-rich plasma (PRP). *Molecular biology reports*. 46(2).- P.1611-1616.
22. Kuznecova I.V., Zemlina N.S., Rashidov T.N., Kovalenko M.A. (2017) Problema tonkogo endometriya i vozmozhnye puti ee resheniya. [The problem of the thin endometrium and possible solutions]. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and gynecology]*. 1 (5).-P. 42-49.



23. Aghajanova L., Houshdaran S., Balayan S., Manvelyan E., Irwin J.C., Huddleston H.G., Giudice L.C. (2018) In vitro evidence that platelet-rich plasma stimulates cellular processes involved in endometrial regeneration. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 35(5).-P.757-770.
24. Javaheri A., Kianfar K., Pourmasumi S., Eftekhari M. (2020) Platelet-rich plasma in the management of Asherman's syndrome: An RCT. *International journal of reproductive biomedicine*. 18(2).-P.113–120.
25. Wang X., Liu L., Mou S., Zhao H., Fang J., Xiang Y., Zhao T., Sha T., Ding J., Hao C. (2018) Investigation of platelet-rich plasma in increasing proliferation and migration of endometrial mesenchymal stem cells and improving pregnancy outcome of patients with thin endometrium. *Journal of cellular biochemistry*. doi.org/10.1002/jcb.28014 [Internet sources] URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30506864/> (Accessed 11.12.2021)
26. Jang H. Y., Myoung S. M., Choe J. M., Kim T., Cheon Y. P., Kim Y. M., Park, H. (2017) Effects of Autologous Platelet-Rich Plasma on Regeneration of Damaged Endometrium in Female Rats. *Yonsei medical journal*. 58(6).- P.1195–1203.
27. Nazari L., Salehpour S., Hoseini S., Zadehmodarres S., Ajori L. (2016) Effects of autologous platelet-rich plasma on implantation and pregnancy in repeated implantation failure: A pilot study. *International journal of reproductive biomedicine*. 14(10).- P.625–628.
28. Obidnyak D.M., Gzgyan A.M, Niauri D.A., Chkhaidze I.Z. (2017) Perspektivy primeneniya autologichnoy obogashchennoj trombocitami plazmy krovi u pacientok s povtornymi neeffektivnymi popytkami implantacii [Prospects for the use of autologous platelet-rich blood plasma in patients with repeated ineffective implantation attempts.]. *Problemy reprodukcii [Reproduction problems]*. vol 23(5). P.84-88.
29. Chang Y., Li J., Chen Y., Wei L., Yang X., Shi Y., Liang X. (2015) Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *International journal of clinical and experimental medicine*. vol 8(1).- P.1286–1290.
30. Mustafin R.T., Magarmanova S.M., Gerdt T.M., Kaldygulova G.B. (2019) Primenenie autologichnoy obogashchennoj trombocitami plazmy (aPRP) dlya podgotovki endometriya v ciklah VRT [Application of autologous platelet-rich plasma (aPRP) for preparation of the endometrium in ART cycles]. *Reproduktivnaya medicina [Reproductive medicine]*. vol 3(40).- P.37-39.
31. Tehraninejad E.S., Kashani N.G., Hosseini A., Tarafdari A. (2020) Autologous platelet-rich plasma infusion does not improve pregnancy outcomes in frozen embryo transfer cycles in women with history of repeated implantation failure without thin endometrium. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. vol.47(1).-P.147-151. [Internet sources]. URL: <https://europepmc.org/article/med/32840031> (Accessed 15.12.20)

## ТҮЙІНДЕМЕ

### ТРОМБОЦИТТЕРМЕН БАЙЫТЫЛҒАН АУТОЛОГИЯЛЫҚ ҚАН ПЛАЗМАСЫН РЕПРОДУКТИВТІ МЕДИЦИНАДА КОЛДАНУ

С.М.Магарманова<sup>1</sup>, Т.Д.Укбаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«Астана Эколайф» Медицина орталығы  
Қазақстан, Нұр-Сұлтан

<sup>2</sup>Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті  
Қазақстан, Нұр-Сұлтан

Тромбоциттермен байытылған плазма (ТБП, PRP) – бұл қанның плазмалық фракциясының бөлігі ретінде анықталатын, тромбоциттер концентрациясы қалыпты физиологиялық мәннен асатын биологиялық өнім. ТБП ортопедия мен спорттық медицинада табиғи емдеу процестерін ынталандыру арқылы ауырсыну белгілерін жою үшін кеңінен қолданылады. Соңғы жылдары ғылыми басылымдарда қосалқы репродуктивті технологиялардың хаттамаларында ТБП-ны қолдану мүмкіндіктерін дәлелдейтін ақпараттар пайда болды. Бұл мақаланың мақсаты – ТБП-ның биологиялық белсенді компоненттерінің әсер ету механизмі, оның өнімдерін жіктеу және репродуктивті медицина саласында клиникалық қолдану туралы ақпаратты жан-жақты қарастыру және жүйелеу болып табылады.

**Түйін сөздер:** тромбоциттермен байытылған қан плазмасы, PRP-терапия, репродуктология, эндометрий регенерациясы, жасанды ұрықтандыру.

## SUMMARY

**APPLICATION OF AUTOLOGOUS PLATELET-RICH PLASMA  
IN REPRODUCTIVE MEDICINE****S.M. Magarmanova<sup>1</sup>, T.D. Ukbaeva<sup>2</sup>**<sup>1</sup>«Astana Ecolife» Medical Center  
Kazakhstan, Nur-Sultan<sup>2</sup>L.N.Gumilyov Eurasian National University  
Kazakhstan, Nur-Sultan

By definition, platelet-rich plasma (PRP) is a biological product, a part of the plasma fraction of blood, with a platelet concentration exceeding the normal physiological value. PRP is widely used in orthopedics and sports medicine to eliminate pain symptoms by stimulating natural healing processes. In recent years, there have been reports about using of PRP in assisted reproductive technologies. This article presents an overview of information on the mechanism of action PRP, classification of platelet concentrates and its clinical application in the field of reproductive medicine.

**Key words:** *autologous platelet-rich plasma, reproductology, endometrial regeneration, in vitro fertilization.*

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Магарманова С.М.** – эмбриолог клиники «Астана Эколайф», магистрант 2 курса,  
Евразийский национальный университет имени Л.Н.Гумилева,  
Нур-Султан, Казахстан.  
Email: s.magarmanova@ecolife.kz

**Укбаева Т.Д.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей биологии и геномики,  
Евразийский национальный университет имени Л.Н.Гумилева,  
Нур-Султан, Казахстан.  
Email: toma.ukbaeva@mail.ru

## ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ИЗЛУЧЕНИЙ РАЗЛИЧНЫХ ДИАПАЗОНОВ НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ СПЕРМАТОЗОИДОВ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ. ОБЗОР

\*Д.В. Задубенко<sup>1</sup>, Д.Н. Султанова<sup>2</sup>, М.И. Пак<sup>2</sup>, И.М. Ким<sup>2</sup>, Е.К. Килина<sup>2</sup>,  
В.Н. Локшин<sup>3</sup>, В.А. Голиченков<sup>4</sup>

1. Городской центр репродукции человека  
Казахстан, Алматы

2. Казахский национальный университет им. аль-Фараби  
Казахстан, Алматы

3. Международный клинический центр репродуктологии Persona  
Казахстан, Алматы

4. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова.  
Российская Федерация, Москва

### АННОТАЦИЯ

В данном обзоре представлены результаты 40 экспериментальных исследований влияния электромагнитных излучений различных диапазонов на мужскую репродуктивную функцию человека и других позвоночных. В обзор включены работы, выполненные в период с 2010 по 2020 годы. В настоящее время исследования показали не только отрицательное воздействие электромагнитного излучения – радиоволн, рентгена и гамма-излучения – на сперматогенез в целом и физиологические, биохимические процессы в сперматозоидах в частности, но благоприятное влияние, что доказано множеством проведенных опытов. Цель данного обзора литературы – поиск вариантов воздействия электромагнитным излучением для модулирования биологических процессов сперматогенеза и подвижности сперматозоидов *in vitro*.

**Ключевые слова:** электромагнитное излучение, сперматозоиды, сперматогенез, эякулят, бесплодие, фертильность, астенозооспермия, олигозооспермия, фрагментация ДНК.

### ВВЕДЕНИЕ

Все большее число сообщений специалистов в мире показывает, что мужская фертильность постепенно снижается. Актуален поиск, как причин снижения мужской фертильности, так и способов коррекции сперматогенеза *in vivo* и модулирования физиологических процессов в сперматозоидах *in vitro*. Электромагнитное излучение в данном случае, представляет интерес, так как имеет выраженное влияние на биологические объекты. Поскольку большинство ключевых физиологических и биохимических процессов в сперматозоидах человека и других позвоночных животных имеют единую природу, то экспериментальные работы с сперматозоидами, как человека, так и животных имеют практическую и теоретическую значимость для медицины. Электромагнитное излучение (ЭМИ) имеет двойственное влияние на сперматогенез человека. Это зависит от спектра воздействия, например, длинные радиоволны влияют пагубно на морфологию и подвижность сперматозоидов. Это может быть связано с тем, что излучение может вызывать окислительный стресс и вызывать нарушения в митохондриях сперматозоидов [1]. Но в то же время короткое инфракрасное и низкочастотное лазерное излучения (НИЛИ) наоборот, способны воздействовать благоприятно на сперматозоиды, и имеют перспективы применения при лечении бесплодия. В настоящее время это широко изучается:

благоприятное воздействие можно соотнести с повышением подвижности сперматозоидов, с понижением титра антиспермальных антител (АСАТ), а также с понижением активных форм кислорода в семенной плазме [2]. До настоящего времени информации о влиянии электромагнитного излучения всё ещё недостаточно, но в последние годы проводится множество исследований в этом направлении. Поэтому поиск отрывочных данных о влиянии ЭМИ на сперматогенез и физиологию сперматозоида и систематизация их имеют большое теоретическое значение и могут представлять интерес, как для ученых, так и для практических специалистов – урологов-андрологов, репродуктологов, а также врачей общей практики.

### ОБЗОР ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ РАБОТ

Радиация является фактором, существенно влияющим на здоровье человека [3]. Анализ достижений в области техники и технологии, говорит нам о все возрастающей интенсивности производства ЭМИ. Ученые не всегда способны адекватно оценить воздействие ЭМИ на живые объекты [4]. Основным механизмом метаболических изменений в клетках под действием подвижных ЭМИ является окислительный стресс. Под влиянием ЭМИ изменяется скорость диффузии через биологические мембраны, ориентация и конформация биологических макромолекул, что приводит к избыточному образованию

в клетке свободных радикалов, вызывающих повреждение клеточных структур [5-6]. Об эти процессах можно подробно узнать в работах Логинова П.В. и Николаева А.А., где описаны опыты, в которых самцы белых крыс подвергались воздействию микроволнового излучения чрезвычайно высоких частот в течение 30 дней по 30 минут ежедневно. Для создания электромагнитного поля использовался генератор монохроматических электромагнитных волн («Яв-1-7.1»;  $\lambda = 7,1$  мм, частота  $f = 42,194$  ГГц). Общее количество сперматогенных клеток в семенниках самцов контрольной группы составляло  $52,36 \pm 270$  млн. Различные типы сперматогенных клеток характеризовались определенным процентным соотношением: сперматогонии в среднем составляли  $22,5 \pm 2,01$  %, сперматоциты –  $20,7 \pm 2,10$  %, сперматозоиды –  $21,6 \pm 2,32$  %, сперматозоиды –  $35,2 \pm 2,7$  %. После воздействия микроволнового излучения общее количество сперматогенных клеток у подопытных животных уменьшилось в 1,2 раза по сравнению с животными контрольной группы и составило  $4353 \pm 154$  млн ( $p < 0,02$ ). Для различных типов сперматогенных клеток характерно следующее стабильное процентное соотношение: сперматогонии составляют  $26,1 \pm 2,22$  %, сперматоциты –  $27,2 \pm 1,43$  %, сперматозоиды –  $20,8 \pm 3,11$  %, сперматозоиды –  $25,9 \pm 2,74$  %. В результате микроволнового излучения сверхвысоких частот ( $42,194$  ГГц) вызывало абсолютное и относительное снижение сперматозоидов на фоне общего увеличения незрелых форм в общем пуле сперматогенных клеток – сперматогоний и сперматоцитов.

Длительное воздействие микроволнового излучения сверхвысоких частот оказывает стимулирующее действие на незрелые половые клетки, в результате чего истощаются ресурсы пролиферации, что наблюдается к концу второго месяца облучения [7].

Для изучения влияния низкоинтенсивного миллиметрового электромагнитного излучения на процесс апоптоза мужских половых клеток были изучены эякуляты 28 фертильных доноров в возрасте от 22 до 38 лет. Экспериментальные образцы эякулята подвергались воздействию электромагнитного поля со следующими характеристиками: длина волны  $\lambda = 7,1$  мм, частота  $f = 42,194$  ГГц, плотность мощности  $P = 0,1$  мВт \* см<sup>2</sup>. Время экспозиции – 30 минут. Полученные результаты свидетельствуют о том, что облучение не вызывает морфологических изменений или изменений двигательной активности сперматозоидов у фертильных мужчин при использовании данного способа воздействия [8]. Однако основными мишенями при воздействии миллиметровых волн на биологические объекты являются плазматические мембраны клеток. Одним из самых ранних биохимических изменений, происходящих в клетке, подвергающейся апоптозу, считается нарушение симметрии клеточной мембраны и перемещение фосфатидилсерина (ФС) на ее внешнюю сторону (экстернализация). ФС – это фосфолипид, который локализуется на поверхности клетки во время апоптоза и формирует один из специфических сигналов для обнаружения апоптотической клетки [9-10].

Миллиметровые волны, воздействуя на плазматические мембраны клеток, могут возбуждать в них акустоэлектрические колебания, как в диэлектрических

резонаторах – колебания Фрелиха. Вероятно, снижение экстернализации ФС на поверхности мембран сперматозоидов в результате воздействия низкоинтенсивных ЭМИ миллиметрового диапазона, проявляющееся в уменьшении количества сперматозоидов с признаками апоптоза, можно объяснить стабилизацией мембран сперматозоидов, происходящей за счет явления стохастического резонанса с собственными частотами биомембран сперматозоидов, что приводит к повышению их адаптивных возможностей [8].

При астенозооспермии у пациентов, пользующихся сотовым телефоном в течение длительного времени на протяжении  $\geq 4$  часов в сутки, в качестве митохондриального маркера изучалась НАД<sup>+</sup> – зависимая изоцитратдегидрогеназа (ИДГ).

НАД<sup>+</sup> - ИДГ в семенной плазме человека может быть одной из мишеней излучения сотового телефона. Изменения ее активности приводят к снижению выработки АТФ в клетках млекопитающих. ИДГ – это фермент, который катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата с образованием альфа-кетоглутарата ( $\alpha$ -кетоглутарата) и CO<sub>2</sub>. Это двухэтапный процесс, который включает окисление изоцитрата (вторичного спирта) до оксалосукцината (кетона) с последующим декарбоксилированием бета-карбоксылльной группы до кетона с образованием альфа-кетоглутарата. У человека ИДГ существует в трех изоформах. ИДГ3 катализирует третью стадию цикла лимонной кислоты при превращении НАД<sup>+</sup> в НАДН в митохондриях. Изоформы ИДГ1 и ИДГ2 катализируют ту же реакцию вне контекста цикла лимонной кислоты и используют НАДФ<sup>+</sup> в качестве кофактора вместо НАД<sup>+</sup>. Они локализованы в цитозоле, а также в митохондриях и пероксисомах. По сообщению Santini S.J. и соавторов (2018) изменения в ее уровне активности могут отражать дефектную подвижность сперматозоидов у некоторых пользователей сотовых телефонов [11].

Считается, что ядро и митохондрии более чувствительны к радиации. Повреждение этих структур происходит при ее малых дозах и проявляется в самые ранние сроки. В этом случае обнаруживаются изменения физико-химических свойств нуклеопротеиновых комплексов, в результате чего количественные и качественные изменения в ДНК и процесс синтеза ДНК-РНК-белка разобщаются. Стоит отметить, что воздействие ЭМИ на клетку является результатом сложных взаимосвязанных и взаимозависимых превращений [12].

В экспериментальных работах Логинова П.В. и Николаева А.А. описано как самцы белых крыс массой 215-240 г подвергались воздействию микроволнового излучения при частоте 42 ГГц («Яв-1-7,1»;  $\lambda = 7,1$  мм) в течение 30 дней по 30 минут ежедневно. Под воздействием электромагнитного излучения указанной частоты регистрировалось достоверное повышение перекисного окисления эритроцитов у подопытных животных по сравнению с животными контрольной группы ( $50,2 \pm 2,21$  и  $42,2 \pm 3,49$ % соответственно), что свидетельствует об усилении свободнорадикальных окислительных процессов в крови и развитии окислительного стресса. Развитие окислительного стресса, связанного с радикальным окислением

ненасыщенных фосфолипидов рН, можно выразить следующей схемой: усиление процессов свободнорадикального окисления (СРО) может означать ухудшение функционального состояния систем организма. В условиях воздействия микроволнового излучения (СВЧ) в ткани яичек динамика процессов СРО усиливалась. Исходный уровень малонового диальдегида (МДА) увеличился почти на 38,5% по сравнению с контрольными значениями. Кинетические характеристики перекисного окисления липидов (ПОЛ) в условиях индуцированного стресса также значительно возросли. Количество МДА, нмоль / ч и МВИ подвижных сперматозоидов уменьшилось более чем на четверть ( $P < 0,01$ ); в то же время количество подвижных форм уменьшилось в основном за счет прогрессивно подвижных сперматозоидов, а именно за счет самых молодых высокоподвижных клеток. Это обстоятельство авторы объясняют тем, что длительное воздействие низкоинтенсивного электромагнитного излучения постепенно истощает ресурс пролиферации, что в итоге приводит к уменьшению количества половых клеток на фоне увеличения числа дефектных форм. Количество погибших сперматозоидов увеличилось почти в 3 раза.

Описанное выше исследование позволяет сделать следующие выводы о механизме гонадотоксического действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения: 1) под воздействием низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового спектра изменяется стабильность мембран сперматозоидов; его воздействие на клеточные мембраны согласуется с теорией поддержания акустоэлектрических колебаний (колебаний Фрелика) в клеточной мембране; 2) длительное низкоинтенсивное электромагнитное излучение истощает ресурс пролиферации половых клеток; 3) при увеличении динамики процессов СРО и резонансного эффекта возможно негативное воздействие этого излучения на быстро пролиферирующие и незрелые половые клетки [13].

Низкоинтенсивная лазерная терапия (НИЛТ) в настоящее время используется в инфракрасном диапазоне для лечения проблем мужской фертильности. Лечение способствует улучшению у больных качеств сперматогенеза, таких как секреция сперматозоидов, степень фрагментации ДНК сперматозоидов (ФДНКС), снижение титра АСАТ. В работе Потапова М.К. показано, что лазерное излучение оказывает значительное влияние на тканевые фотосенсибилизаторы – порфирины, цитохром С-оксидазу и никотинамидадениндинуклеотиды. Фотосенсибилизатор поглощает свет из инфракрасного спектра, ионизирует его и передает энергию близлежащим молекулам, что дополнительно создает электрохимический потенциал в митохондриях, приводящий к увеличению скорости синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), в результате чего повышается подвижность сперматозоидов [2]. Положительный терапевтический эффект лазерного облучения напрямую связан с оксидами азота (II). Как сообщает Yeste M. с соавторами (2018), концентрация оксида азота (II) в ткани яичек увеличивает концентрацию циклического гуазиномонофосфата в сосудистом русле, снижает концентрацию ионов  $Ca^{2+}$ , расширяет капилляры и улучшает питание тканей [14]. Эксперимен-

тальные практики Borhani S. и его соавторов (2018) показали, что лазерная терапия расширяет капиллярную сеть клеток Лейдига и Сертоли, что повышает естественный уровень тестостерона и количество нормальных сперматозоидов [15].

Использование НИЛТ также помогает бороться с активными формами кислорода (АФК). Появление АФК в клетках способствует деградации мембраны и снижению способности сперматозоидов к оплодотворению [2]. Высокие концентрации АФК могут приводить к денатурации молекул ДНК и одно-или двухцепочечным разрывам нитей ДНК [16]. Москвиным С.В. (2016), предложен механизм действия НИЛТ на ФДНКС, заключающийся в изменении активности антиоксидантных ферментов и фотолизе нитрозильных комплексов, что приводит к уменьшению свободных радикалов в тканях и стабилизации негативного влияния окислительного стресса на структурную целостность ДНК сперматозоидов. Другим возможным механизмом влияния НИЛТ на ФДНКС является способность лазерного излучения воздействовать на процессы репарации полового хроматина, что способствует репарации нитей ДНК сперматозоидов [17].

Помимо описанных выше эффектов, как сообщает Потапова М.К. (2019), под влиянием лазерной терапии могут быть улучшены показатели MAR-теста, стабилизироваться мембранный потенциал сперматозоидов, что предотвращает адгезию антиспермальных антител [2].

Следует отметить, что стимуляция и торможение сперматогенеза полностью зависят от плотности, мощности и времени воздействия лазера. Например, неправильный подбор параметров лазерного излучения может привести только к отрицательным результатам. Alves M. и Taha M.F. (2016) делают два важных вывода: не следует фокусировать лазер на минимальном размере (точке) пятна, а время экспозиции каждой области не должно превышать 1,5 минуты. Того же мнения придерживаются по результатам экспериментальной работы Аполихин О.И. и Москвин С.В. (2017) [20]. В связи с этим к выбору параметров лазерного облучения следует относиться с осторожностью, чтобы активизировать жизненный процесс и дать предварительное объяснение его причин. Следует отметить, что в ряде исследований были сделаны выводы о ведущей роли активных форм кислорода (АФК) в механизме биорегуляторного действия НИЛИ [21-22]. По мнению Moskvin S.V. (2014) АФК является лишь вторичным продуктом лазерной активации клеточного метаболизма, то есть результатом, а не причиной [23].

Важен вопрос выбора наилучшей длины волны и режима работы лазера. В большинстве исследований освещение осуществлялось почти полностью непрерывным НИЛИ в красном цвете (633-650 нм), с гораздо более низкими частотами в других спектральных диапазонах: 532 нм, 633-637 нм, 647 нм, 655-660 нм, 780 нм, 890-904 нм. Однако из-за физических особенностей (малой глубины воздействия) лазер с такими параметрами клинически невозможно или практически невозможно эффективно использовать [20]. Проблему возможно частично решить применением разных типов световодов для стимуляции светом какой-либо полости организма (напри-



мер, ректальное освечивание предстательной железы), однако полноценная лазерная терапия возможна только при использовании импульсного НИЛИ красного и инфракрасного спектров [23-24].

По сообщению Firestone R.S., Esfandiari N., Moskovtsev S.I. (2012) при использовании импульсного инфракрасного лазера (длина волны – 905 нм) мощностью 50 Вт (длительность импульса – 200 нс) и плотностью мощности – 50 Вт/см<sup>2</sup> наблюдалось повышение подвижности и отсутствие повреждений ДНК сперматозоидов. Вероятно, положительный результат получен вследствие небольшой экспозиции (30 с); он наблюдался у образцов пациентов с олигоастенотератозооспермией через 30 минут после облучения, однако отсутствовал при нормо- и астенозооспермии [25].

Исследователи Аполихин О.Я. и Москвин С.В. (2017) отмечают тот факт, что воздействие импульсного инфракрасного НИЛИ с трансректальной доставкой энергии лазерного света является предпочтительным при лечении больных хроническим неспецифическим простатитом (ХНП). По частоте изменения активности воспалительного процесса простатита можно проводить персонализированное лечение больных с ХНП и получать лучшие терапевтические результаты [20].

Влияние ЭМИ на репродуктивную функцию изучается также на некоторых позвоночных животных. Полученные результаты Н. В. Барулиным (2015) на гибридах бестера показывают, что воздействие на сперматозоиды самцов осетровых рыб модулируется оптическим излучением в спектральном диапазоне от 450 до 1270 нм, плотностью мощности  $P=0,5-100$  мВт/см<sup>2</sup>, частотой модуляции  $F=50-60$  Гц. Это способствует повышению активности сперматозоидов. Показано, что фотобиологическое воздействие на сперматозоиды зависит от длины волны воздействующего излучения, его плотности, мощности, дозы энергии и частоты модуляции. Так, автором показано, что в контрольной группе процент оплодотворенных икринок осетровых составлял 72%, но в случае сперматозоидов, обработанных требуемым методом, процент оплодотворенных икринок достигал 90% [26]. В исследовании, проведенном Н.В. Барулиным и М.В. Шалаком (2013), изучалось влияние поляризованного лазерного излучения в красной области спектра 670-690 нм с плотностью мощности  $P=3,0+0,2$  мВт/см<sup>2</sup> в сочетании с магнитным полем 50+5МТ на сперматозоиды самца гибрида бестера. Установлено, что лазерное излучение в красной области спектра 670 нм при 40-секундном облучении оказывает более выраженное активирующее действие на сперму осетровых рыб. Увеличение или уменьшение времени воздействия может привести к уменьшению стимулирующего эффекта. Совместное воздействие лазерного излучения и постоянного магнитного поля оказывает значительное активирующее действие на сперматозоиды осетровых рыб. В то же время, при действии двух физических факторов, максимальная стимуляция спермы осетровых рыб наблюдалась при экспозиции 20-30 с. Таким образом, при одновременном действии 2-х физических факторов оптимальное время воздействия оказывается ниже, чем у каждого отдельно воздействия [27].

Следующее исследование было проведено Корнеевой Е.Я. (2016) со спермой 5-6-летних самцов крупного рогатого скота. Быки-производители подвергались воздействию прибора «Узор-3к» для экспонирования НИЛИ в области яичек совместно с универсальным блоком передатчика УБИ—01 (синий спектр, длины волн 0,89 и 0,41 мкм). Облучали паренхиму яичек быка-донора низкоинтенсивным лазерным излучением синего спектра частотой 0,30 кГц в импульсном режиме, с экспозицией 1 минуту, в течение 7 дней. Это приводило к увеличению концентрации сперматозоидов в одном миллилитре эякулята. Значительное повышение концентрации спермы у быков-доноров в опытной группе наблюдалось с шестой недели после облучения и продолжалось в течение пяти недель после его окончания. Разница между количеством сперматозоидов в 1 мл составляло от 5,5 до 5,8%. По мнению автора, из-за воздействия на клетки Лейдига некогерентный поляризованный свет приводит к гормональной активации быков, стимулируя процесс сперматогенеза [28].

В другом исследовании быков-производителей возрастом 4-11 лет, проведенным Евтухом Л.Г. (2015) в качестве источника светоблучения использовался прибор Биоптрон Компакт III производства фирмы Bioptron AG, Швейцария. Волны поляризованного света, излучаемые прибором Биоптрон Компакт III, распространяются в параллельных плоскостях. Система светотерапии «Биоптрон» охватывает диапазон длин волн от 480 до 3400 нм. Удельная мощность света, излучаемого прибором Биоптрон Компакт III, равна примерно 40 мВт/см<sup>2</sup> при действии с расстояния 10 см. Исследователи проводили 10 сеансов, по одному в день. Качество спермопродукции по сравнению с периодом до облучения, во время облучения и после его окончания, за исключением объема эякулята, который оставался почти стабильным, у всех быков-производителей улучшилось за счет подвижности сперматозоидов и их концентрации в 1 мл. Значительно уменьшилось количество отбракованной спермы. Так, при облучении у быков-производителей активность движения сперматозоидов повышалась с  $6,61 \pm 0,26$  до  $7,44 \pm 0,16$  балла, концентрация в 1 мл с  $1750 \pm 110$  до  $2050 \pm 80$  млрд/мл, что подтверждает влияние НПС на активацию сперматогенеза и метаболизма питательных веществ спермиев. После облучения концентрация сперматозоидов в 1 мл была высокой и составляла  $2260 \pm 70$  млн/мл, общее количество спермиев в эякуляте –  $9550 \pm 550$  млн/мл. Исследования показали, что через 55 дней после окончания облучения подвижность, концентрация и общее количество спермиев в эякуляте оставались выше по сравнению с периодом до облучения [29].

В другом исследовании по влиянию инфракрасного излучения проводили на сперматозоидах ослов с использованием методики разных последовательностей облучения свет-темнота-свет. Ученые из Испании сравнивали результаты облучения свежей разбавленной и охлажденной спермы осла. Свежие образцы спермы разбавляли раствором Kenney (EquiPRO® Cool Guard MOFA Global) и стимулировали красным светом сразу после сбора, тогда как охлажденную сперму хранили при 4 градусах в течение 24 часов после разбавления, а затем облучали.

Во всех случаях образцы спермы были распределены по прозрачным соломинкам объемом 0,5 мл, которые затем были случайным образом разделены на контрольную и 19 обработанных образцов: 6 включали однократное воздействие красным светом, а остальные 13 включали облучение с интервалами свет-темнота-свет. Длина волны источника света составляла 620-630 нм. В данном исследовании использовали 16 порций эякулята от восьми здоровых взрослых особей с нормальной фертильностью. Сразу после сбора сперму без геля разбавляли в отношении 1:5 разбавителем Kenney, предварительно нагретым до 37 градусов. Концентрацию сперматозоидов определяли во всех образцах с помощью гемоцитомера.

В этой работе была представлена методика чередования включения и выключения источника инфракрасного излучения в разных временных промежутках. Из 19 образцов, 6 образцов испытывали однократное облучение инфракрасным светом по отрезкам времени в 1, 2, 3, 4, 5 и 10 минут, остальные 13 образцов облучали попеременно, чередуя свет и тьму по следующим последовательностям: 1-1-1, 2-1-2, 2-2-2, 3-1-3, 3-3-3, 4-1-4, 4-4-4, 5-1-5, 5-5-5, 10-5-10, 10-10-10, 15-5-15, 15-15-15.

Были собраны результаты влияния излучения инфракрасного диапазона на такие характеристики, как подвижность, потенциал митохондриальной мембраны (ПММ) и количество жизнеспособных сперматозоидов с высоким содержанием пероксидов.

Подвижность сперматозоидов контрольного образца составляла 44,1%. В образцах со свежей спермой увеличение прогрессивной подвижности сперматозоидов было выше после облучения в течение 4 минут (56%), чем в течение 1 минуты (55%).

В контрольном образце подвижность сперматозоидов после охлаждения составляла 45,2%. Облучение инфракрасным светом охлажденных сперматозоидов также положительно сказалась на этой характеристике, однако, показатели оказались немного меньше, чем в свежей сперме осла. Облучение в течение 1 минуты повысило общую подвижность сперматозоидов до 50%, а в течение 4 минут – до 55%. Облучение режимом 4-1-4 показало максимальную подвижность сперматозоидов в данном опыте, которая составляла 58%. Облучение светом инфракрасного диапазона уменьшало процентное содержание сперматозоидов с высоким уровнем пероксидов. В контрольном образце данный показатель варьируется в пределах от 15% до 15,5%. После облучения спермы самый низкий процент сперматозоидов (7,5%) с этим показателем пришелся на непрерывное облучение в течение 5 минут, при этом, самым облучение в течение 10 минут оказалось самым неэффективным и усугубляющим (16,5%). Данные свежей спермы коррелируют с данными свежей спермы.

Представляет интерес следующее исследование, которое основывалось на показателе потенциала митохондриальной мембраны (ПММ). Данная характеристика в контрольном образце составляет 44%, тенденция к уменьшению или увеличению данного показателя неоднозначна. Авторы наблюдали увеличение ПММ в режимах облучения 10 минут и 3-3-3, что составляло 60% и 59% соответственно. Облучение режимом 15-5-15

выраженно уменьшало ПММ (30%). Также облучение режимами 4-1-4, 4-4-4 и 5-1-5 показало примерно одинаковый результат, который составлял 32%. Эти данные были собраны по показателям охлажденной спермы. В свежей разбавленной сперме процент сперматозоидов с высоким ПММ увеличивался после облучения в течение 4 минут, 3-3-3, 4-1-4, 4-4-4, 5-5-5, 10-5-10, 10-10-10 и 15-15-15.

Облучение не только увеличивает процент сперматозоидов с высоким содержанием ПММ, но также увеличивает интенсивность митохондриальной активности. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что красный свет оказывает свое действие через активацию митохондриальных фотосенсибилизаторов, таких как комплекс цитохрома C/ цитохрома C оксидазы. Это фотонное поглощение приводит к увеличению продукции АТФ и митохондриальному Ca<sup>2+</sup> поглощению, что ведет к прогрессии подвижности сперматозоидов и повышает их оплодотворяющую способность.

Похожее исследование было проведено на девяти взрослых жеребцах с доказанной фертильностью, помещенных в службу воспроизводства лошадей Автономного Университета Барселоны. Способ обработки эякулята аналогичен способу из предыдущего опыта [30], однако в данном эксперименте собранный эякулят не подвергался охлаждению.

В экспериментах J. Cataláни его коллег (2020) было оценено в общей сложности 19 протоколов облучения (красный свет). Шесть из этих протоколов состояли из отдельных периодов светового излучения (1, 2, 3, 4, 5, и 10 мин), в то время как остальные 13 процедур состояли из интервалов свет-темно-свет (1-1-1, 2-1-2, 2-2-2, 3-1-3, 3-3-3, 4-1-4, 4-4-4, 5-1-5, 5-5-5, 10-5-10, 10-10-10, 15-5-15, и 15-15-15 мин). Контрольные образцы не облучались. Для определения влияния каждой радиационной картины оценивали жизнеспособность сперматозоидов, подвижность и подвижные субпопуляции, митохондриальную активность, внутриклеточный уровень АТФ, скорость потребления O<sub>2</sub> и фрагментацию ДНК. Результаты, представленные в этом исследовании, показывают, что сперматозоиды жеребцов, подвергнутые воздействию коротких протоколов стимуляции красным светом, как одиночных, так и комбинированных режимов света и темноты, демонстрируют лучшую реакцию на параметры подвижности, чем длинные. Излучение в соответствии с протоколами 4, 2-2-2, 3-3-3, 4-4-4, 5-1-5, а на 5-5-5 была отмечена повышенная подвижность сперматозоидов. Увеличение структуры субпопуляций сперматозоидов наблюдалось после воздействия инфракрасного излучения по протоколам 2, 2-2-2, 3-3-3 и 4-1-4. Митохондриальная активность повышается за счет воздействия инфракрасного излучения в протоколах 4, 3-3-3, 4-4-4, 5-1-5, 5-5-5, 15-5-15, и 15-15-15. Полученные результаты также показали увеличение внутриклеточного уровня АТФ и скорости потребления O<sub>2</sub> (нормализованной скорости потребления O<sub>2</sub> относительно соответствующего контрольного образца) в образцах, облученных в течение 4 минут, по сравнению с необлученным контрольным образцом [31].

В исследовании Yeste M. соавторов (2016) оценивалось влияние воздействия различных режимов светодиода красного света на качество спермы хряка. Процедура фотостимуляции состояла из 10 минут света, 10 минут отдыха и 10 минут дополнительного освещения (образец 10-10-10). Этот протокол индуцировал интенсивное и временное увеличение большинства параметров подвижности без изменения жизнеспособности сперматозоидов и целостности акросом. Инкубация не стимулированных светом сперматозоидов при 37 °С в течение 90 минут снизила все параметры качества спермы, но это снижение было предотвращено при применении ранее описанной световой процедуры. Этот эффект сопровождался увеличением процента сперматозоидов с высоким потенциалом митохондриальной мембраны. Обработка коммерческих доз спермы, предназначенных для искусственного осеменения, с использованием схемы фотостимуляции 10-10-10, значительно увеличила показатели опорода и количество как полных, так и живорожденных поросят для отведения. Таким образом, результаты показывают, что точная процедура фотостимуляции может увеличить оплодотворяющую способность спермы кабана посредством механизма, который может быть связан с функцией митохондрий [32]. Согласно данным, приведенным Van Frangez H. и соавторами (2015) было показано, что освещение *in vitro* повышает подвижность сперматозоидов у мужчин с астенозооспермией в среднем в 4-5 раз почти независимо от длины волны (470, 625, 660 и 850 Нм) [33].

Новым перспективным методом лечения секреторных и аутоиммунных форм мужского бесплодия, как сообщает Потапова М. К., (2019), является низкоинтенсивная лазерная терапия (НИЛТ) органов мошонки. По результатам исследований оценено влияние НИЛТ в инфракрасном спектре на основные показатели сперматогенеза, фрагментацию ДНК сперматозоидов и показатель MAR-теста у мужчин с необструктивной патозооспермией. Лечение проводилось по результатам обследования 50 мужчин в возрасте от 23 до 40 лет. После обследования пациентам проводился курс тестикулярной НИЛТ в инфракрасном свете с длиной волны 870 Нм и мощностью 25 мВт с использованием прибора Рубин-Ц (Россия). Через день проводилось 10 процедур лазерной терапии с попеременным освещением тканей обоих яичек в течение 3 минут (воздействие на 5 точек с экспозицией 35 секунд каждая). После курса НИЛТ отмечалось повышение концентрации сперматозоидов (в среднем на 17%) сразу после лечения и через месяц после него (на 25%). Количество прогрессивно подвижных форм сперматозоидов увеличивалось в среднем на 25% к концу курса НИЛТ и оставалось таковым в течение месяца. Количество нормальных форм сперматозоидов увеличилось в среднем на 26 % и 58%. Положительное влияние НИЛТ на основные показатели спермограммы сохранялось в течение одного месяца после лечения. Сразу после курса НИЛТ значение MAR-теста снизилось в среднем на 69%. Этот эффект сохранялся у 11 из 12 пациентов в течение 2 месяцев. Проведение курса НИЛТ способствовало увеличению общей и свободной фракции тестостерона в плазме крови через 1 месяц после лечения. Тот же ав-

тор указывает, что после 120 минут облучения нативной спермы у большинства больных зафиксировано снижение степени патологической ФДНКС [2].

В следующем опыте с больными хроническим неспецифическим простатитом (ХНП) использовался лазерный терапевтический аппарат «Матрикс-Уролог» с двумя лазерными излучающими головками инфракрасного диапазона (длина волны – 890 нм, импульсная мощность до 10 Вт, частота повторения импульсов от 80 до 3000 Гц). Больные в течение 10 дней проходили биполярное лазерное освещивание яичек в боковой и продольной проекциях. Воздействие в виде монотерапии при варикоцеле повышает концентрацию активно-подвижных форм сперматозоидов с 25% до 37%, количество морфологически нормальных форм – с 27% до 39%. При идиопатическом бесплодии применение локальной лазеротерапии вызывает повышение доли подвижных сперматозоидов с 19% до 34% и увеличение количества морфологически нормальных форм сперматозоидов с 13% до 23%. Лазерная терапия больных простатитами и везикулитами позволяет устранять инфильтративно-экссудативные изменения в предстательной железе, а назначение зависит от стадии воспалительного процесса. Благодаря лазерной терапии улучшается отток воспаленного секрета из желез предстательной железы, повышается местный иммунитет, ликвидируются болевые и дизурические симптомы. Показана также высокая эффективность внутривенного лазерного освещивания крови (ВЛОК) при лечении больных ХНП с нарушениями фертильности. Процедура проводилась аппаратом Матрикс-ВЛОК (длина волны – 635 нм, мощность – 1,5–2,0 мВт на выходе КИВЛ-01) на курс 10 сеансов по 10 мин. Больным, 15 (37,5%) из которых имели сильную, 14 (35%) – среднюю и 11 (27,5%) – слабую половую конституцию, также ежедневно проводился массаж предстательной железы (курс – 15 процедур). После терапевтического курса концентрация сперматозоидов в 1 мл в среднем составила 25,4±2,1 млн, подвижность сперматозоидов – 57,3±3,1%, патологических форм сперматозоидов – 23,2±1,4%, концентрация фруктозы – 10,3±0,8 нмоль/л, лимонной кислоты – 20,3±1,4 нмоль/л, резистентности спермий (РС) – 9,5±1,5 мин, дыхательной способности спермий (ДСС) – 77,6±11,3 мин. В результате лечения нормоспермия была выявлена у 29 (72,5%) пациентов с сильной и средней половой конституцией, концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови снизилась на 28%, лютеинизирующего гормона (ЛГ) – на 17%, эстрадиола (Е2) – на 17, пролактина (ПРЛ) – на 38, дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С) – на 18%, тестостерона (ТС) – повысилась на 33,5% (p>0,05). В результате лечения функциональная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковотестикулярной системы повысилась у 27 (67,5%) больных с длительностью ХНП не более 5 лет. В течение 1 года после лечения беременность наступила в 25 (62,5%) супружеских парах, в которых мужчины были возрастом от 22 до 40 лет, с сильной и средней половой конституцией, длительностью ХНП ≤ 5 лет [34].

Стимуляция лазерным светом 630 Нм может привести к образованию активных форм кислорода (АФК), таких как перекись водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) в митохондриях

сперматозоидов мышей. Низкие уровни АФК действуют как важный посредник в оплодотворении, позволяя акросоме сперматозоида реагировать с яйцеклеткой. Однако высокий уровень АФК может нанести вред клеточной ДНК. Окислительное повреждение ДНК может привести к множественным формам мутаций в результате структурных изменений оснований, а также искажений спиралей и образования одно-и двухцепочечных разрывов ДНК. Наиболее распространенным продуктом окислительного повреждения ДНК является окисление гуанина с образованием 8-гидроксигуанина (8-оксо-G). Если оставить это основание нераскрытым, то оно соединится с аденином вместо цитозина [36].

Сперматозоиды способны фосфорилировать гистон H2AX на Серине 139 в присутствии H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Эта модификация белка называется γH2AX и используется клеткой для маркировки двухцепочечных разрывов до 1-2 мегабаз за пределами места повреждения. Поэтому он считается высокочувствительным маркером для двухцепочечных разрывов ДНК, производимых АФ [37]. Лазерное облучение сперматозоидов длиной волны 633 Нм при плотности мощности 5,66 мВт/см<sup>2</sup> увеличивает скорость движения сперматозоидов. Химический механизм внутриклеточного фотонного поглощения, указывающий на то, что фотонная энергия в красном свете поглощается цитохром-С-оксидазой, увеличивая выработку АТФ и тем самым повышая подвижность сперматозоидов. Лазерное облучение не привело к достаточно высокому уровню продукции АФК, чтобы вызвать значительное повреждение ДНК. Путем иммуностабирования γH2AX и анализа на 8-оксо-G было определено, что облучение красным светом не вызывает значительных уровней окислительного повреждения в ядерной ДНК сперматозоидов.

Исследование Ргесе D. и соавторов (2017) показывает, что лазерное облучение сперматозоидов с длиной волны 633 нм при плотности мощности 5,66 мВт/см<sup>2</sup> увеличивает скорость движения сперматозоидов. Эти данные подтверждают предложенный химический механизм внутриклеточного фотонного поглощения, который указывает на то, что фотонная энергия в красном свете поглощается цитохром-С-оксидазой (Cco), увеличивая выработку АТФ и тем самым повышая подвижность сперматозоидов. Было высказано предположение, что Cco является основным фотоакцептором для диапазона red-NIR в клетках млекопитающих. Поглощение фотонов в митохондриальном Cco повышает выработку АТФ и энергоснабжение, а также может увеличить поглощение митохондриями Ca<sup>2+</sup>. Считается, что у сперматозоидов это приводит к повышению подвижности и увеличению потенциала оплодотворения. Однако в исследовании не учитывалась возможность повышения подвижности за счет локального нагрева. Результаты исследования показали, что воздействие на сперматозоиды лазерного излучения длиной волны 633 Нм при плотности мощности 31 мВт/см<sup>2</sup> не вызывает значительных уровней двухцепочечных разрывов ДНК, отмеченных γH2AX, и не вызывает значительных уровней окислительного повреждения ДНК, измеренного с помощью 8-оксо-G. Из количественного ИФА видно, что повреждение ДНК

было обнаружено в экспериментальной и отрицательной контрольных группах. Аналогичные уровни были обнаружены между этими двумя, что указывает на то, что это, вероятно, артефакт центрифугирования, криоконсервации и оттаивания [38].

С. Х. Аль-Шукри и соавторы (2015) сообщают, об исследовании, проведенном на 112 больных, страдающих хроническим простатитом, в комплексе с лечением проводили лазерные процедуры ежедневно в течение 5 минут. Курс лечения составил 10 дней. Использовалась эндополостная ректальная методика, при которой применялся световод с зеркалом, скошенным под углом 45° (СФ750). Мощность инфракрасного излучения на выходе световода составила 20 мВт, частота следования импульсов — 100 Гц. Было установлено достоверное повышение объема, уменьшение вязкости спермы, а также увеличение общего количества сперматозоидов и подвижных форм [39].

И. А. Ваисов с коллегами (2012) сообщили об исследовании 80 бесплодных мужчин в возрасте от 20 до 35 лет с астенозооспермией, получивших специфическое лечение в результате выявленных у них ИППП, и 10 фертильных мужчин (контрольная группа). Лечение проводилось лазерным терапевтическим аппаратом «Матрикс» с 4 каналами излучения для низкоинтенсивной лазерной и магнитно-лазерной терапии, с различными режимами излучения инфракрасного спектра (длина волны 0,365 мкм, импульсная мощность от 1 до 250 мВт, частота повторения импульсов до 3 000 Гц). Всем пациентам проводилось биполярное лазерное облучение яичек в боковой и продольной проекциях, ежедневно по 10 минут на каждое яичко, в течение 10 дней. Впоследствии проведенной ЛТ, у всех больных, достоверно увеличивалась жизнеспособность сперматозоидов, подвижность, численность морфологически нормальных форм ( $p < 0,01$ ). При оценке гормонального статуса было выявлено понижение значения ФСГ и незначительное увеличение содержания ЛГ ( $p < 0,05$ ) в периферической крови.

Влияние НИЛИ на семенники при нормозооспермии вызывало увеличение количества жизнеспособных форм с 78% до 88%, подвижности с 52% до 64% и количество морфологически нормальных форм сперматозоидов с 54% до 66%. Влияние НИЛИ на семенники вызывало улучшение параметров спермы и снижение уровня ФСГ у всех больных.

При идиопатическом бесплодии использование локальной НИЛИ вызывало увеличение подвижности сперматозоидов с 19% до 34% и количества морфологически нормальных форм сперматозоидов с 13% до 23%. По мнению авторов, у пациентов с олигоастенотератозооспермией целесообразно проведение курса НИЛИ при подготовке к ЭКО для улучшения качества параметров спермы [40].

## ВЫВОД

Представительный свод работ авторов из ближнего и дальнего зарубежья показывает, что ЭМИ обладают выраженным биологическим эффектом на репродуктивные органы и половые клетки мужчин и самцов иных позвоночных животных. Воздействие ЭМИ на клетку явля-



ется результатом сложных взаимосвязанных и взаимозависимых превращений. Биологический эффект ЭМИ заключается в изменении работы ферментных комплексов выработки макроэргических молекул АТФ, изменении потенциала мембран и их структурной конформации. Применение ЭМИ может приводить к изменению активности антиоксидантных ферментов, фотолиза нитрозильных комплексов, что приводит к уменьшению свободных радикалов в тканях и стабилизации негативного влияния окислительного стресса на структурную целостность ДНК сперматозоидов. Индуцируемое ЭМИ фотонное поглощение приводит к увеличению продукции АТФ и митохондриальному  $Ca^{2+}$  поглощению, что ведет к прогрессии подвижности сперматозоидов и повышает их оплодотворяющую способность. При применении отдельных протоколов ЭМИ *in vivo* на животных было установлено достоверное повышение объема спермы, уменьшения ее вязкости, а также увеличение общего количества сперматозоидов и подвижных форм в ней. Воздействие НИЛИ на семенники мужчин вызывало улучшение параметров спермы и снижение уровня ФСГ у всех больных, что указывает не только на возможность непосредственного воздействия ЭМИ на сперматозоиды, но и на опосредованный, системный гуморальный эффект. Выдвигается предположение, что из-за воздействия на клетки Лейдига некогерентный поляризованный свет приводит к гормональной активации быков, стимулируя процесс сперматогенеза. Определен химический механизм внутрнклеточного фотонного поглощения, указывающий на то, что фотонная энергия в красном свете поглощается цитохром-С-оксидазой, увеличивает выработку АТФ и тем самым повышает подвижность сперматозоидов.

Воздействие ЭМИ на сперму достоверно благоприятно влияет на число случаев оплодотворения, как показано на примере оплодотворения икринок осетровых рыб (72% без облучения против 90% при воздействии ЭМИ). Однако в зависимости от природы ЭМИ, характера и методики воздействия возможно индуцирование отрицательных последствий, таких как изменение стабильности мембран сперматозоидов, истощение ресурса пролиферации половых клеток, негативное воздействие на быстро пролиферирующие и незрелые половые клетки.

На наш взгляд особое внимание стоит уделить инфракрасному излучению (НИЛТ), так как при его применении наблюдается тенденция положительного влияния на сперматозоиды – мы видим увеличение подвижности, снижение показателя MAR-теста, снижение продуктов свободнорадикального окисления в тканях и нивелирование негативного влияния окислительного стресса на целостность структуры ДНК сперматозоидов. Улучшение состояния этих показателей приводит к нормализации эякулята. Это может стать выбором для лечения таких состояний как астенозооспермия, олигозооспермия, тератозооспермия и их сочетаний.

Несмотря на сообщения о положительном эффекте воздействия электромагнитного излучения на физиологию сперматозоидов и достоверном увеличении фертильного статуса эякулята следует расширять доказательную базу относительно безопасности применения ЭМИ при лечении бесплодия. Необходимо направить усилия на поиск безопасных протоколов воздействия ЭМИ *in vivo* и *in vitro*, с целью исключения индуцирования патологии концептуса.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wdowiak A. et al. Effect of electromagnetic waves on human reproduction // *Ann Agric Environ Med.* – 2017. – Т. 24. – № 1. – С. 13-18.
2. Потапова М.К., Боровец С.Ю., Соколов А.В., и др. К вопросу об эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии в инфракрасном спектре при секреторном бесплодии у мужчин // *Урологические ведомости.* – 2019. – Т.9. – №4. – С.11–17. <https://doi.org/10.17816/uroved9411-17>
3. Бердыш Д.С., Мирзоева Р.К. Влияние физических факторов на подвижность сперматозоидов человека // *Международный студенческий научный вестник.* – 2018. – №. 4-3. – С. 370-373.
4. Grigor'ev Yu.G. From electromagnetic smog to electromagnetic chaos. to evaluating the hazards of mobile communication for health of the population. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' -Medical Radiology and Radiation Safety*, 2018, vol. 63, no. 3, pp. 28–33 (in Russian).
5. Hamada, A.J. Cell phones and their impact on male fertility: fact or fiction / A. J. Hamada, A. Singh, A. Agarwal // *Open Reprod. Sci. J.* – 2011. – Vol. 5. – P. 125–137. <https://doi.org/10.2174/1874255601103010125>
6. Hinrikus, H. Understanding physical mechanism of low-level microwave radiation effect / H. Hinrikus, M. Bachmann, J. Lass // *Intern. J. Rad. Biol.* – 2018. – Vol. 94, N 10. – P. 877–882. <https://doi.org/10.1080/09553002.2018.1478158>
7. Логинов П.В., Николаев А.А. Эффекты микроволнового излучения крайне высоких частот на состояние сперматогенных клеток самцов белых крыс // *международный журнал экспериментального образования.* – 2014. – № 5-2. – С. 141-142
8. Плосконос М.В. Влияние миллиметрового электромагнитного излучения низкой интенсивности на процесс апоптоза мужских половых клеток // *Успехи современного естествознания.* – 2015. – № 1-6. – С. 974-976;
9. Плосконос М.В. Методы определения апоптоза сперматозоидов (Обзор литературы) // *Клин. лаб. диаг.* – 2013. – № 4. – С. 3-8.
10. Плосконос М.В. Применение эозина и йодистого пропидия для оценки жизнеспособности сперматозоидов человека // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2014. – Т. 59. – №. 11.
11. Santini S. J. et al. Role of mitochondria in the oxidative stress induced by electromagnetic fields: focus on reproductive systems // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2018. – Т. 2018.



12. Ильин Л.А., Радиационная гигиена / Ильин Л.А., Кириллов В.Ф., Коренков И.П. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 384 с. - ISBN 978-5-9704-1483-5
13. Логинов П.В., Николаев А.А. Морфофункциональное состояние репродуктивной системы самцов белых крыс в условиях воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №. 6. – С. 1438-1438.
14. Yeste M. et al. Impact of light irradiation on preservation and function of mammalian spermatozoa // *Animal reproduction science*. – 2018. – Т. 194. – С. 19-32.
15. Borhani S, Yazdi R.S. Clinical Applications of Low-Level Laser Therapy in Reproductive Medicine; A Literature Review. Preprints. 2018;2018040086. <https://doi.org/10.20944/pre-prints201804.0086.v1>.
16. Макутина В.А., Балезин С.Л., Рослый О.Ф., и др. Фрагментация ДНК в мужских половых клетках: влияние на репродукцию, причины происхождения и методы диагностики // Уральский медицинский журнал. - 2010. - № 3. - С. 123-128. [Makutina VA, Balezin SL, Roslyy OF, et al. Fragmentation of DNA in the male germ cells: impact on reproduction, the causes of origin and methods of diagnosis. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2010;(3):123-128 (In Russ.)]
17. Москвин С.В., Хадартцев А.А. Лазерный свет — можно ли им навредить? (Обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. - 2016. - Т. 23. - № 3. - С. 265-283. [Moskvin SV, Khadartsev AA. Laser light — it can harm them? (literature review). *Journal of new medical technologies*. 2016;23(3):265-283. (In Russ.)]. doi: 10.12737/21772
18. Alves M.B.R. et al. Low-level laser therapy to recovery testicular degeneration in rams: effects on seminal characteristics, scrotal temperature, plasma testosterone concentration, and testes histopathology // *Lasers in medical science*. – 2016. – Т. 31. – №. 4. – С. 695-704.
19. Taha M.F., Valojerdi M.R. Quantitative and qualitative changes of the seminiferous epithelium induced by Ga. Al. As.(830 nm) laser radiation // *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*. – 2004. – Т. 34. – №. 4. – С. 352-359.
20. Аполихин О.И., Москвин С.В. Лазерная терапия при мужском бесплодии. Ч. 1. Этиология и патогенез. Экспериментальные исследования // *Урология*. – 2017. – №. 5. – С. 115.
21. Lavi R. et al. Detailed analysis of reactive oxygen species induced by visible light in various cell types // *Lasers in surgery and medicine*. – 2010. – Т. 42. – №. 6. – С. 473-480.
22. Shahar S. et al. Light-mediated activation reveals a key role for protein kinase A and sarcoma protein kinase in the development of sperm hyper-activated motility // *Human reproduction*. – 2011. – Т. 26. – №. 9. – С. 2274-2282.
23. Moskvin S.V. Efficiency of laser therapy. Series “Effective Laser Therapy.” Т. 2 // М.–Твер: Triada. – 2014.
24. Moskvin S. V., Khadartsev A. A. EHF-laser therapy // М.–Твер: Triada. – 2016.
25. Firestone R.S. et al. The effects of low-level laser light exposure on sperm motion characteristics and DNA damage // *Journal of andrology*. – 2012. – Т. 33. – №. 3. – С. 469-473.
26. Барулин Н.В. Анализ подвижности сперматозоидов гибрида бестера под влиянием оптического излучения низкой интенсивности // *Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства*. – 2015. – №. 18 (1).
27. Барулин Н.В., Шалак М.В., Плавский В.Ю. Способ повышения активности сперматозоидов самцов осетровых рыб // *Животноводство и ветеринарная медицина*. – 2013. – №. 3.
28. Корнеева Е.И. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения для стимуляции спермиогенеза у быков-производителей // *Вестник Алтайского государственного аграрного университета*. – 2016. – №. 8 (142).
29. Евтух Л.Г. Эффективность облучения мошонки быков-производителей некогерентным поляризованным светом // *Вестник Воронежского государственного аграрного университета*. – 2015. – №. 4. – С. 65-71.
30. Jaime Catalán, Sabrina Gacem, Federico Noto, Ariadna Delgado, Bermúdez, Joan E. Rodríguez, Marc Yeste, Gill Jordi Miro Effects of red-light irradiation on the function and survival of fresh and liquid-stored donkey semen <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.03.024>
31. Catalán J. et al. Red-Light Irradiation of Horse Spermatozoa Increases Mitochondrial Activity and Motility through Changes in the Motile Sperm Subpopulation Structure // *Biology*. – 2020. – Т. 9. – №. 9. – С. 254.
32. Yeste Oliveras M. et al. Specific LED-based red light photo-stimulation procedures improve overall sperm function and reproductive performance of boar ejaculates // *Scientific Reports*, 2016, vol. 6, p. 22569. – 2016.
33. Frangez H. B. et al. Photobiomodulation with light-emitting diodes improves sperm motility in men with asthenozoospermia // *Lasers in medical science*. – 2015. – Т. 30. – №. 1. – С. 235-240.
34. Аполихин О. И., Москвин С. В. Лазерная терапия при мужском бесплодии. Ч. 2. Систематический обзор клинических исследований // *Урология*. – 2017. – №. 6. – С. 164-171.
35. Ikhayev A.B. Combined use of magnetolaser and LD-laser therapy of infertility in patients with chronic prostatitis. Abstract of the thesis. Candidate of medical sciences. Pyatigorsk. 2013. Russian (Ихаев А.Б. Комбинированное использование магнитолазерной и ЛОД лазеротерапии инфертильности у больных хроническим простатитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пятигорск. 2013. 28 с.).
36. Wright C., Milne S., Leeson H. Sperm DNA damage caused by oxidative stress: modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility // *Reproductive biomedicine online*. – 2014. – Т. 28. – №. 6. – С. 684-703.
37. Mah L. J., El-Osta A., Karagiannis T. C.  $\gamma$ H2AX: a sensitive molecular marker of DNA damage and repair // *Leukemia*. – 2010. – Т. 24. – №. 4. – С. 679-686.

38. Preece D. et al. Red light improves spermatozoa motility and does not induce oxidative DNA damage //Scientific reports. – 2017. – Т. 7. – С. 46480.
39. Аль-Шукри С. Х. и др. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на показатели эякулята у больных хроническим простатитом //Урологические ведомости. – 2015. – Т. 5. – №. 4.
40. Ваисов И.А., Шодиев Х. К., Байбеков И. М. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) в комплексном лечении бесплодных мужчин //Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. – 2012. – Т. 1. – С. 7-9.

## REFERENCES

1. Wdowiak A. et al. Effect of electromagnetic waves on human reproduction //Ann Agric Environ Med. – 2017. – Т. 24. – #. 1. – С. 13-18.
2. Potapova M.K., Borovets S.Yu., Sokolov A.V., i dr. K voprosu ob effektivnosti nizkointensivnoy lazernoy terapii v infrakrasnom spektre pri sekretornom besplodii u muzhchin //Urologicheskie vedomosti. – 2019. – Т.9. – #4. – С.11–17. <https://doi.org/10.17816/uroved9411-17>
3. Berdyish D. S., Mirzoeva R. K. Vliyanie fizicheskikh faktorov na podvizhnost spermatozoidov cheloveka //Mezhdunarodnyiy studencheskiy nauchnyiy vestnik. – 2018. – #. 4-3. – С. 370-373.
4. Grigor'ev Yu. G. From electromagnetic smog to electromagnetic chaos. to evaluating the hazards of mobile communication for health of the population. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' -Medical Radiology and Radiation Safety, 2018, vol. 63, no. 3, pp. 28–33 (in Russian).
5. Hamada, A. J. Cell phones and their impact on male fertility: fact or fiction / A. J. Hamada, A. Singh, A. Agarwal // Open Reprod. Sci. J. – 2011. – Vol. 5. – R. 125–137. <https://doi.org/10.2174/1874255601103010125>
6. Hinrikus, H. Understanding physical mechanism of low-level microwave radiation effect / H. Hinrikus, M. Bachmann, J. Lass // Intern. J. Rad. Biol. – 2018. – Vol. 94, N 10. – P. 877.
7. Loginov P.V., Nikolaev A.A. Effekty mikrovolnovogo izlucheniya krayne vyisokih chastot na sostoyanie spermatogennykh kletok samtsov belykh kryis // mezhdunarodnyiy zhurnal eksperimentalnogo obrazovaniya. – 2014. – # 5-2. – С. 141-142
8. Ploskonos M.V., Vliyanie millimetrovogo elektromagnitnogo izlucheniya nizkoy intensivnosti na protsess apoptoza muzhskikh polovyykh kletok // uspehi sovremennogo estestvoznaniya. – 2015. – # 1-6. – С. 974-976;
9. Ploskonos M.V. Metodyi opredeleniya apoptoza spermatozoidov (Obzor literaturyi) // Klin. lab. diag. – 2013. – # 4. – С. 3-8.
10. Ploskonos M. V. Primenenie eozina i yodistogo propidiya dlya otsenki zhiznesposobnosti spermatozoidov cheloveka // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. – 2014. – Т. 59. – #. 11.
11. Santini S. J. et al. Role of mitochondria in the oxidative stress induced by electromagnetic fields: focus on reproductive systems //Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2018. – Т. 2018.
12. Ilin L.A., Radiatsionnaya gigiena / Ilin L.A., Kirillov V.F., Korenkov I.P. - M. :GEOTAR-Media, 2010. - 384 s. - ISBN 978-5-9704-1483-5
13. Loginov P. V., Nikolaev A. A. Morfofunktsionalnoe sostoyanie reproductivnoy sistemyi samtsov belykh kryis v usloviyah vozdeystviya nizkointensivnogo elektromagnitnogo izlucheniya //Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. – 2014. – #. 6. – С. 1438-1438.
14. Yeste M. et al. Impact of light irradiation on preservation and function of mammalian spermatozoa //Animal reproduction science. – 2018. – Т. 194. – С. 19-32.
15. Borhani S, Yazdi RS. Clinical Applications of Low-Level Laser Therapy in Reproductive Medicine; A Literature Review. Preprints. 2018;2018040086. <https://doi.org/10.20944/pre-prints201804.0086.v1>.
16. Makutina V.A., Balezin S.L., Roslyiy O.F., i dr. Fragmentatsiya DNK v muzhskikh polovyykh kletkah: vliyanie na reproduksiyu, prichinyi proishozhdeniya i metodyi diagnostiki // Uralskiy meditsinskiy zhurnal. - 2010. - # 3. - С. 123-128. [Makutina VA, Balezin SL, Roslyy OF, et al. Fragmentation of DNA in the male germ cells: impact on reproduction, the causes of origin and methods of diagnosis. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2010;(3):123-128 (In Russ.)]
17. Moskvina S.V., Hadartsev A.A. Lazernyy svet — mozno li im navredit? (Obzor literaturyi) // Vestnik novyykh meditsinskiykh tekhnologiy. - 2016. - Т. 23. - # 3. - С. 265-283. [Moskvina SV, Khadartsev AA. Laser light — it can harm them? (literature review). Journal of new medical technologies. 2016;23(3):265-283. (In Russ.)]. doi: 10.12737/21772
18. Alves M. B. R. et al. Low-level laser therapy to recovery testicular degeneration in rams: effects on seminal characteristics, scrotal temperature, plasma testosterone concentration, and testes histopathology //Lasers in medical science. – 2016. – Т. 31. – #. 4. – С. 695-704.
19. Taha M. F., Valojerdi M. R. Quantitative and qualitative changes of the seminiferous epithelium induced by Ga. Al. As.(830 nm) laser radiation //Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery. – 2004. – Т. 34. – #. 4. – С. 352-359.
20. Apolihin O. I., Moskvina S. V. Lazernaya terapiya pri muzhskom besplodii. Ch. 1. Etiologiya i patogenez. Eksperimentalnyye issledovaniya //Urologiya. – 2017. – #. 5. – С. 115.
21. Lavi R. et al. Detailed analysis of reactive oxygen species induced by visible light in various cell types //Lasers in surgery and medicine. – 2010. – Т. 42. – №. 6. – С. 473-480.

22. Shahar S. et al. Light-mediated activation reveals a key role for protein kinase A and sarcoma protein kinase in the development of sperm hyper-activated motility //Human reproduction. – 2011. – T. 26. – №. 9. – C. 2274-2282.
23. Moskvina S. V. Efficiency of laser therapy. Series “Effective Laser Therapy.” T. 2 //M.–Tver: Triada. – 2014.
24. Moskvina S. V., Khadartsev A. A. EHF-laser therapy //M.–Tver: Triada. – 2016.
25. Firestone R. S. et al. The effects of low-level laser light exposure on sperm motion characteristics and DNA damage // Journal of andrology. – 2012. – T. 33. – №. 3. – C. 469-473.
26. Barulin N.V. Analiz podvizhnosti spermatozoidov gibrida bestera pod vliyaniem opticheskogo izlucheniya nizkoy intensivnosti //Aktualnyie problemyi intensivnogo razvitiya zhivotnovodstva. – 2015. – #. 18 (1).
27. Barulin N.V., Shalak M.V., Plavskiy V.Yu. Sposob povysheniya aktivnosti spermatozoidov samtsov osetrovyyih ryib // Zhivotnovodstvo i veterinarnaya meditsina. – 2013. – #. 3.
28. Korneeva E.I. Primenenie nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya dlya stimulyatsii spermiogeneza u bykov-proizvoditeley //Vestnik Altayskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. – 2016. – #. 8 (142).
29. Evtuh L.G. Effektivnost oblucheniya moshonki bykov-proizvoditeley nekogerentnyim polarizovannym svetom // Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. – 2015. – #. 4. – S. 65-71.
30. Jaime Catalán, Sabrina Gacem, Federico Noto, Ariadna Delgado, Bermúdez, Joan E. Rodríguez, Marc Yeste, Gill Jordi Miro Effects of red-light irradiation on the function and survival of fresh and liquid-stored donkey semen <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.03.024>
31. Catalán J. et al. Red-Light Irradiation of Horse Spermatozoa Increases Mitochondrial Activity and Motility through Changes in the Motile Sperm Subpopulation Structure //Biology. – 2020. – T. 9. – №. 9. – C. 254.
32. Yeste Oliveras M. et al. Specific LED-based red light photo-stimulation procedures improve overall sperm function and reproductive performance of boar ejaculates //Scientific Reports, 2016, vol. 6, p. 22569. – 2016.
33. Frangez H. B. et al. Photobiomodulation with light-emitting diodes improves sperm motility in men with asthenozoospermia //Lasers in medical science. – 2015. – T. 30. – №. 1. – C. 235-240.
34. Apolihin O. I., Moskvina S. V. Lazernaya terapiya pri muzhskom besplodii. Ch. 2. Sistematischeskiy obzorklinicheskikh issledovaniy //Urologiya. – 2017. – #. 6. – S. 164-171.
35. Ikhayev A.B. Combined use of magnetolaser and LD-laser therapy of infertility in patients with chronic prostatitis. Abstract of the thesis. Candidate of medical sciences. Pyatigorsk. 2013. Russian (Ikhayev A.B. Kombinirovannoe ispolzovanie magnitolazernoy i LOD lazeroterapii infertilnosti u bolnykh hronicheskim prostatitom: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Pyatigorsk. 2013. 28 s.).
36. Wright C., Milne S., Leeson H. Sperm DNA damage caused by oxidative stress: modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility //Reproductive biomedicine online. – 2014. – T. 28. – №. 6. – C. 684-703.
37. Mah L. J., El-Osta A., Karagiannis T. C.  $\gamma$ H2AX: a sensitive molecular marker of DNA damage and repair //Leukemia. – 2010. – T. 24. – №. 4. – C. 679-686.
38. Preece D. et al. Red light improves spermatozoa motility and does not induce oxidative DNA damage //Scientific reports. – 2017. – T. 7. – C. 46480.
39. Al-Shukri S. H. i dr. Vliyanie nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya na pokazateli eyakulyata u bolnykh hronicheskim prostatitom //Urologicheskie vedomosti. – 2015. – T. 5. – #. 4.
40. Vaisov I.A., Shodiev H. K., Baybekov I. M. Effektivnost nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya (NILI) v kompleksnom lechenii besplodnykh muzhchin //Novosti dermatologii i reproduktivnogo zdorovya. – 2012. – T. 1. – S. 7-9.

## SUMMARY

## REVIEW OF THE INFLUENCE OF ELECTROMAGNETIC RADIATIONS OF DIFFERENT RANGE ON THE PHYSIOLOGICAL PROCESSES OF HUMAN AND ANIMAL SPERMATOZOA

\*D.V. Zadubenko<sup>1</sup>, \*D.N. Sultanova<sup>2</sup>, M.I. Pak<sup>2</sup>, I.M. Kim<sup>2</sup>, E.K. Kilina<sup>2</sup>, V.N. Lokshin<sup>3</sup>, V.A. Golichenkov<sup>4</sup>

1. City Center for Human Reproduction  
Kazakhstan, Almaty
2. Al-Farabi Kazakh National University  
Kazakhstan, Almaty
3. International Clinical Center for Reproductology Person  
Kazakhstan, Almaty
4. Moscow State University M.V. Lomonosov  
Russian Federation, Moscow  
\*denis\_zadubenko@mail.ru

This review presents 40 experimental studies of the effect of electromagnetic radiation of various ranges on the male reproductive function of humans and other vertebrates. The review includes works performed in the period from 2010 to 2020. Currently, not only the negative effect of radio waves, X-rays and gamma radiation has been shown, but many experiments have been carried out, where with the help of electromagnetic radiation it is possible to favorably influence spermatogenesis in general and physiological, biochemical processes in spermatozoa in particular. The purpose of this bibliographic study was to search for options for exposure to electromagnetic radiation to modulate the biological processes of spermatogenesis and sperm motility in vitro.

**Key words:** *electromagnetic radiation, spermatozoa, spermatogenesis, ejaculate, infertility, fertility, asthenozoospermia, oligozoospermia, DNA fragmentation*

## ТҮЙІНДЕМЕ

## АДАМ ЖАНА ЖАНУАР СПЕРМАТОЗОИДТАРЫНЫҢ ФИЗИОЛОГИЯЛЫҚ ПРОЦЕССТЕРІНЕ ӘРТҮРЛІ ДИАПАЗОНДАҒЫ ЭЛЕКТРОМАГНЕТИКАЛЫҚ СӘУЛЕЛЕНУДІҢ ӘСЕРІН ШОЛУ

\*Д.В. Задубенко<sup>1</sup>, Д.Н. Султанова<sup>2</sup>, М.И. Пак<sup>2</sup>, И.М. Ким<sup>2</sup>, Е.К. Килина<sup>2</sup>, В.Н. Локшин<sup>3</sup>, В.А. Голиченков<sup>4</sup>

1. Қалалық адам ұрпағым өрбіту Орталығы  
Қазақстан, Алматы
2. Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті  
Қазақстан, Алматы
3. Persona репродуктологияның Халықаралық клиникалық орталығы  
Қазақстан, Алматы
4. М.В. Ломоносов атындағы Мәскеу мемлекеттік университеті  
Ресей, Мәскеу

Бұл шолуда адамдар мен басқа омыртқалылардағы ер даралардың репродуктивтік қызметіне әртүрлі диапазондағы электромагниттік сәулеленудің әсерін зерттеу бағытындағы 40 эксперименталды зерттеулер ұсынылған. Шолу 2010-2020 жылдар аралығында орындалған жұмыстарды қамтиды. Қазіргі уақытта радиотолқындардың, рентген сәулелерінің және гамма-сәулеленудің жағымсыз әсерлері ғана емес, сонымен қатар электромагниттік сәулеленудің көмегімен сперматогенез және сперматозоидтардағы физиологиялық, биохимиялық процестерге жағымды әсер етуге болатындығы көптеген эксперименттер жүргізіліп дәлелденуде. Осы библиографиялық зерттеудің мақсаты *in vitro* жағдайындағы сперматогенездің биологиялық процестері мен сперматозоидтардың қозғалыштығын модуляциялау үшін электромагниттік сәулеленудің әсер ету нұсқаларын іздеу болды.

**Түйін сөздер:** *электромагниттік сәулелену, сперматозоидтар, сперматогенез, эякулят, бедеулік, құнарлылық, астенозооспермия, олигозооспермия, ДНҚ фрагментациясы*

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Д.В. Задубенко** – PhD-докторант, шифр 8D.051.01 «Биология», спец. лаборатории ГКП на ПХВ «Городской центр репродукции человека» УОЗ

г.Алматы, Казахстан

e-mail: denis\_zadubenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5007-3281>

**В.Н. Локшин** – академик НАН РК, д.м.н., профессор, генеральный директор МКЦР PERSONA, Президент КАРМ,

г.Алматы, Казахстан

e-mail: v\_lokshin@persona-ivf.kz

<https://orcid.org/0000-002-4792-5380>

**Д.Н. Султанова** – стажер-исследователь кафедры биоразнообразия и биоресурсов Каз НУ им.Аль-Фараби,

г. Алматы, Казахстан

e-mail: daniya-99@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7063-0727>

**И.М. Ким** – стажер-исследователь кафедры биоразнообразия и биоресурсов Каз НУ им.Аль-Фараби,

г. Алматы, Казахстан

e-mail: muhamediyar\_i@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8561-4324>

**М.И. Пак** – кафедры биоразнообразия и биоресурсов Каз НУ им.Аль-Фараби,

г. Алматы, Казахстан

e-mail: Parkmrb@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3424-1457>

**Е.К. Килина** – стажер-исследователь кафедры молекулярной биологии Каз НУ им.Аль-Фараби,

г. Алматы, Казахстан

e-mail: kilina-111@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4674-1229>

**В.А. Голиченков** – д.б.н., профессор кафедры эмбриологии МГУ им. М.В.Ломоносова,

e-mail: av\_bioem@mail.ru



## ИСКУССТВЕННАЯ АКТИВАЦИЯ ООЦИТОВ – ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ЛАБОРАТОРНЫЙ И КЛИНИЧЕСКИЙ ИСХОД С ВИТРИФИЦИРОВАННЫМИ ДОНОРСКИМИ ЯЙЦЕКЛЕТКАМИ

Н.П. Нигматова MMedSci\*, Б.Ж. АбдильмановаMD<sup>1</sup>, Б.Б. Калдарбекова<sup>1</sup>, Г.Г. Арстанбаева<sup>1</sup>,  
Е. Буянжаргал<sup>1</sup>, К.Б. КажибековMD<sup>1</sup>, Н.М. ХоникMD<sup>1</sup>, В.Н. ЩиголевMD, PhD<sup>2</sup>.

1. Клиника репродукции человека «Геном-Астана»  
Казахстан, Нур-Султан

2. Центральный офис сети «Геном»,  
Москва, Россия

### АННОТАЦИЯ

#### ВВЕДЕНИЕ

Донорство ооцитов является установленным трендом в лабораторной и клинической практике. Витрификация донорских ооцитов в целях создания криобанка – это целесообразный и эффективный процесс. В то же время, для клинической эффективности также важно количество размораживаемых донорских ооцитов, рекомендуется в среднем 10-15 яйцеклеток. В данном исследовании мы демонстрируем, что за счет использования искусственной активации можно уменьшить количество размораживаемых донорских ооцитов, соответственно, сделать программу более доступной для пациентов без вреда для лабораторных и клинических показателей.

Цель исследования: Цель исследования – улучшить качество blastocyst при использовании искусственной активации с витрифицированными донорскими ооцитами. Можно ли увеличить за счет этого шансы на наступление беременности и рождение ребенка при размораживании небольшого количества ооцитов – 6-8?

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование были включены 40 свежих (Группа А) и 12 донорских программ с витрифицированными ооцитами (Группа Б). У всех как метод оплодотворения применено ИКСИ. В группе Б была также применена искусственная активация ооцитов методом ионофора кальция. Для вычисления статистической разницы между группами был использован Т тест Стьюдента. Значение  $P < 0.05$  рассматривалось как статистически значимая разница.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Основная масса рабочих blastocyst 93% (14/15) в группе Б и 72% в группе А, сформировалась на 5 сутки. Частота наступления клинической беременности (ЧНКБ) не различается между группами А и Б и составляет 52.5% и 50% соответственно. Частота пролонгированной беременности составляет 50% в группе А и 33% в группе Б. Частота имплантации незначительно выше в группе Б, 42%, по сравнению с группой А, 39%. Частота рождения детей выше в группе А (50%) по сравнению с группой Б (25%), но разница статистически не значимая.

#### ВЫВОДЫ

Исходя из данных нашего исследования, мы считаем, что искусственную активацию ооцитов целесообразно применять с витрифицированными донорскими ооцитами. Это позволит сократить расходы клиники, разделив клетки одного донора на несколько программ, позволит исключить синхронизацию свежего донора и реципиента для переноса эмбрионов, и позволит снизить затраты пациентов не уменьшая шансы на успех.

**Ключевые слова:** донация, ооциты, рабочие blastocyst, искусственная активация, ЭКО, бесплодие.

#### ВВЕДЕНИЕ

Донорство ооцитов является установленным трендом в лабораторной и клинической практике, его применение дает высокие результаты [1]. Распространенная форма использования свежих донорских ооцитов влечет за собой определенные минусы. Работа клиники со свежими донорами требует синхронизации донора и реципиента. Реципиенту возможно придется ждать своей очереди для использования ооцитов определенного донора, так как

выбор донора осуществляется по схожести фенотипических признаков. Дополнительно, в силу того, чтобы сохранить пациента, клиники могут стимулировать донора непрерывно, что может привести к ухудшению компетентности клеток и, следовательно, к снижению клинических результатов. Потеря репутации клиники в глазах пациента может вызвать также другой факт, отсутствие яйцеклеток у донора в момент трансвагинальной пунк-

ции, что неприемлемо для клиники. Более того, затрагивается вопрос биологической безопасности, так как рекомендуется наличие карантинного периода полученного биоматериала, независимо это мужские или женские половые клетки [2], хотя прецедент еще не встречался [1]. Указанные недостатки могут быть решены за счет витрификации донорских ооцитов в виде создания криобанка.

Криоконсервация спермы и эмбрионов уже давно подтвердила свою эффективность и стабильность, в то время как, замораживание ооцитов длительное время требовало интенсивного исследования и оптимизации процесса [1]. С созданием системы витрификации, стабильность и оптимизация протокола замораживания и результатов возросла и вывела витрификацию ооцитов на новый уровень [3, 4].

Витрификация ооцитов открывает новые горизонты: сохранение фертильности онкологических пациентов, женщин, желающих отложить материнство, отсутствие партнера на момент забора ооцитов, нормативно-правовые акты государства, регулирующие криоконсервацию эмбрионов [1].

Авторы Herrero et al. [5] делают акцент на то, что в наше время даже предпочтительнее замораживать ооциты, а не эмбрионы. Генерирование большого количества эмбрионов порождает вопросы этического характера, особенно, в странах, где эмбрион имеет статус отдельного полноценного живого существа. Также для женщины целесообразнее хранить ооциты в качестве фертильного потенциала, так как она будет иметь возможность заводить детей от своих партнеров (более чем одного).

Возвращаясь к вопросу витрификации донорских ооцитов в целях создания криобанка, это целесообразный и эффективный процесс. Проведены исследования по изучению времени хранения донорских ооцитов и влияния времени на лабораторные и клинические показатели [6]. Результаты исследования продемонстрировали, что витрификация донорских ооцитов в целях длительного хранения (шести лет) не оказывают негативного влияния на кумулятивные клинические показатели [6]. В то же время, авторы нескольких публикаций демонстрируют, что для клинической эффективности также важно количество размораживаемых донорских ооцитов, в среднем 10-15 яйцеклеток [4,6]. Но в условиях нашего государства, при наличии высокой стоимости одного ооцита, маловероятно, что основная масса популяции пациентов позволит себе выкупить 10-15 донорских витрифицированных ооцитов.

Таким образом, мы в данном исследовании демонстрируем, что применение искусственной активации ооцитов методом ионофора кальция с витрифицированными донорскими ооцитами положительно влияет на оплодотворение, развитие, наступление клинической беременности и рождения ребенка. Предположительно за счет использования искусственной активации можно уменьшить количество размораживаемых донорских ооцитов, соответственно, сделать программу с витрифицированными донорскими ооцитами более доступной для пациентов без вреда для лабораторных и клинических показателей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### *Участники, оварийная стимуляция и подготовка эндометрия*

Данное исследование представляет собой ретроспективное контролируемое исследование. Использованы данные ЭКО программ с января по декабрь 2019 года включительно. В этот период проведено 73 донорских программы: 59 свежих донорских программ, 14 донорских программ с витрифицированными ооцитами.

Донорские программы без переноса, в целях ПГТ и витрификации (AllFreeze) были исключены из данного исследования. Программы, где часть ооцитов – свежие и часть – замороженные, были исключены из исследования. Анализ данных донорских программ проведен и исключены непрофессиональные доноры (родственница, подруга, знакомая); в расчет взяты только профессиональные доноры, отобранные согласно алгоритму подбора донора, основанного на законодательной базе ВРТ в Республике Казахстан.

Таким образом, в анализ данных данного исследования включены законченные программы со свежим переносом, 52 донорские программы: 40 свежих донорских программ и 12 донорских программ с витрифицированными ооцитами.

Средний возраст профессиональных доноров в группах А и Б составил  $25,9 \pm 3,2$  и  $26,5 \pm 3,2$  соответственно. Группа А ( $n = 40$ ) – группа участников со свежими донорскими ооцитами. Группа Б ( $n = 12$ ) – группа участников с витрифицированными донорскими ооцитами. В целях контроля исследования, были проанализированы базовые параметры женских доноров в обеих группах такие как: средний возраст, индекс массы тела, продолжительность стимуляции, уровень АМГ и ФСГ на 2-3 день.

Гормональная стимуляция яичников у доноров в обеих группах не отличалась по гормональным препаратам и дозировкам и проведена следующим образом.

С 3 дня менструального цикла донорам яйцеклеток назначено 75 МЕ рекомбинантного ФСГ (Gonal-F; MerkSerono) и 150/75 МЕ рекомбинантного ФСГ и ЛГ (Pergoveris; MerkSerono). На 6-7 день стимуляции, врачи добавили 0,25 мг антагониста (Cetrotide; MerkSerono). Триггер был назначен, когда по ультразвуковому исследованию (УЗИ) визуализировались фолликулы, основная масса которых в диаметре составляла 18, 19 и 20 мм. Триггером служил 0,2 мг агонист (Diphereline; IpsenPharma). Через 36-37 часов от времени триггера проводилась трансвагинальная пункция с забором ооцитов.

Двух доноров в группе А и трех доноров в группе Б врачи стимулировали со 2 фазы менструального цикла по следующей схеме. С момента произошедшей овуляции, назначали однократно 150 мкг корифоллитропин альфа (Elonva; Organon, Netherlands). Когда основная масса фолликулов в диаметре достигала 17-18 мм по УЗИ, назначали триггер – 0,2 мг агонист (Diphereline; IpsenPharma). Через 36-37 часов от времени триггера проводилась трансвагинальная пункция с забором ооцитов. Длительность стимуляции была одинакова для классического типа и со второй фазы стимуляции.

Подготовка эндометрия реципиентов (пациенток) на свежий перенос осуществлялась следующим образом. С 21 дня менструального цикла врачи назначали 3,75 мг агонист (Diphereline; IpsenPharma). Со дня трансвагинальной пункции (0 день культивирования) было назначено прогестерон в виде 8% геля (Crinon; MerkSerono) и 400 мг гестаген (Utrogestan; BesinsHealthcare, SA). С 3 дня стимуляции врачи добавили эстрадиол в виде 0,1% геля (Divigel; OrionCo, Finland). Перенос эмбрионов проводился на 5 день культивирования пациентке. При наличии беременности и ее подтверждения по УЗИ (хотя бы одно плодное яйцо) пациентка продолжала принимать эстрогены до 6-7 недели беременности, гестагены до 12 недель.

### **Витрификация и размораживание**

Денудация и витрификация ооцитов были выполнены через 39–42 часов от времени триггера в зависимости от загрузки лаборатории. Для витрификации донорских ооцитов была использована открытая система замораживания, метод Cryotop с минимальными модификациями (KitazatoBiopharmaCo., Japan), изначально описанный доктором Kuwayama[3]. Эквilibрация ооцитов проводилась при комнатной температуре в 3 этапа в течение 14 минут, затем они перенесены в раствор витрификации (VS) на 40-45 секунд. Через 40-45 секунд, эмбриолог переносил ооциты на носитель Криотоп и незамедлительно опускал носитель с яйцеклетками в жидкий азот. Данный этап с момента переноса яйцеклеток в раствор витрификации не превышал 60-63 секунд. На один носитель – не более трех ооцитов согласно алгоритму нашей лаборатории.

Для размораживания (Kitazato BiopharmaCo., Japan) эмбриолог опускал носитель Криотоп с ооцитами в раствор оттаивания (TS) на 60 секунд, затем перекладывал ооциты в последующие растворы согласно протоколу Китазато. Время размораживания одного носителя Криотоп составляло 10 минут.

После переноса эмбрионов, витрификация «лишних» blastocyst в обеих группах проведена согласно протоколу Китазато с минимальными модификациями.

### **Проведение ИКСИ, искусственной активации ооцитов методом ионофором кальция и культивирование**

В ЭКО программах обеих групп был применен метод ИКСИ как метод оплодотворения в данном исследовании независимо от качества эякулята. В группе А оплодотворение методом ИКСИ проводилось через 40 часов от времени триггера. В группе Б ИКСИ после размораживания донорских ооцитов проводилось через 2-3 часа.

Более того, в группе Б использовали дополнительную методику искусственной активации ооцитов ионофором кальция. Инжектированные размороженные ооциты инкубировали в готовом рабочем растворе ионофора кальция с молярной концентрацией 10  $\mu\text{M}$  в течение 5 минут. Далее проводился обычный этап культивирования.

Оценка оплодотворения проводилась на следующее утро (1 сутки) по Z шкале (Zscore) предложенной Scottetal. [7] с небольшими модификациями адаптированные в нашей лаборатории.

Зиготы культивировались в моношаговой среде SageHSA до 6 суток включительно в условиях 5,9% углекислого газа, 5,0% кислорода при 37.0oC. Оценка blastocyst была проведена согласно системе оценки Gardnerand Schoolcraft [8, 9]. Рабочие blastocyst – это blastocyst хорошего качества (3BB и выше) пригодные для проведения преимплантационного генетического тестирования (ПГТ) и/или витрификации; ранние blastocyst и начало кавитации не учитывались. Частота формирования рабочих blastocyst была рассчитана от числа зигот культивировавшихся до 5 и 6 суток развития: эмбрионы, перенесенные ранее 5 суток развития, в расчет не брали.

### **Перенос эмбрионов.**

На перенос эмбрионов использовали катетер Cook, серия Gardia, (K-JETS-7019, CookMedical) используя стандартную технику под ультразвуковым контролем. В нашей лаборатории, система оценки эмбрионов на 2-3 сутки (стадия дробления) проводится согласно испанской шкале оценки ASEBIR [10]. Эмбрион хорошего качества на 3 сутки считался эмбрион с 7–16 клетками и не более 25% фрагментации. Blastocystой считается эмбрион 5–6 суток развития с наличием внутриклеточной массы и трофэктодермы [8, 9].

### **Клинический итог**

Отчет по клиническому итогу в следующем формате: частота имплантации – количество имплантировавшихся эмбрионов по УЗИ делить на количество перенесенных эмбрионов; биохимическая беременность – положительный бета ХГЧ на 12-14 день после переноса эмбрионов; клиническая беременность – наличие хотя бы одного плодного яйца в полости матки по УЗИ на 5-6 неделе после переноса эмбрионов; пролонгирующая клиническая беременность – развивающаяся беременность минимум в течение 12 недель (первый триместр); рождение детей – количество рожденных детей.

### **Статистический анализ данных**

Статистический анализ данных проведен с использованием формул в XL-таблице; рассчитаны среднее значение и стандартное отклонение. Онлайн тест Колмогорова-Смирнова[11] был использован для всех лабораторных параметров для определения нормального распределения данных. Под определение «соответствие нормальному распределению» не попали следующие три параметра: группа А «уровень ФСГ на 3 день», группа А «рабочие blastocyst», группа А «количество эмбрионов на перенос». Для вычисления статистической разницы между группами был использован T тест Стьюдента [11]. Значение  $P < 0.05$  рассматривалось как статистически значимая разница.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

В таблице 1 представлены данные о базовых характеристиках доноров яйцеклеток. Базовые характеристики, такие как средний возраст донора ооцитов, индекс массы тела, уровень ФСГ на 3 день и длительность стимуляции, статистически не отличаются между группами А и Б. Количество размороженных ооцитов на программу в

группе Б, в среднем, составило  $8,0 \pm 1,8$ . Жизнеспособность ооцитов после размораживания составила 74%. Данные (таблица 1) наглядно демонстрируют статистически значимую разницу в количестве зрелых ооцитов на ИКСИ, оплодотворенных ооцитов, рабочих бластоцист. Не выявлена статистически значимая разница в следующих лабораторных параметрах между группами: частота оплодотворения и частота формирования рабочих

бластоцист. Более того, хочется отметить, что основная масса рабочих бластоцист 93% (14/15) в группе Б сформировалась на 5 сутки. В группе А 72% рабочих бластоцист сформировались на 5 сутки. После переноса эмбрионов в полость матки, «лишние» бластоцисты (минимум одна) подвергались витрификации: в группе Б, показатель составил 42% (5/12) программ с витрификацией рабочих бластоцист и в группе А – 83% (33/40).

Таблица 1 - Базовые характеристики доноров ооцитов и сравнительные лабораторные параметры между группами.

	Группа А	Группа Б	P-value
	Свежие донорские ооциты	Витрифицированные донорские ооциты с Cai	
	(n= 40)	(n=12)	
Средний возраст донора ооцитов	$25,9 \pm 3,2$	$26,5 \pm 3,2$	0,284
ИМТ (индекс массы тела) кг/м <sup>2</sup>	$22,7 \pm 2,6$	$23,2 \pm 4,7$	0,315
Уровень АМГ на 3 день (мМЕ/мл)	$4,36 \pm 1,2$	$5,19 \pm 2,2$	0,02
Уровень ФСГ на 3 день (мМЕ/мл)	$9,04 \pm 3,9$	$8,5 \pm 4,2$	0,345
Длительность стимуляции (кол-во дней)	$9,7 \pm 0,9$	$9,7 \pm 0,6$	0,465
Кумулюс-ооцит комплексы (n)	$14,3 \pm 4,9$ (572)	(-)	NA
Количество метафаза II ооцитов (n)	$10,55 \pm 3,5$ (422)	(-)	NA
Количество размороженных метафаза II ооцитов (n)	(-)	$8,0 \pm 1,8$ (96)	NA
Количество ижектированных метафаза II ооцитов (n)	$10,55 \pm 3,5$ (422)	$5,91 \pm 1,5$ (71)	0,000032
Оплодотворенные ооциты (n)	$7,8 \pm 2,8$ (312)	$4,08 \pm 1,6$ (49)	0,000042
Рабочие бластоцисты (n)	$2,77 \pm 1,7$ (111)	$1,25 \pm 1,28$ (15)	0,004
Частота оплодотворения % (n)	74% (312/422)	69% (49/71)	0,337
Частота формирования рабочих бластоцист % (n)	36% (111/312)	30,6% (15/49)	0,236

\* Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение;  
Cai – использование искусственной активации ооцитов методом ионофора кальция;

**Рабочие бластоцисты** – бластоцисты ЗВВи выше по системе Gardner and Schoolcraft 1999;  
**Pvalue < 0,05** – статистически значимая разница;  
NA – (not applicable) – неприменимо.

В таблице 2 представлены клинические данные обеих групп. Количество переносов в группе А составило 40, в группе Б – 12 переносов. Количество эмбрионов на перенос, в среднем, не отличается между группами А и Б:  $1,6 \pm 0,5$  и  $1,58 \pm 0,5$  соответственно. По результатам видно, что основная масса переносов составляет на 5 сутки 80% в группе А и 59% в группе Б. Частота наступления клинической беременности (ЧНКБ)

не различается между группами А и Б и составляет 52,5% и 50% соответственно. Частота пролонгированной беременности составляет 50% в группе А и 33% в группе Б. Частота имплантации незначительно выше в группе Б – 42%, по сравнению с группой А – 39%. Частота рождения детей выше в группе А (50%) по сравнению с группой Б (25%), но разница статистически не значимая.



Таблица 2 – Сравнение клинических данных между группами.

	Группа А	Группа Б	P-value
Количество переносов (n)	40	12	
Количество переносов на 3 сутки % (n)	2,5% (1)	8% (1)	NA
Количество переносов на 4 сутки % (n)	17,5% (7)	33% (4)	NA
Количество переносов на 5 сутки % (n)	80% (32)	59% (7)	NA
Количество эмбрионов на перенос (n)	1,6 ± 0,5	1,58 ± 0,5	0,157
Частота биохимической беременности % (n)	52,5% (21)	50% (6)	0,213
Частота клинической беременности % (n)	52,5% (21)	50% (6/12)	0,213
Частота пролонгирующей клинической беременности % (n)	50% (20/40)	33% (4/12)	0,226
Частота рождения детей (LBR) % (n)	50% (20/40)	25% (3/12)	0,103
Частота имплантации % (n)	39% (26/67)	42% (8/19)	0,481
Случаи синдрома гиперстимуляции яичников (n)	0	0	

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании базовые данные доноров-женщин в обеих группах таковы: средний возраст, индекс массы тела, продолжительность стимуляции, уровень ФСГ на 2 – 3 день статистически не отличаются между группами (таблица 1). Несколько доноров в обеих группах А и Б были стимулированы гормональным препаратом корифоллитропинальфа (однократно) со второй фазы стимуляции, но выделять их в отдельную группу не имело смысла. Исследования демонстрируют отсутствия отличия в лабораторных и клинических результатах в сравнении с алгоритмами многократных инъекций рекомбинантных гонадотропинов в первой фазе стимуляции [12, 13].

Наглядно видно, что использование свежих донорских ооцитов имеет статистически значимое преимущество в количестве (таблица 1). При использовании небольшого количества витрифицированных донорских ооцитов на программу в связи со стоимостью, результаты нашего исследования демонстрируют положительный лабораторный и клинический исход с использованием метода искусственной активации, учитывая, что частота оплодотворения и формирования рабочих blastocyst статистически не отличается между группами А и Б (таблица 1 и 2).

Помимо этого, основная масса blastocyst хорошего качества (ЗВВ и выше) формировалась на 5 сутки в группах со свежими и витрифицированными донорскими ооцитами, 72% и 93% соответственно. Примерно, при таком же количестве ооцитов, размораживаемых 5,62 (5,32-5,93СИ) и инжестированных 4,78 (4,54-5,03СИ), только в одном из трех европейских центров перенос эмбрионов в полость матки проводился на стадии blastocyst (на 5 сутки) и составил 36,5% от общего количества переносов [4], в то время как в нашем исследовании в группе Б, перенос на 5 сутки составил 59% (таблица 2).

Протокол витрификации яйцеклеток широко используется в мировой практике. На сегодняшний день, витри-

фикация является оптимальным решением криоконсервации ооцитов по сравнению с процессом медленного замораживания [14]. В научном обществе немало дебатов касательно использования открытой или закрытой системы витрификации в целях обеспечения безопасности биологического материала, но конкретных рекомендаций и требований по предпочтению закрытой системы витрификации нет [14,15,16].

Витрификация ооцитов уже не является экспериментальной моделью согласно данным Американского сообщества по репродуктивной медицине и Сообщества по вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ). Данные демонстрируют одинаковые шансы на наличие хромосомных отклонений, врожденных пороков развития между свежими и витрифицированными ооцитами [17]. Протокол витрификации ооцитов позволил имплементировать в практику ВРТ новые направления такие как замораживание донорских ооцитов для создания крио банка и сохранения фертильности пациенток.

Согласно международным публикациям, жизнеспособность донорских ооцитов в среднем составляет 90% [6], в нашем исследовании показатель ниже – 74%. Мы предполагаем, что это связано, в первую очередь, с количеством протоколов размораживания (n = 3 610) и количеством размораживаемых донорских ооцитов (n = 37 725) в клинике ИВИ Валенсия по сравнению с нашим исследованием: 12 протоколов размораживания и 96 размораживаемых ооцитов стадии М2. Чем выше цифры, тем достовернее и адекватнее статистические данные.

Частота наступления клинической беременности (ЧНКБ) не отличается между группами 52,5% и 50% (таблица 2). Частота рождения детей ниже в группе Б, но статистически незначимая разница (таблица 2) и мы не связываем это с применением искусственной активации ооцитов.

Искусственная активация яйцеклеток широко применяется в практике вспомогательных репродуктивных



технологий при тяжелом мужском факторе и весьма успешно [18,19,20]. Более того, авторы демонстрируют значительное увеличение формирования бластоцист на 5 сутки, соответственно, увеличивая клинические показатели такие как частота имплантации, частота клинической беременности и рождения детей [19]. Дефицит ионов кальция в цитоплазме во время проникновения сперматозоида в яйцеклетку приводит к нарушению активации яйцеклетки для дальнейшего оплодотворения и дробления. Пики ионов кальция разной по длине и амплитуде наблюдаются на этапах формирования пронуклеусов, первичного деления и последующего развития эмбрионов. [18,19]

В силу нашего опыта согласимся с авторами [19], что помимо увеличения количества оплодотворенных ооцитов, качества оплодотворения, улучшается выход и качество бластоцист. На начальном этапе работы с витрифицированными яйцеклетками, мы наблюдали те же признаки, что при тяжелом мужском факторе: наличие сегрегации пронуклеусов, слабое оплодотворение, слабое деление на 2-3 сутки. Наблюдения навели на мысль, что можно применить искусственную активацию к замороженным ооцитам, спекулируя тем, что возможно витрификация и/или размораживание приводят к замедленному выбросу ионов кальция или в недостаточном количестве в цитоплазму яйцеклетки во время оплодотворения. Более того, согласно авторам, применение искусственной активации методом ионофора кальция не вызывает ошибок в сегрегации хроматид во время мейоза ооцита, который завершается в момент оплодотворения [20,21]. Таким образом, мы полагаем, что использование ионофора кальция безопасно с витрифицированными ооцитами.

Возвращаясь к вопросу о целесообразности применения искусственной активации ооцитов: исходя из данных нашего исследования, мы считаем, что этот метод

позволит эффективно работать с витрифицированными донорскими ооцитами. В исследовании Cobo et al. [6] при использовании 6 ооцитов без искусственной активации, кумулятивная частота рождения детей (CLBR) составляет 6.1%, наши данные демонстрируют 25% (таблица 2). Более того, будущие кумулятивные клинические показатели по частоте клинической беременности, частоте рождения детей, будут выше в связи с тем, что «лишние» бластоцисты (минимум одна) заморожены в группе Б, 42% (5/12) программ с витрификацией рабочих бластоцист. Чтобы увеличить показатели до 40-60% по кумулятивной частоте рождения детей (CLBR) необходимо 10-15 донорских ооцитов на одну программу согласно модели прогнозирования данных ИВИ Валенсия [6]. В условиях нашей страны, это ляжет огромным финансовым грузом на плечи пациентов, так как стоимость рассчитывается на один витрифицированный донорский ооцит, а не на одну программу ЭКО. Поэтому, чтобы витрификация донорских ооцитов в виде создания криобанка выглядела ликвидно, необходимо найти пути повышения лабораторной и клинической эффективности, по возможности до уровня программ с использованием свежих донорских ооцитов. Но отметим, что применение искусственной активации ооцитов не заменяет качество, компетентность самих клеток и качество выполняемых процедур витрификации и размораживания.

Резюмируем, что при небольшом количестве витрифицированных донорских ооцитов вполне реально добиться формирования рабочих бластоцист и хороших клинических показателей с использованием искусственной активации ооцитов. Это позволит сократить расходы клиники, разделив клетки одного донора на несколько программ, позволит исключить синхронизацию свежего донора и реципиента для переноса эмбрионов, и позволит снизить затраты пациентов не уменьшая шансы на успех.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cobo A., Meseguer M., Remohi J., Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Human Reproduction*. 2010; 25(9): 2239-2246. Doi: 10.1093/humrep/deq146
2. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine and Practice Committee of Society of Assisted Reproduction Technology. 2008 guidelines for gamete and embryo donation: a practice committee report. *Fertility Sterility*. 2008; 90(5): S30-44. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.090
3. Kuwayama, M. Highly efficient vitrification for cryopreservation of human oocytes and embryos: the Cryotop method. *Theriogenology*. 2007; 67(1): 73-80. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2006.09.014
4. Rienzi L., Cobo A., Paffoni A., Scarduelli C., Capalbo A., Vajta G. et al. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. *Human Reproduction*. 2012; 27(6): 1606-1612. DOI: 10.1093/humrep/des088
5. Herrero L., Pareja S., Aragonés M., Cobo A., Bronet F., Garcia-Velasco J.A. Oocyte versus embryo vitrification for delayed embryo transfer: an observational study. 2014; 29: 567-572. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.07.016>
6. Cobo A., Garrido N., Pellicer A., Remohi, J. Six years' experience in ovum donation using vitrified oocytes: report of cumulative outcomes, impact of storage time, and development of a predictive model for oocyte survival rate. *Fertility Sterility*. 2015; 104(6): 1426-1434. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.020
7. Scott L., Alvero R., Leondires M., Miller, B. The morphology of human pronuclear embryos is positively related to blastocyst development and implantation. *Human Reproduction*. 2000; 15: 2394-2403. DOI: 10.1093/humrep/15.11.2394

8. Gardner D.K. and Schoolcraft W.B. In vitro culture of human blastocysts. In Jansen, R. and Mortimer, D. (eds). *Toward Reproductive Certainty: Fertility and Genetics Beyond 1999*. 1999a. London: Parthenon Publishing 378–388.
9. Gardner D.K. and Schoolcraft W.B. Culture and transfer of human blastocysts. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 1999b; 11: 307–331. DOI: 10.1097/00001703-199906000-00013
10. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Human Reproduction*. 2011; 26(6): 1270–1283. <https://doi.org/10.1093/humrep/der037>
11. Формулы для статистического анализа <https://www.socscistatistics.com/tests/kolmogorov/default.aspx>
12. Pouwer A.W., Farquhar C., Kremer J.A.M. Long-acting FSH versus daily FSH for women undergoing assisted reproduction. 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD009577.pub2
13. Yovich J.L., Keane K.N., Borude G., Dhalival S.S., Hinchliffe P.M. Finding a place for corifollitropin within the PIVET FSH dosing algorithms. *Reproductive Biomedicine Online*. 2018; 36: 47-58. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.09.017
14. De Los Santos M.J., Apter S., Coticchio G., Debrock S., Lundin K., Plancha C.E., Prados F., Rienzi L., Verheyen G., Woodward B., Vermeulen N. Revised guidelines for good practice in IVF laboratories. *Human Reproduction*. 2015; 31(4): 685-6. doi: 10.1093/humrep/dew016. Epub 2016 Feb 17.
15. Vajta G., Rienzi L., Ubaldi, F.M. Open versus closed systems for vitrification of human oocytes and embryos. *Reproductive BioMedicine Online*. 2015; 30: 325-333. Doi: 10.1016/j.rbmo.2014.12.012.
16. Cai H., Niringiyumukiza J.D., Li Y., Lai Q., Su P., Xiang, W. Open versus closed vitrification system of human oocytes and embryos: a systematic review and meta-analysis of embryologic and clinical outcomes. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018; 16 (123). Doi: 10.1186/s12958-018-0440-0.
17. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertility Sterility*. 2013; 99(1): 37-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.028.
18. Borges E., de Almeida Ferreira Braga D.P., de Sousa Bonetti T.C., Iaconelli A., Goncalves Franco J. Artificial oocyte activation with calcium ionophore A23187 in intracytoplasmic sperm injection cycles using surgically retrieved spermatozoa. *Fertility Sterility*. 2008; 92 (1): 131-136. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.046
19. Ebner T., Oppelt P., Wober M., Staples P., Mayer R.B., Sonnleitner U et al. Treatment with Ca<sup>2+</sup> ionophore improves embryo development and outcome in cases with previous developmental problems: a prospective multicenter study. *Human Reproduction*. 2014. Doi: 10.1093/humrep/deu285
20. Phan V.Y., Littman E., Harris D., La A. Pregnancy after the calcium ionophore activation and aneuploid screening using A-CGH in globozoospermia patient. *Human Genetics and Embryology*. 2015. <http://dx.doi.org/10.4172/2161-0436.1000123>
21. Capalbo A., Ottolini C.S., Griffin D.K., Ubaldi F.M., Handyside A.H., Rienzi, L. Artificial oocyte activation with calcium ionophore does not cause a widespread increase in chromosome segregation errors in the second meiotic division of the oocyte. *Fertility Sterility*. 2016; 105(3): 807-813. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.017>
22. Nigmatova N. P., Abdilmanova B. Zh., Kazhibekov K.B., Kaldarbekova B.B., Lokshin V.N. New opportunities in the field of ART. *Reproductive medicine*. - No. 3 (36), - 2018, pp. 15 - 19.

## SUMMARY

### ARTIFICIAL OOCYTE ACTIVATION IMPROVES THE LABORATORY AND CLINICAL OUTCOME IN VITRIFIED DONOR OOCYTE GROUP

**N.P. Nigmatova MMedSci\***, **B.Zh. Abdilmanova MD1**, **B.B. Kaldarbekova1**, **G.G. Arstanbaeva1**, **Y. Buyanzhargal1**, **K.B. KazhibekovMD1**, **N.M. Khonik MD1**, **V.N. ShchigolevMD, PhD2**

1. Genom-Astana Fertility Center,  
Kazakhstan, Nur-Sultan,  
2. Genom,  
Russia, Moscow

**Introduction:** Oocyte donation is proved effective. Vitrification of donor eggs allows creation of donor egg banking. Simultaneously, for good clinical outcome it is recommended to thaw 10-15 oocytes at once. In the current study, we demonstrate the benefit of using artificial oocyte activation in order to reduce the number of thawed donor eggs for IVF program without any affect on laboratory and clinical outcome.

**Aim of study:** To improve the good quality blastocyst formation rate using artificial activation with vitrified donor eggs. Is it possible to increase the clinical pregnancy rate (CPR) and live birth rate (LBR) thawing only 6-8 donor eggs?

**Materials and Methods:** The retrospective cohort study included 40 fresh (Group A) and 12 vitrified (Group B) donor egg programs. ICSI was conducted to all oocytes. In Group B, we also used artificial oocyte activation with calcium ionophore. Student T test was used to infer statistical significance. P value < 0.05 was considered significant.

**Results:** The fertilization and good quality blastocyst formation rate is not different between the groups. The majority of usable blastocysts, 72% in Group A and 93% in Group B were formed on Day 5. The CPR is not statistically different between groups A and B and is 52.5% and 50% respectively. The IR is not statistically significant and is 39% in Group A and 42% in Group B. The LBR is higher in Group A (50%) comparing to Group B (25%), but the difference is not statistically significant.

**Conclusions:** Considering our data, we suggest that artificial oocyte activation is feasible for use with vitrified donor eggs. It might decrease the expenses of patients on thawing less number of donor oocytes without negative impact on the laboratory and clinical outcome.

**Key words:** Donation, oocytes, usable blastocysts, artificial activation, IVF, infertility.

## ТҮЙІНДЕМЕ

# АНАЛЫҚ ЖАСУШАЛАРДЫ ЖАСАНДЫ АКТИВАЦИЯЛАУ ӘДІСІН ВИТРИФИКАЦИЯЛАНҒАН ДОНОРЛЫҚ АНАЛЫҚ ЖАСУШАЛАРҒА ҚОЛДАНУ ЗЕРТХАНАЛЫҚ ЖІНЕ КЛИНИКАЛЫҚ НӘТИЖИЕЛЕРГЕ ОҢ ӘСЕР ЕТЕДІ

Н.П. Нигматова MMedSci<sup>1\*</sup>, Б.Ж. Абдильманова MD<sup>1</sup>, Б.Б. Калдарбекова<sup>1</sup>, Г.Г. Арстанбаева<sup>1</sup>, Е. Буянжаргал<sup>1</sup>, К.Б. Кажибеков MD<sup>1</sup>, Н.М. Хоник MD<sup>1</sup>, В.Н. ЩигOLEV MD, PhD<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>«Геном-Астана» Адам ұрпағын өрбіту Клиникасы  
Нұр-Сұлтан, Қазақстан

<sup>2</sup>«Геном» - клиникалар желісі  
Мәскеу, Ресей

**Кіріспе:** Аналық жасушалар донорын қолдану, зертханалық және клиникалық тәжірибеде қалыптасқан үрдіс болып табылады және жоғары нәтижелер көрсетеді. Криобанк құру мақсатында донорлық аналық жасушаларды витрификациялау мақсатқа сай өтетін імді процесс. Сонымен қатар клиникалық көрсеткіштің жоғары болуы үшін, ерітілетін аналық жасушалардың санын маңызды, орта есеппен алғанда 10-15 аналық жасушаны бірге еріте отырып қолданған тиімді. Бұл зерттеуде біз жасанды активацияны қолдану арқылы еріген донорлық аналық жасушалардың санына зайтуға болатындығын, оны зертханалық және клиникалық параметрлерге зиян келтірмей пациенттерге қолжетімді ету мүмкіндігін көрсетеміз.

**Зерттеу мақсаты:** Зерттеудің мақсаты - витрификацияланған донорлық аналық жасушаларға жасанды активацияны қолдана отырып, аз көлемде донорлық аналық жасушаларды қолдануға, сонымен қатар алынған бластоцисталардың сапасын жақсартуға, жүктілік пен босану мүмкіндігін арттыруға бола ма? деген сұрақтың жауабын табу болатын.

**Материалдар және әдістер:** Ретроспективті зерттеуге 40 жаңа алынған (А тобы) және 12 витрификацияланған донорлық аналық жасушалар (Б тобы) кірді. Олардың барлығы ұрықтандырылған ICSI-әдісі қолданылды. Сонымен қатар В тобында калыпты ионофор әдісі мен оциттердің жасанды активациясы қолданылды. Топтар арасындағы статистикалық айырмашылықты есептеу үшін Т-тест Стьюдент әдісі қолданылды.

Р мәні < 0,05 статистикалық маңызды айырмашылық болып саналды. Нәтижелер: Эмбриондар дамуының 5-ші күні зерттеу тобындағы бластоциттердің негізгі бөлігі, В тобында 93% (14/15), ал А тобында 72% құрылды. Жүктіліктің клиникалық деңгейі (CLR) А және В топтары арасында ерекшеленбеді және сәйкесінше 52,5% және 50% құрайды. Жүктіліктің сақталуы А тобында 50%, В тобында 33% құрады. Имплантация жылдамдығы В тобында аздап Б тобынан жоғары болды, В -42%, А тобымен 39%. Балалардың туу коэффициенті В тобымен (25%) салыстырғанда А тобында (50%) жоғары, бірақ айырмашылық статистикалық маңызды емес.

**Қорытынды:** Біздің зерттеу мәліметтеріне сүйене отырып, витрификацияланған донорлық аналық жасушаларға жасанды активация әдісін қолданғанды ұсынамыз. Бұл бір донордың жасушаларын бірнеше бағдарламаға бөлу арқылы клиниканың шығындарына зайтады, жаңа донор мен эмбрионды ауыстыру үшін реципиенттің синхронизациясын болдырмайды және табысқа жетудің мүмкіндігін төмендетпей пациенттердің шығындарына зайтады.

**Түйін сөздер:** Донор, аналық жасуша, бластоциста, жасанды активация, ЭҚҰ, бедеулік.

DOI 10.37800/RM2021-1-7

УДК 618.177-089.888.11

МРНТИ 76.29.48

## ДИСМОРФИЗМЫ ООЦИТОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### ЧАСТЬ 1. ИНТРАЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ ООЦИТОВ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЭМБРИОНОВ И ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВРТ

Г.М. Карибаева, С.И.Тевкин, Т.М. Джусубалиева, М.С. Шишиморова

Институт репродуктивной медицины  
Казахстан, Алматы

#### АННОТАЦИЯ

В обзоре представлены данные литературы и анализ результатов исследований в области вспомогательных репродуктивных технологий, посвященных изучению морфологических особенностей и аномалий (дисморфизмов) ооцитов человека. Описаны виды интрацитоплазматических аномалий, встречающихся в клинической практике экстракорпорального оплодотворения, их влияние на оплодотворение, дробление, частоту имплантации, частоту клинической беременности, а также их возможное использование в качестве биомаркеров в прогнозировании качества эмбрионов и бластоцист, и дальнейшего имплантационного потенциала.

**Ключевые слова:** бесплодие, ЭКО, ооцит, морфологическая оценка ооцитов, дисморфизмы ооцитов, вспомогательные репродуктивные технологии.

#### ВВЕДЕНИЕ

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) в лечении бесплодия человека интенсивно развиваются в последние десятилетия. Основным объектом, используемым в процедурах ВРТ, являются ооциты человека. Следовательно, качество ооцитов может быть определяющим фактором основных ключевых показателей ВРТ.

Морфологическая оценка качества гамет и эмбрионов является важным этапом работы лаборатории ВРТ. С появлением процедуры интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ), появилась возможность проводить оценку морфологических качеств ооцита до момента оплодотворения, в отличие от классического оплодотворения методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Для того, чтобы определить отсутствие или наличие любых дисморфизмов, необходимо очистить ооцит от клеток кумулюса и лучистого венца, путем денудирования ооциткумулюсно-гомоплазматического комплекса - ОКК (*cumulus-oocyte complex, COC*), посредством ферментативного воздействия гиалуронидазы и механического пипетирования.

После удаления клеток кумулюса и лучистого венца перед оплодотворением, появляется возможность оценить морфологию ооцитов и стадию ядерного созревания.

Предполагается, что ядерная зрелость ооцитов, оцененная с помощью световой микроскопии, находится на стадии метафазы II (МII), когда первое полярное тело (*first polar body, PBI*) четко визуализируется в перивителлиновом пространстве (*perivitelline space, PVS*).

Стадия МII характеризуется выравниванием гомологичных хромосом на экваториальной пластинке веретена деления во время метафазы второго мейотического деления.

Считается, что при нормальной стимуляции яичников до 85% извлеченных ооцитов классифицируются как МII, тогда как 10% полученных ооцитов могут быть на стадии «зародышевого пузырька» (*germinal vesicle, GV*), что характерно для профазы I первого мейотического деления и остальные 5% ооцитов классифицируют как ооциты метафазы I (MI) [1] (рис. 1 (см. стр. 62)).

Общепринято считать, что ооцит хорошего качества на стадии МII (рис. 1, В) должен иметь правильную (сферическую) форму, четкую, умеренно зернистую цитоплазму, которая не содержит включений, небольшое перивителлиновое пространство, содержащее одно не фрагментированное полярное тело и круглую прозрачную бесцветную оболочку (*zonapellucida, ZP*) [2, 3, 4, 5]. Тем не менее, около половины полученных ооцитов имеют, по крайней мере, одну морфологическую аномалию – дисморфизм [6, 7].

**Цель данного обзора** – провести анализ литературы и результатов исследований в области ВРТ по изучению интрацитоплазматических аномалий (дисморфизмов) ооцитов человека: морфологических изменений цитоплазматической структуры ооцитов, их влияния на оплодотворение, дробление, частоту имплантации (ЧИ), частоту клинической беременности (ЧКБ), и также их возможное использование в качестве биомаркеров в прогнозировании качества эмбрионов и бластоцист, и дальнейшего имплантационного потенциала.



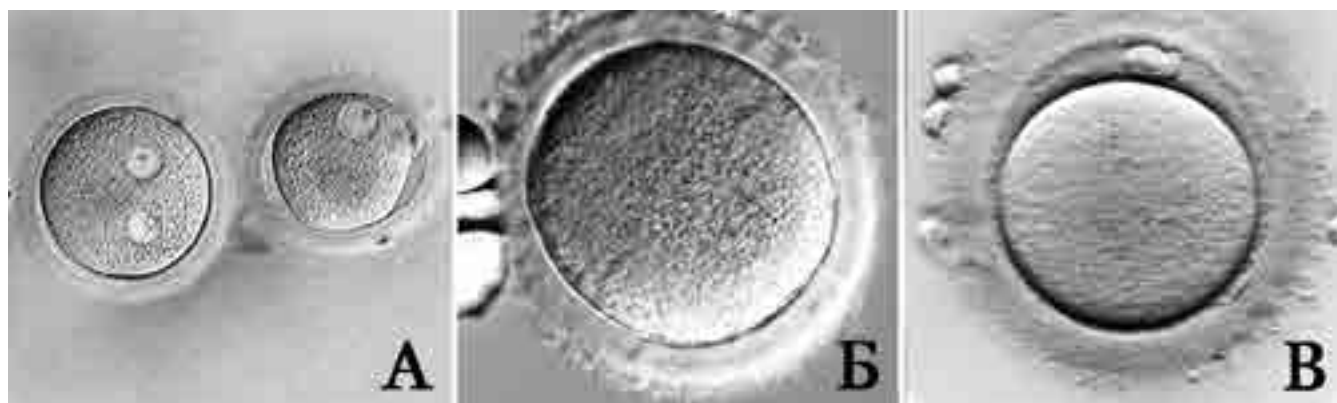


Рисунок 1 - Стадии зрелости ооцитов: А – ооциты на стадии GV (зародышевый пузырек); Б – ооцит на стадии MI, отсутствие РВИ и перивителлинового пространства; В – ооцит на стадии MII, четкая визуализация РВИ в перивителлиновом пространстве на 12 ч. (фото лаборатории ВРТ, ИРМ).

### ВЯЗКОСТЬ ЦИТОПЛАЗМЫ И СОПРОТИВЛЕНИЕ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ (ООЛЕММЫ) ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИКСИ

Проведение оплодотворения методом ИКСИ является инвазивным методом, так как происходит проникновение стеклянной микропипетки со сперматозоидом в цитоплазму ооцита сначала через ZP, PVS, а затем и через оолемму (*oolemma*). После проникновения через ZP и приближения кончика этой пипетки к оолемме через PVS, можно наблюдать три различных типа реакции оолеммы (рис. 2) на проникновение: отсутствие сопротивления разрыву (когда инъекционная игла входит в цитоплазму без какого-либо сопротивления со стороны

оолеммы); мягкое сопротивление (инъекционная игла входит в цитоплазму с мягким сопротивлением со стороны оолеммы); хорошая устойчивость, или сильное сопротивление (инъекционная игла входит в цитоплазму с трудным разрывом, создавая форму воронки). Поведение оолеммы индивидуально для каждого ооцита. Следует отметить, что иногда в когорте ооцитов одного и того же пациента в одинаковых условиях один ооцит может демонстрировать отсутствие сопротивления, а другой сильное сопротивление разрыву мембраны. Это явление можно объяснить асинхронным ростом фолликулов во время стимуляции яичников и объемом фолликулярной жидкости, полученной во время пункции фолликулов [8].

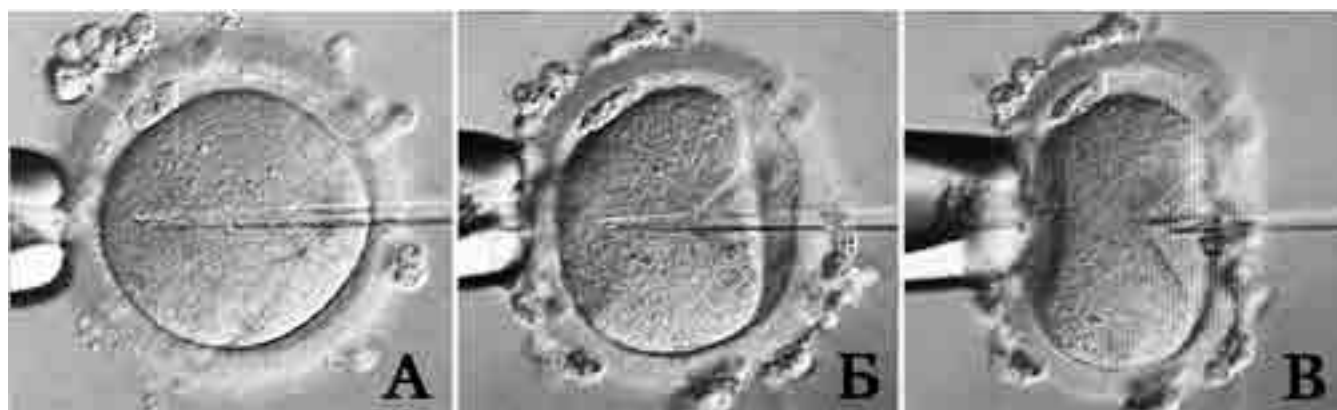


Рисунок 2 - Типы сопротивления оолеммы в момент проникновения микропипетки: А – отсутствие сопротивления; Б – мягкое сопротивление; В – сильное сопротивление (фото лаборатории ВРТ, ИРМ).

Результаты исследований показывают, что классификация, основанная на поведении оолеммы во время процедуры ИКСИ, указывает на значительную корреляцию с качеством оплодотворения и последующего дробления эмбрионов.

Отмечено, что ооциты с отсутствием сопротивления оолеммы имеют более высокую частоту дегенерации ооцита, а при выживании ооцита заметно снижается способность к оплодотворению [9,10]. Отмечается более

высокий процент нормального оплодотворения, дробления и выход blastocyst хорошего качества в группе ооцитов с мягким сопротивлением оолеммы. В работах других исследователей наблюдался высокий процент дегенерации ооцитов с отсутствием сопротивления оолеммы после ИКСИ по сравнению с другими группами, но не было отмечено существенных различий в формировании blastocyst хорошего качества и частоты наступления беременности [11, 12].



### ГРАНУЛЯЦИЯ ЦИТОПЛАЗМЫ ООЦИТА

Степень грануляции цитоплазмы играет важную роль в оценке качества ооцита. Считается, что грануляция цитоплазмы ооцита должна быть слегка гетерогенной,

ооциты с такой грануляцией имеют лучшие показатели качества оплодотворения и развития эмбрионов, по сравнению с ооцитами, у которых в цитоплазме грануляция полностью отсутствует [13] или грануляция цитоплазмы повышена (рис. 3).

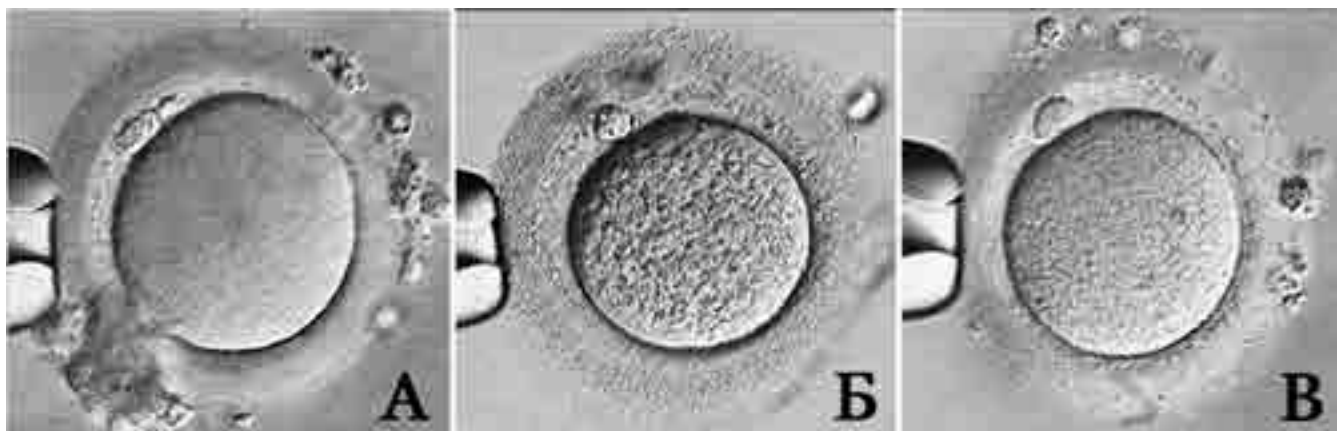


Рисунок 3 - Грануляция цитоплазмы ооцитов: **А** – ооцит с полным отсутствием грануляции цитоплазмы; **Б** – ооцит с равномерно распределенной повышенной грануляцией цитоплазмы; **В** – цитоплазма ооцита слегка гетерогенная (вариант нормы); (фото лаборатории ВРТ, ИРМ).

Различают два вида степени грануляции цитоплазмы: центрально локализованная (*centrally located cytoplasmic granularity, CLCG*) и равномерно распределенная грануляция повышенной степени (*highdegreeof cytoplasmic granularity, HDCG*) [13, 14, 15]. В отличие от HDCG (рис. 3, Б), CLCG распознается как большая темная губчатая зернистая область в цитоплазме, степень тяжести которой зависит как от диаметра зернистости, так и от

глубины поражения (рис. 4). Эта аномалия отражает плохую цитоплазматическую зрелость и наблюдается у 35% ооцитов [16]. Причины возникновения данного дисморфизма связывают со стимуляцией яичников, или возрастом пациента.

Отмечается отсутствие корреляции количества полученных ооцитов с аномалией у пациентов с низким и нормальным овариальным резервом [15, 17].

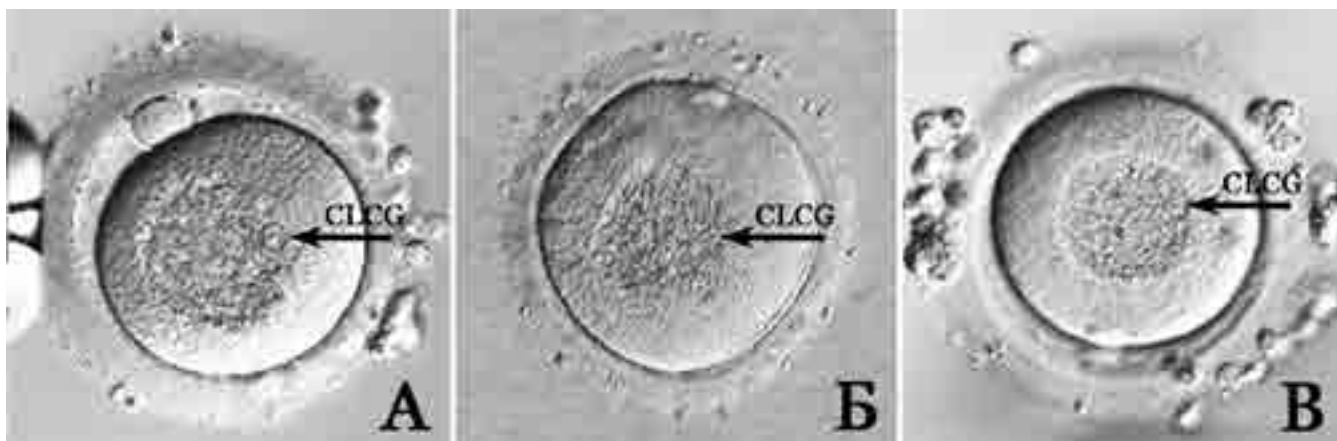


Рисунок 4 - Центральная локализованная грануляция ооцита: **А, Б, В** – ооциты с CLCG различной степенью и глубиной поражения цитоплазмы (фото лаборатории ВРТ, ИРМ).

В программах ВРТ у ооцитов с подобным дисморфизмом, было отмечено снижение показателей оплодотворения и качества дробления эмбрионов, увеличение количества фрагментации эмбрионов [13, 15, 18, 19, 20]. Результаты некоторых исследований говорят об отсутствии разницы в показателях оплодотворения, дробления и частоты наступления беременности, однако, авторы отмечают высокую частоту анеуплоидных эмбрионов и прерывания беременности у пациентов,

имеющие данный дисморфизмооцитов. Пациентам с дисморфизмом ооцитов, особенно с центрально расположенной гранулярной цитоплазмой и другими цитоплазматическими аномалиями, такими как, агрегаты гладкого эндоплазматического ретикулума (аГЭР), рекомендуется пройти дополнительное генетическое консультирование для повышения эффективности циклов ЭКО и снижения риска рождения детей с врожденными дефектами [16, 20].

## АГРЕГАТЫ ГЛАДКОГО ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА

Эндоплазматический ретикулум (*endoplasmic reticulum, ER*) – это замкнутая система мембранных трубочек и пузырьков внутри клетки, образующих сложную переплетающуюся сеть. Основной функцией является хранение и перераспределение кальция, что обеспечивает активацию ооцита во время оплодотворения, а также в комплексе с митохондриями обеспечивает энергию для синтеза плазматических и ядерных мембран во время ранних стадий дробления эмбриона. Различают два типа – шероховатый эндоплазматический ретикулум (*roughendoplasmicreticulum, RER*) и гладкий (*smoothendoplasmicreticulum, SER*) эндоплазматический ретикулум, выполняющие различные функции в клетке. На поверхности элементов RER, отвечающего за синтез белков, в большом количестве расположены рибосомы, отсутствующие на поверхности у SER, мембраны которого морфологически и функционально тесно связаны с митохондриями [21].

Агрегаты гладкого эндоплазматического ретикулума (*aggregates of smoothendoplasmicreticulum, aSER*) – дисморфизм, представляющий собой круглые полупрозрачные образования разных размеров (2-18 мкм), легко отличимые от вакуолей (рис. 5). Размеры и количество

aSER, содержащиеся в одном ооците могут варьироваться. В литературе обычно обозначаются как SER-положительные (SER+) и SER-отрицательные ооциты (SER-). Цикл называют SER-позитивным, если наблюдается присутствие в одной когорте и «SER+» и «SER-» ооцитов, несмотря на то, что не все ооциты поражены данной патологией. Механизм и причины образования данной аномалии до сих пор до конца не изучены.

Формирование данной аномалии в ооцитах не коррелирует с возрастом пациентов, количеством полученных ооцитов, толщиной эндометрия и наличием эндометриоза, однако рецидивирующий герпес и хламидийная инфекция в анамнезе увеличивает риск появления aSER в цитоплазме ооцитов.

Так как aSER присутствуют только в зрелых ооцитах, предполагают, что на появление данного дисморфизма в клетках может влиять гиперстимуляция яичников: ее продолжительность, высокие начальные и суммарные дозы гонадотропинов, однако, оценка влияния различных типов стимуляции функции яичников на формирование aSER никаких различий не выявила. Некоторые исследователи упоминают о возможном влиянии на появление данной патологии в ооцитах повышенного уровня антимюллерова гормона и повышенного уровня эстрадиола в день введения хорионического гонадотропина человека [22, 23, 24, 25].

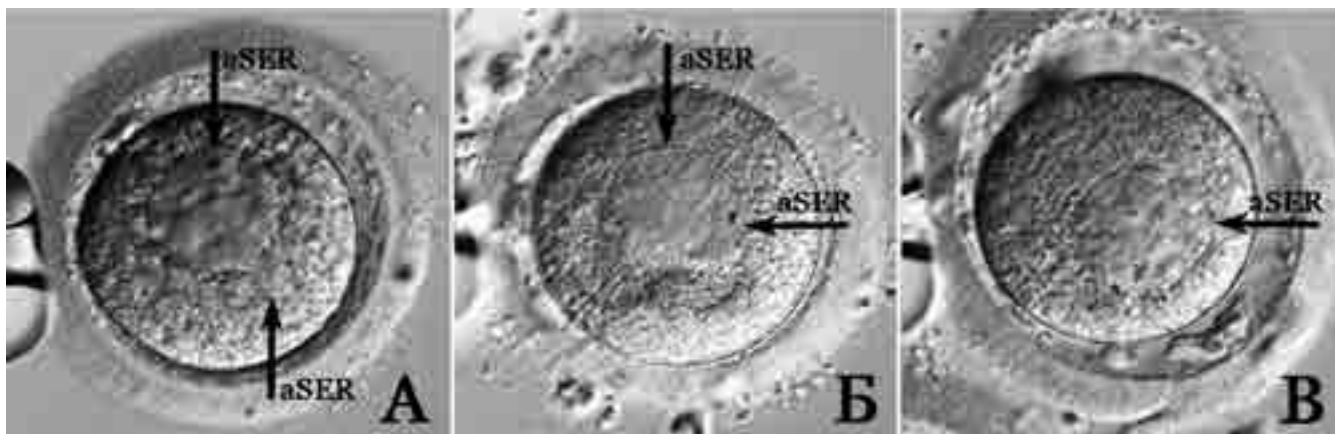


Рисунок 5 - Ооциты «SER+»: **А** – aSER расположен в нижней половине цитоплазмы ооцита, имеет небольшой размер и не сферичную форму; **Б** – ооцит пораженный множественными aSER; **В** – ооциты из одной когорты: наблюдается поражение большей части ооцитов aSER больших диаметров (фото лаборатории ВРТ, ИРМ).

В 2011 году основываясь на данных о рождении детей с врожденными патологиями: синдромом Беквита - Видеманна [22], диафрагмальной грыжей [26], сердечно-сосудистым дефектом [24] и множественными пороками развития [27], у пациентов с SER-позитивным циклом в протоколе ВРТ, ESHRE, специальная группа ученых-эмбриологов в качестве мер предосторожности рекомендовала не использовать ооциты «SER+» в программах ВРТ [5]. Рекомендация вызвала много противоречий и дискуссий, поскольку последующие исследования показали, что в протоколах с ооцитами «SER+» есть рожденные здоровые дети [28, 29, 30]. Как следствие, в лабораториях ЭКО отсутствует единое мнение в отношении исключения ооцитов с данной патологией в программах ВРТ

[31]. Исключение таких ооцитов у женщин с небольшим количеством полученных ооцитов, делает более частыми отмены переноса эмбрионов вследствие отсутствия ооцитов пригодных для оплодотворения за счет уменьшения количества или эмбрионов хорошего качества на перенос [32, 33].

В результате проведенных исследований по отношению влияния данного дисморфизма на исходы ВРТ не было выявлено статистической разницы в частоте оплодотворения и дробления между ооцитами «SER+» и «SER-», но было доказано существенное негативное влияние aSER на качество дробления полученных эмбрионов, частоту формирования бластоцист [22, 23, 24, 34].

Изучение митохондриальной ДНК и анеуплоидии в «SER+» ооцитах показало снижение числа копий митохондриальной ДНК по сравнению с морфологически нормальными ооцитами. Частота развития анеуплоидии по 13, 18, 21-й и половым хромосомам была выше в ооцитах с aSER по сравнению с ооцитами с нормальной

морфологией. Риск получения эмбриона с анеуплоидией был выше caSER в цитоплазме ооцита. Наличие aSER в цитоплазме ооцитов отрицательно влияет на эффективность программ ВРТ вследствие снижения энергетического потенциала полученных клеток и высокого риска развития анеуплоидии эмбриона [35, 36].

## ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ ВАКУОЛИ

Вакуоли в цитоплазме представляют собой структуры округлой формы, заполненные жидкостью, идентичной жидкости в перивителлиновом пространстве (рис. 6). Вероятно, что эти структуры образуются в результате неконтролируемого эндоцитоза, либо в результате слияния уже существующих везикул, продуцируемых

гладким эндоплазматическим ретикуломом и аппаратом Гольджи, которые подвергаются экзоцитозу или в результате высвобождения первого полярного тела [37]. Размер и количество вакуолей могут варьировать в течение всего преимплантационного периода развития эмбриона. Частота вакуолизации в зрелых ооцитах по результатам исследований разных авторов варьирует от 3,9 до 7,3 % от общего числа полученных ооцитов [7, 37].

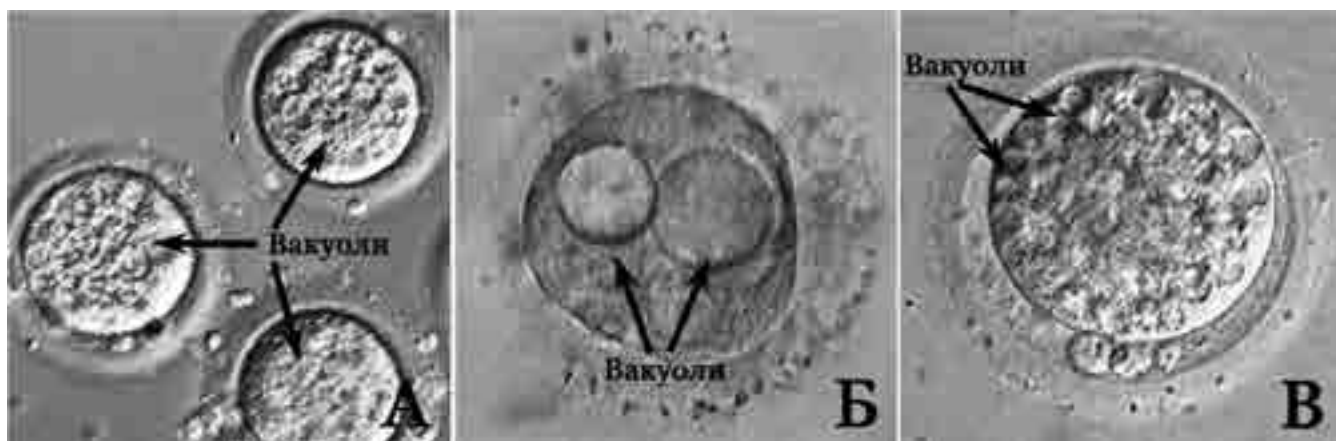


Рисунок 6 - Ооциты с различной степенью вакуолизации: **А** – ооциты из одной когорты, цитоплазма ооцитов пронизана вакуолями малых размеров; **Б** – ооцит на стадии МII, с вакуолями больших размеров; **В** – ооцит с тотальной вакуолизацией цитоплазмы (фото лаборатории ВРТ, ИРМ).

Вакуоли подразделяют на три типа: вакуоли, которые уже присутствуют при сборе ооцитов, образующиеся во время его созревания, искусственно созданные в процессе процедуры ИКСИ, путем введения большого количества поливинилпирролидона (PVP) или культуральной среды и вакуоли, сопровождаемые задержкой развития во время дробления. Чем позже происходит возникновение вакуолей, тем более пагубно их влияние на формирование blastocysts. По результатам ряда исследований наличие небольших вакуолей в ооците (5–10 мкм в диаметре) не влияет на частоту оплодотворения и качество эмбрионов, однако наличие множества вакуолей или одной вакуоли размером более 14 мкм в диаметре является негативным прогностическим признаком, так как частота оплодотворения таких ооцитов существенно снижается [13, 14, 38, 39, 40]. Это можно объяснить тем, что вакуоли больших размеров или наличие нескольких вакуолей, могут физически вытеснить веретено деления МII из его обычного полярного положения или влиять на цитоскелет ооцита, вызывая нарушение оплодотворе-

ния и остановку эмбриона в развитии [41]. Сообщается о рождении здоровых детей у пациентов, чьи ооциты были поражены вакуолями, что позволяет сделать выводы о том, что наличие большой вакуоли не полностью блокирует процесс оплодотворения, и может приводить к нормальному развитию эмбрионов и рождению жизнеспособного потомства [37, 42, 43].

## РЕФРАКЦИОННЫЕ (РЕФРАКТИЛЬНЫЕ, ЛИПОФУСЦИНОВЫЕ) ТЕЛЬЦА

Рефракционные тельца являются одной из основных морфологических аномалий, которые могут наблюдаться в цитоплазме ооцитов человека, встречающиеся как в зрелых, так и в незрелых ооцитах. Представляют собой структуру, состоящую из липидного материала (липофусцина) и плотных гранул, диаметром приблизительно 3 - 10 мкм (рис. 7), частично окруженную мембраной, способной существовать на протяжении всего развития эмбриона [40, 44].



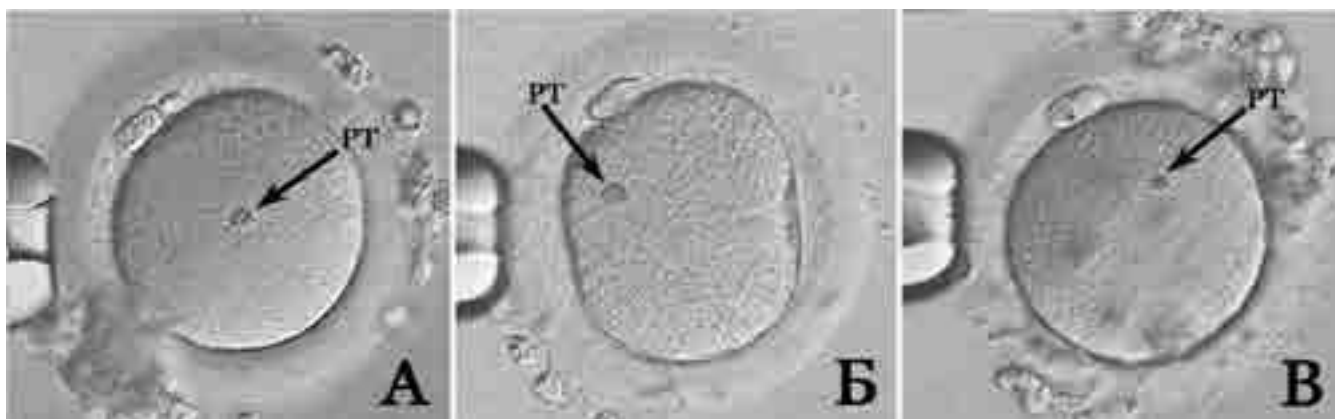


Рисунок 7 – Рефракционные тельца: А, Б, В – РТ разных размеров, находятся в различных частях цитоплазмы ооцита (фото лаборатории ВРТ, ИРМ).

При исследовании данного дисморфизма, было обнаружено, что рефракционные тельца имеют желтую аутофлуоресценцию, что аналогично типичной аутофлуоресценции липофусцина. Развитие данных цитоплазматических структур и их связь с жизнеспособностью ооцитов до конца не изучены. Предполагается, что появление этих липидосодержащих гранул, может быть связано с окислительным стрессом, нарушением липидного обмена или протеолитической дегенерацией во время фазы роста ооцитов. Накопление липофусцина может происходить во время фазы роста ооцитов. Появление крупных липофусциновых телец может быть связано с состояниями развивающихся фолликулов яичника, такими как перифолликулярное кровообращение и состав фолликулярной жидкости. Не было обнаружено корреляции между возрастом пациента и встречаемости рефрактивных тел в ооцитах [40]. По данным исследований, у ооцитов, содержащих рефрактивные тела > 3 мкм в диаметре процент оплодотворения, дробления и развития до стадии бластоцисты были значительно снижены [15, 40].

## ВЫВОДЫ

Качество ооцитов в программах ВРТ является одним из основных факторов, оказывающих влияние на фертильность женщины. Морфологическая и структурная зрелость половых клеток определяет дальнейшую судьбу эмбриона, следовательно, вероятность наступления беременности и рождение здорового ребенка. В программах ВРТ потенциал эмбриона человека напрямую зависит от ядерной и цитоплазматической зрелости ооцита.

Цитоплазматические дисморфизмы являются наиболее значимыми биомаркерами определения качества и потенциала в развитии ооцита и последующей имплантации, поскольку процесс оплодотворения и развития эмбриона напрямую зависит от качества цитоплазмы ооцита и содержащихся в ней структур:

- грануляция цитоплазмы ооцита имеет большую прогностическую ценность в определении качества ооцита, влияет на качество развития эмбрионов, повышает частоту анеуплоидных эмбрионов и прерывания беременности;
- агрегаты гладкого эндоплазматического ретикулума являются серьезным морфологическим отклонением цитоплазмы ооцита, существенно влияет на дробление полученных эмбрионов и частоту формирования бластоцист высокого качества;
- цитоплазматические вакуоли могут существовать на всем протяжении развития эмбрионов, их размер и количество могут варьироваться, множественные вакуоли или вакуоли больших размеров существенно влияют на качество оплодотворения и дальнейшее развитие эмбрионов;
- рефракционные (рефрактивные, липофусциновые) тельца довольно часто встречающаяся цитоплазматическая аномалия, влияющая на качество оплодотворения, дробление эмбрионов и частоту формирования бластоцист.

Перед проведением любых манипуляций и процедур в программах ВРТ качество ооцитов должно быть оценено, поскольку развитие эмбрионов напрямую зависит от потенциала ооцита к оплодотворению и нормальному развитию. Морфологическая оценка ооцита по возможности должна сочетаться и с другими методами исследования, такими как микроскопия в поляризованном свете, time-lapse-микроскопия и исследование анеуплоидий. В программах ВРТ качество ооцитов должно оцениваться в комплексе: начиная от получения ОКК на ТВПФ, оценки наличия дисморфизмов у ооцитов при проведении оплодотворения, процесс дробления эмбрионов, качество бластоцист и заканчивая показателями частоты имплантации, частоты клинической беременности и живорождения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rienzi L., Ubaldi F. Oocyte retrieval and selection. In: Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z, editors. Textbook of Assisted Reproductive Technologies: Laboratory and Clinical Perspectives. 3rd edn. London, UK: Informa Healthcare; 2009. 5-101.
2. Cristina Magli, Gayle M. Jones, Kersti Lundin, Etienne Van den Abbeel. Human reproduction, 2012, Vol. 1, Suppl. 1. doi: [materiais.dbio.uevora.pt/BD/Intro/Atlas.pdf](https://doi.org/10.1093/humupd/dmn025).
3. Swain JE, Pool TB. Human Reproduction Update, 2008; 14:431–446. doi: [10.1093/humupd/dmn025](https://doi.org/10.1093/humupd/dmn025).
4. Amanda S. Setti, Rita C.S. Figueira, Daniela P.A.F. Braga, et al. Jr. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology (159), 2011, 364–370. doi: [10.1016/j.ejogrb.2011.07.031](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.07.031).
5. Alpha Scientists in Reproductive medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. Human Reproduction, 2011;26:1270-1283. doi: [10.1093/humrep/der037](https://doi.org/10.1093/humrep/der037).
6. Ebner T, Moser M, Tews G. RBMO, 2006; 12: 507–512. doi: [10.1016/s1472-6483\(10\)62006-8](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)62006-8).
7. Savitha P., Ramesh Raja D., Pandiyan R. Chettinad Health City Medical Journal 2012; 1(1):4-11. [http://chc.chettinadhealthcity.com/journal/pdf/vol1\\_no1/](http://chc.chettinadhealthcity.com/journal/pdf/vol1_no1/).
8. Taketo Inoue, Yoshiki Yamashita, Yoshiko Tsujimoto, et al. CERM, 2017 Sep;44(3): 126-131. English. Published online September 26, 2017. doi: [10.5653/cerm.2017.44.3.126](https://doi.org/10.5653/cerm.2017.44.3.126).
9. Mohamed Danfour, Mohamed S. Elmahaishi. Middle East Fertility Society Journal, 15(4), 2010:269-273. doi: [10.1016/j.mefs.2010.08.003](https://doi.org/10.1016/j.mefs.2010.08.003).
10. A. Senn, F. Urner, A. Chanson, M.-P. Primi, D. Wirthner, M. Germond. Human Reproduction, 21, 2006, 234-239. doi: [10.1093/humrep/dei282](https://doi.org/10.1093/humrep/dei282).
11. Hiroshi Iwayama, Shinichi Hochi, Masanori Yamashita, et al. Journal of mammalian ova research, 27 (3), 2010, 150-157. doi: [10.1274/jmor.27.150](https://doi.org/10.1274/jmor.27.150).
12. Mizobe Y, Oya N, Iwakiri R, Yoshida N, Sato Y, Onoue N, et al. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2016;33:1685–1690. [https://doi: 10.1007/s10815-016-0811-4](https://doi.org/10.1007/s10815-016-0811-4).
13. Rienzi L, Ubaldi FM, Iacobelli M, Minasi MG, Romano S, et al. Fertility and Sterility, 90 (5), 2008: 1692–1700. doi: [10.1016/j.fertnstert.2007.09.024](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.09.024).
14. Ten J, Mendiola J, Vioque J, de Juan J, Bernabeu R. RBMO, 2007; 14(1): 40-48. doi: [10.1016/S1472-6483\(10\)60762-6](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60762-6).
15. Fancovits P., TothneZsuzsa, MurberA. Actabiologica hungarica, 2012; 63(2):189-201. doi: [10.1556/ABiol.63.2012.2.3](https://doi.org/10.1556/ABiol.63.2012.2.3).
16. Kahraman S., Yakin K., Donmez E., Samli H., et al. Human Reproduction, 2000; 15, 2390-2393. doi: [10.1093/humrep/15.11.2390](https://doi.org/10.1093/humrep/15.11.2390).
17. Halenur BOZDAĞ, Esra AKDENİZ, Belgin DEVRANOĞLU, Murat HAKSEVER, Bülent Emre BİLGİÇ, Hüseyin Tayfun KUTLU. Turkish journal of medical sciences, 2018, 750-758. doi: [10.3906/sag-1710-179](https://doi.org/10.3906/sag-1710-179).
18. EunJeong Yu, Hyojeong Ahn, JangMi Lee, ByungChulJee, and Seok Hyun Kim. Clinical and Experimental Reproductive Medicine. 2015 Dec;42(4):156-162. doi: [10.5653/cerm.2015.42.4.156](https://doi.org/10.5653/cerm.2015.42.4.156).
19. Philippe Merviel, Rosalie Cabry, Karen Chardon, Elodie Haraux, et al. Journal of Ovarian Research, 2017. Jul 10;10(1):42. doi: [10.1186/s13048-017-0335-2](https://doi.org/10.1186/s13048-017-0335-2).
20. Syrkasheva A., Dolgushina N., Makarova N., et al. European journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive biology. November, 2016, vol. 206, 111-112. doi: [10.1016/j.ejogrb.2016.07.289](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.289).
21. Kovalskaya E.V., Makarova N.P., Syrkasheva A.G., Dolgushina H.V., et al. Tsitologiya, 2015: tom 5, #2, 129-134. 129-134.
22. Otsuki J., Okada A., Morimoto K., et al. Human Reproduction, Volume 19, Issue 7, 1 July 2004, 1591–1597, doi: [10.1093/humrep/deh258](https://doi.org/10.1093/humrep/deh258).
23. Syrkasheva A., Kazakova V., Romanov A., et al. Akusherstvo i ginekologiya, 2016 (7), 54-59. DOI: [10.18565/aig.2016.7.54-59](https://doi.org/10.18565/aig.2016.7.54-59).
24. Sa R., Cunha m., Silva J., et al. Fertility and Sterility. 2011, 96: (1): 143-149 doi: [10.1016/j.fertnstert.2011.04.088](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.04.088).
25. Ebner T., Sommergruber M., Moser M., Shebl O., Tews G. 2006. Human Reproduction. 21: 2022—2026.
26. Ebner T, Moser M, Shebl O, Sommergruber M, Tews G. RBMO. 2008;16(1):113–8. doi: [10.1016/S1472-6483\(10\)60563-9](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60563-9).
27. Akarsu C, Caglar G, Vicdan K, Sozen E, Biberoglu K. Fertility and Sterility. 2009;92(4):1496e1–3. doi: [10.1016/j.fertnstert.2009.06.048](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.06.048).
28. Hiromitsu Hattori, Nakamura Y., et al. J Assist Reprod Genet. 2014 Nov; 31(11):1461-1467. doi: [10.1007/s10815-014-0323-z](https://doi.org/10.1007/s10815-014-0323-z).
29. Mateizel I, Van Landuyt L, Tournaye H, Verheyen G. Human Reproduction. 2013;28(8):2111–2117. doi: [10.1093/humrep/det241](https://doi.org/10.1093/humrep/det241).
30. Chloe Shaw-Jackson, Anne-Laure Thomas, Nina Van-Beirs, et al. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2016; 294(1):175-184. doi: [10.1007/s00404-016-4066-1](https://doi.org/10.1007/s00404-016-4066-1).
31. Van Beirs N, Shaw-Jackson C, Rozenberg S, Autin C. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2015;32(6):945–950 doi: [10.1007/s10815-015-0473-7](https://doi.org/10.1007/s10815-015-0473-7). Epub 2015 Apr 19.
32. Restelli L., Noci S., Mangiarini A., et al. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2015 Nov;32(11):1629-35. doi: [10.1007/s10815-015-0583-2](https://doi.org/10.1007/s10815-015-0583-2).



33. Chloe Shaw-Jackson. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2015, Nov; 32(11): 1705–1706. doi: 10.1007/s10815-015-0586-z.
34. Itoy F., Asano Y, Shimisu M., et al. Gynecological Endocrinology. 2016;32(4):315-38. doi: 10.3109/09513590.2015.1115831.
35. Stigliani S., Moretti Stefano., Casciano I., et al. Molecular Human reproduction, 2018 Jun 1;24(6):310-317. doi: 10.1093/molehr/gay018.
36. Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V., Suhih G. T. Meditsinskiy opponent (2), 2018, 12-18. eLIBRARY ID:
37. Ebner T, Moser M, Sommergruber M, Gaiswinkler U, Shebl O, Jesacher K, et al. Fertility and Sterility. 2005; 83:1635–40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.02.009.
38. Rienzi L, Balaban B, Ebner T, Mandelbaum J. The oocyte. Human Reproduction, Volume 27, Issue suppl\_1, 1, 2012, 2–21. doi.org/10.1093/humrep/des200.
39. Balaban B, Ata B, Isiklar A, Yakin K, Urman B. HumanReproduction.2008;23(8):1778-1785. doi.org/10.1093/humrep/den127.
40. Otsuki J, Nagai Y, Chiba K. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2007;24(7):263-270. doi.org/10.1007/s10815-007-9130-0.
41. Van Blerkom J. Journal of Electron MicroscopyTechnique. 1990; 16:324–346. doi.org/10.1002/jemt.1060160405.
42. Fancsovits P., Murber A., ZsuzsaTothneGilan, et al.RBMO,2011, Volume 23, Issue 4, 513–516.doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.06.008
43. Deene V., Mudaraddi TY, Gaur SS. International Journal of Infertility & Fetal Medicine 2016 | January-April | Issue1. 10. dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10016-1122.
44. Otsuki J. J. Mamm. April2009, OvaRes. Vol.26, 26-31 doi.org/10.1274/jmor.26.26.

## ТҮЙІНДЕМЕ

### ҚРТ БАҒДАРЛАМАЛАРЫНДАҒЫ ООЦИТТЕРДІҢ ДИСМОРФИЗМДЕРІ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

**Г.М. Карibaева, С.И.Тевкин, Т.М. Джусубалиева, М.С. Шишиморова**

Репродуктивтік Медицина Институты  
Қазақстан, Алматы

Бұл шолуда адам ооциттерінің морфологиялық ерекшеліктері мен дисморфизмдері, олардың имплантация жиілігі мен клиникалық жүктіліктің басталуына әсерін зерттеуге арналған әдебиеттер мен зерттеулердің нәтижелері ұсынылады. Экстракорпоральды ұрықтандырудың клиникалық тәжірибесінде кездесетін ооциттердің интрацитоплазмалық дисморфизм түрлері және олардың ұрықтану сапасына, эмбрионның дамуына, имплантация жиілігіне әсері, жүктіліктің клиникалық жиілігі және оларды эмбриондар мен бластоцисталардың сапасын болжауда биомаркер ретінде қолдану мүмкіндігі, сонымен қатар олардың имплантациялау потенциалы сипатталған.

*Түйін сөздер:* бедеулік, ҚРТ, ооцит, ооциттің морфологиялық бағалауы, ооциттің дисморфизмдері, репродуктивтік технологиясы

## SUMMARY

### DYSMORPHISMS OF OOCYTES IN ART PROCEDURES. LITERATURE REVIEW

**G.M. Karibayeva, S.I.Tevkin, T.M. Jussubaliyeva, M.S.Shishimorova**

Institute of Reproductive Medicine  
Kazakhstan, Almaty

Current literature review presents the analysis of results of studies of morphological qualities and anomalies (dysmorphisms) of human oocytes in the field of assisted reproductive technologies. The variety of intracytoplasmic anomalies encountered in the clinical practice of in vitro fertilization, their effect on fertilization, cleavage, implantation frequency, clinical pregnancy rate were described. Moreover, the morphological characteristics of oocyte could be considered to use as biomarkers in predicting the quality of embryos and blastocysts, and further implantation potential.

*Keywords:* infertility, IVF, oocyte, morphological assessment of oocytes, assisted reproductive technology

DOI 10.37800/RM2021-1-6

MRNTI 76.29.48

УДК 616.35

## БЕРЕМЕННОСТЬ И АНОРЕКТАЛЬНЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Г.С. Мурзабекова, А.Б. Успанова

КФ УМС «Национальный научный центр материнства и детства»  
Казахстан, Нур-Султан

### АННОТАЦИЯ

Широкий спектр патологии от эктопии анального отверстия до комбинированных аномалий прямой кишки и мочевого тракта относится к порокам развития аноректальной области. Ввиду того, что результаты их лечения как отдаленные, так и ближайшие не всегда остаются удовлетворительными, течение беременности может усугубить состояние беременной и повлиять на состояние внутриутробного плода. Это обстоятельство предусматривает ведение родов в условиях специализированного учреждения.

**Ключевые слова:** аноректальные пороки развития, клоакальная мембрана, эмбриология, апоптоз, пролиферация, беременность, атрезия ануса, проктопластика.

### ВВЕДЕНИЕ

Атрезия ануса, по данным разных литературных источников, один из наиболее встречаемых пороков. Его частота от 1:1500 до 1:5000 [1–3] и он является известной и хорошо распознаваемой патологией у новорожденных в хирургии детского возраста. [1–3]

По мере роста мезенхимы вокруг клоаки с 4 по 7 недели беременности, клоака перестраивается, в последствии клоакальная мембрана движется перпендикулярно, а затем горизонтально. Дорсальная клоака постепенно спускается к хвостовой борозде, уроректальная перегородка и клоакальная мембрана сближаются; однако слияния уроректальной перегородки с дорсальной клоакальной мембраной никогда не наблюдалось. В течение восьмой недели уроректальная перегородка, смещаясь вентрально, окончательно сливается с вентральной клоакальной мембраной. Более того, с 6 по 8 недели беременности апоптотические клетки концентрируются в клоакальной мембране, мезенхиме терминальной прямой кишки и дорсальной части прямой кишки. [4–5]

Во время развития аноректума человека было интересно обнаружить, что уроректальная перегородка никогда не сливается с дорсальной клоакальной мембраной до ее распада, нормальное аноректальное развитие может зависеть от дорсальной клоаки и дорсальной клоакальной мембраны; более того, распределение апоптоза и пролиферации в аноректуме и вентральной клоакальной мезенхиме играет ключевую роль в формировании аноректума. [6–8]

Атрезия заднего прохода можно разделить на высокий тип и низкий тип, в зависимости от взаимосвязи между дистальным отделом прямой кишки и пуборектальной мышцей [9]. Перианальный мышечный комплекс, а именно пуборектальная мышца, внутренний анальный сфинктер и внешний анальный сфинктер, ответственны за удержание ануса [9]. При высокой атрезии заднего прохода перианальный мышечный комплекс слабо развит, остается только внутренний анальный

сфинктер. При низкой атрезии заднего прохода весь анальный сфинктер не поврежден.

Пренатальная диагностика атрезии заднего прохода очень сложна, учитывая широкий спектр аномалий. Золотого стандарта не существует, но существуют как косвенные, так и прямые показатели. [9–10]

Определение прогностически значимых признаков порока ануса в антенатальном периоде, повышает роль хирургического дородового вмешательства и коррекции течения заболевания, что позволит более раннюю и своевременную тактику лечения, не дожидаясь клинических осложнений заболевания во время беременности. Кроме того, целенаправленное динамическое наблюдение позволит избрать наиболее оптимальную тактику ведения беременности и сроки коррекции порока.

Высокая частота встречаемости врожденных пороков желудочно-кишечного тракта и возможные последствия поражения настолько значимы, что их ранняя диагностика, адекватная тактика ведения беременности и прогнозирование исходов для новорожденных являются определяющими для снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

Последняя может осложниться плацентарной недостаточностью, угрозой невынашивания и прерывания ее в различные сроки гестации, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, внутриутробным инфицированием плода. [11–12]

### ДАнные КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Из анамнеза: В 2014 году пациентка в возрасте 22 лет прооперирована, диагноз: Промежностная проктопластика с устранением ректовагинального свища дважды. Недостаточность анального сфинктера 3 степени. В 2017 году в возрасте 25 лет повторно проведена операция: Передняя сфинктеропластика с формированием передней промежности и установление колостомы. Из экстрагенитальных заболеваний, кроме

патологии пищеварительной системы, имеются хронический пиелонефрит, миопия слабой степени, хронический гастрит. Менструальная функция не нарушена. Дата последних месячных - 28.12.2019 г., менструации регулярные, безболезненные.

Пациентка после замужества была обследована и консультирована до наступления беременности с диагнозом: Врожденная атрезия ануса. Состояние после промежностной проктопластики 2014 года, с устранением ректовагинального свища дважды. Недостаточность анального сфинктера 3 степени. Петлевая сигмостома с установлением колостомы. Осмотрена акушером-гинекологом и проктологом. Установлено отсутствие абсолютных противопоказаний к беременности и вынашиванию беременности по данному заболеванию.

Беременность наступила сразу. На учете по беременности наблюдалась с 6 недель в клинике ННЦМД. Данная беременность - первая, желанная. В течении беременности дважды находилась на стационарном лечении с оценкой состояния внутриутробного плода и устранения возможных осложнений по основной экстрагенитальной патологии с осмотром проктологов, хирургов и акушеров-гинекологов.

В доношенном сроке поступает с жалобами на схваткообразные боли внизу живота и подтекание околоплодных вод, установлен первый период родов, дородовый разрыв плодных оболочек (безводный период 1 час 20 минут). В условиях стационара ННЦМД проведено клинико-лабораторное, инструментальное обследование беременной и внутриутробного плода. Диагноз при поступлении: беременность 37 недель 2 дня. Первый период родов. Дородовый разрыв плодных оболочек (б.п. 1 час 20 мин). Врожденная атрезия ануса с влагалищной эктопией ануса. Состояние после промежностной про-

ктопластики с устранением ректовагинального свища в 2014 г. дважды. Недостаточность анального сфинктера 3 степени. Петлевая сигмостома. Состояние после передней сфинктеропластики с формированием передней промежности (2017 г.). Хронический пиелонефрит, ремиссия. ХПН 0. ГЭРБ. Хронический гастрит, ремиссия. Миопия слабой степени.

По раннее намеченному плану родоразрешения, выполнена нижнесрединная лапаротомия, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом. Извлечен живой доношенный плод мужского пола, массой тела 2770 г, ростом 50 см, без видимых пороков развития, с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов. Новорожденный находился на совместном пребывании с матерью. Кровопотеря 500,0 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. Родильница выписывалась в удовлетворительном состоянии на 4-е сутки домой с ребенком. Даны рекомендации по дальнейшему наблюдению и гигиеническому уходу за колостомой.

## ВЫВОДЫ

Приведенный практический случай показывает, что, вне зависимости от перенесших операции по поводу ВПР ЖКТ, наступление беременности является одним из важных моментов в жизни каждой женщины. Но в то же время, течение экстрагенитальной патологии, в том числе врожденных аномалий прямой кишки и перенесенные операции, имеют высокий риск осложнений во время беременности. Таким образом, следует уделять значительное внимание соматическому и акушерскому анамнезу будущей матери, необходимо своевременно оценить степень риска развития осложнений для беременной и внутриутробного плода.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лёнюшкин А.И., Комиссаров И.А. Педиатрическая колопроктология. – М., 2009. – 398с.
2. Лёнюшкин А.И., Лукин В.В., Окулов Е.А. Аноректальные пороки развития// Бюлл. для врачей. – М., - №2(42). – С.19-31. 2004.
3. Alberto Pena M.D. , Marc LevittM.D, «The treatment of anorectal malformations» 2006;
4. Sadler TW, Leland J, Susan L et al Digestive system. Langman's medical embryology, 10th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 204–227, 2006;
5. Holschneider AM, Hutson JM Genetics, pathogenesis and epidemiology of anorectal malformations and caudal regression syndrome. Anorectal malformations in children, 1st edn. Springer, New York, pp 31–42,2006;
6. Kluth D, Hillen M, Lambrecht W The principle of normal and abnormal hindgut development. J Pediatr Surg 30:1143–1147, 2009;
7. Paidas CN, Morreale RF, Hutchins GM et al Normal and abnormal embryonic development of the anorectum in human embryos. Teratology 57:70–78, 1998;
8. Normal and abnormal development of the anorectum. J Pediatr Surg Holschneider AM, Hutson JM, 21:434–440, 2003;
9. Genetics, pathogenesis and epidemiology of anorectal malformations and caudal regression syndrome. Anorectal malformations in children, 1st edn. Springer, New York, pp 49–62, 2006;
10. Embryology of the cloaca and embryogenesis of anorectal malformations. Birth Defects . Sasaki C, Yamaguchi K, Akita K- 24:177–209 9, 2004;
11. Brantberg A., Blaas H., Eik-Nes S.H. Anorectal obstructions: a rare prenatal but frequent postnatal diagnosis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 24(3): 357, 2004;
12. Kourklis G, Andromanakos N. Anorectal Incontinence: Aetiology, Pathophysiology and Evaluation //ActaChir Belg. – № 104. P. 81-91. 2004;

## REFERENCES

1. Lenyushkin A. I., Komissarov I. A. Pediatric Coloproctology. - M., 2009. - 398s.
2. Lenyushkin A. I., Lukin V. V., Okulov E. A. Anorectal malformations/ / Byul. for doctors. - M, - No. 2 (42). - P. 19-31. 2004.
3. Alberto Pena M.D. , Marc Levitt M.D, «The treatment of anorectal malformations» 2006;
4. Sadler TW, Leland J, Susan L et al Digestive system. Langman's medical embryology, 10th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 204–227, 2006;
5. Holschneider AM, Hutson JM Genetics, pathogenesis and epidemiology of anorectal malformations and caudal regression syndrome. Anorectal malformations in children, 1st edn. Springer, New York, pp 31–42, 2006;
6. Kluth D, Hillen M, Lambrecht W The principle of normal and abnormal hindgut development. J Pediatr Surg 30:1143–1147, 2009;
7. Paidas CN, Morreale RF, Hutchins GM et al Normal and abnormal embryonic development of the anorectum in human embryos. Teratology 57:70–78, 1998;
8. Normal and abnormal development of the anorectum. J Pediatr Surg Holschneider AM, Hutson JM, 21:434–440, 2003;
9. Genetics, pathogenesis and epidemiology of anorectal malformations and caudal regression syndrome. Anorectal malformations in children, 1st edn. Springer, New York, pp 49–62, 2006;
10. Embryology of the cloaca and embryogenesis of anorectal malformations. Birth Defects . Sasaki C, Yamaguchi K, Akita K- 24:177–209 9, 2004;
11. Brantberg A., Blaas H., Eik-Nes S.H. Anorectal obstructions: a rare prenatal but frequent postnatal diagnosis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 24(3): 357, 2004;
12. Kourklis G, Andromanakos N. Anorectal Incontinence: Aetiology, Pathophysiology and Evaluation //ActaChir Belg. – № 104. P. 81-91. 2004;

## SUMMARY

## PREGNANCY AND ANORECTAL MALFORMATIONS

G.S.Murzabekova, A.B.Uspanova

1. KF UMC "National Scientific Center for Motherhood and Childhood",  
Kazakhstan, Nur-Sultan.

A wide range of pathology from ectopia of the anal opening to combined anomalies of the rectum and genitourinary tract refers to malformations of the anorectal region. Since the results of their treatment, both long-term and short-term, are not always satisfactory, the course of pregnancy can worsen the condition of the pregnant woman and affect the intrauterine fetus. This circumstance provides for the management of childbirth in a specialized institution.

**Key words:** *Anorectal malformations. Cloacal membrane. Embryology. Apoptosis. Proliferation. Pregnancy. Atresia of the anus. Proctoplasty.*

## ТҮЙІНДЕМЕ

## ЖҮКТІЛІК ЖӘНЕ АНОРЕКТАЛЬДЫ АҚАУЛАР

Г.С.Мурзабекова, А.Б.Успанова

1. «Ана мен бала ұлттық ғылыми орталығы» ҚМК,  
Қазақстан, Нұр-Сұлтан.

Анустың эктопиясы патологиясынан бастап аралас ауытқуларға дейін кең спектрі аноректальды аймақтың ақауларына жатады. Оларды емдеу нәтижелері алыс және жақын болғандықтан, әрдайым қанағаттанарлық емес, жүктілік барысында жүкті әйелдің жағдайын нашарлатып, ұрыққа әсер етуі мүмкін. Бұл жағдай мамандандырылған мекеме жағдайында босануды қамтамасыз етеді.

**Түйін сөздер:** *Аноректальды ақаулар. Клоакальды мембрана. Эмбриология. Апоптоз. Пролиферация. Жүктілік. Анус атрезиясы. Проктопластика.*

## **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

### **Мурзабекова Гульнара**

профессор, доктор медицинских наук, старший ординатор-консультант КФ УМС

г. Нур-Султан, Казахстан

e-mail: gulnara.murzabekova.47@mail.ru

### **Успанова Айнура**

резидент-стажер специальности «Акушерство и гинекология, в том числе детская» КФ УМС

г. Нур-Султан, Казахстан

e-mail: a.usp@bk.ru.



## МЕНЕДЖМЕНТ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА – ПРАКТИКА СЕГОДНЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЗАВТРА

### *Резолюция форума экспертов СНГ*

Вопросы новых терапевтических возможностей при нарушениях менструального цикла с учетом общей тенденции к росту доли данной патологии в структуре гинекологической заболеваемости в странах СНГ сейчас стоят особенно остро и требуют пристального внимания. Ведущие специалисты сфокусировались на поиске новых решений и подходов с учетом актуальных научных данных и потребностей пациенток.

16 сентября 2020 г. в онлайн-формате состоялся Форум экспертов по менеджменту менструального цикла. В работе форума приняли участие эксперты из России, Беларуси, Казахстана и Узбекистана: Подзолкова Н.М., Иванишкина-Кудина О.Л., Захаренкова Т.Н., Укыбасова Т.М., Гребенникова Г.А., Копобаева И.Л., Бегимбекова Л.М., Алиева Д.А., Худаярова Д.Р., Асранкулова Д.Б.

#### **Значимость нарушений менструального цикла и состояние проблемы в разных странах**

Менструальную функцию оценивают по регулярности и длительности менструального цикла, продолжительности менструации, объему менструальной кровопотери. Классификация нарушений менструального цикла включает широкий спектр нозологий [1]. Согласно критериям FIGO, 2018, аномальное маточное кровотечение (АМК) – любое маточное кровотечение, не отвечающее параметрам нормальной менструации женщины репродуктивного возраста (по регулярности, продолжительности и объему). Так, в норме продолжительность менструального цикла варьируется от 24 до 38 дней, нормальная длительность менструации составляет 3- 8 дней, регулярность определена как регулярное изменение от самого короткого до самого длинного цикла в пределах  $\leq 7-9$  дней. Норма объема кровопотери оценивается самой пациенткой как таковая, которая не влияет на качество ее жизни [4]. Согласно опубликованным данным, распространенность аномальных маточных кровотечений в репродуктивном возрасте составляет от 11 до 13% от общей популяции [3] и данное состояние ассоциируется со снижением показателей, характеризующих качество жизни женщин, как в физическом, так и психологическом аспектах [4].

Член правления Российского Общества акушеров-гинекологов, д.м.н., профессор Подзолкова Наталия Михайловна отметила, что нарушения менструального цикла являются междисциплинарной проблемой, не только характерной для различных возрастных групп, но и сложной с точки зрения диагностики и лечения, что требует углубленной подготовки врачей гинекологов по смежным вопросам общей эндокринологии и терапии.

Кроме того, в последние годы явно заметна драматическая тенденция снижения рождаемости и фертильности, а также значительного увеличения доли нарушений менструального цикла в структуре гинекологической заболеваемости в странах СНГ. Главный внештатный детский гинеколог г.Минска Иванишкина-Кудина Оксана Леонидовна поделилась актуальной демографической ситуацией в Республике Беларусь, которая, несмотря на прилагаемые усилия, ухудшается. В последние годы наблюдается снижение показателя общей рождаемости и фертильности на фоне явного роста доли НМЦ в структуре гинекологической заболеваемости среди подростков

и женщин репродуктивного возраста. Д.м.н., профессор Национального Научного Центра материнства и детства КФ “УМС”, г.Нур-Султан Укыбасова Талшын Мухадесовна отметила, что в Казахстане доля НМЦ в структуре гинекологической амбулаторной помощи за период с 2002 по 2019 гг. выросла более чем в 2 раза, а в структуре гинекологической стационарной помощи – практически в 1,8 раз, тогда как обращаемость к профильным специалистам по другим причинам осталась на прежнем уровне. Данные по Узбекистану представила Алиева Дилфуза Абдуллаевна, д.м.н., профессор, зав. поликлиникой РСНПМЦ АиГ, г.Ташкент. По словам спикера самые свежие данные 2019 г. говорят, что расстройства ритма и объема менструаций заняли долю в 10,6% в целом в структуре гинекологической патологии, а среди девочек 15-18 лет этот показатель достигает практически 35%.

В ходе обсуждения выяснилось, что, к сожалению, общим для стран СНГ является отсутствие единого подхода к менеджменту нарушений менструального цикла, что находит свое отражение в разрозненности клинических протоколов и, порой, в устаревших терапевтических решениях. Это, в свою очередь, подталкивает к необходимости совершенствования клинической практики, внедрения хорошо изученных методов диагностики и лечения нарушений менструального цикла в клинические рекомендации и ежедневную практику врачей.

Таким образом, задача унификации, уточнения методов ведения пациенток с нарушениями менструального цикла и выбора оптимальной тактики лечения больных репродуктивного возраста является важнейшей ступенью на пути улучшения оказания гинекологической помощи.

#### **Нарушения менструального цикла как интегративный показатель здоровья женщины: диагностические вопросы, лечебные аспекты**

В ходе форума эксперты обратили свое внимание на функциональные нарушения характера менструаций, связанные с овариальной дисфункцией (АМК-О) а также ассоциированные с эндометриальными факторами (АМК-Е), в соответствии с классификацией FIGO 2018 [5]. Согласно рекомендациям в настоящее время в терапии аномальных маточных кровотечений (АМК) используются негормональные препараты (НПВС, транексамовая кислота), хирургические методы (абляция эндометрия, гистерорезектоскопия, эмболизация маточ-

ных сосудов), гормональные лекарственные средства (гестагены, комбинированные гормональные контрацептивы и, для восстановления эндометрия, эстрогены), а также внутриматочные системы с левоноргестрелом [1, 6]. После исключения органических причин, в репродуктивном возрасте первой линией терапии АМК является консервативное лечение [3]. В ходе дискуссии эксперты были единогласны в том, что для успешной терапии пациентки с нарушениями менструального цикла нуждаются в патогенетически обоснованном лечении. Ведь как справедливо отметила профессор Подзолкова Наталия Михайловна, нарушение менструального цикла – это революционная ситуация для организма женщины, «когда верхи не могут, а низы – не хотят», так как в основе НМЦ лежат нарушения в одном из звеньев регуляции менструального цикла, таких как полноценность гонадотропной стимуляции, адекватное функционирование яичников, взаимодействие центрального и периферического уровней регуляции.

Таким образом, чтобы нормализовать естественный менструальный цикл, важно не подавлять выработку собственных гормонов и овуляцию. Следовательно, терапия нарушений менструального цикла должна соответствовать следующим важнейшим критериям: во-первых, не должна нарушать синтез гонадотропных гормонов и половых гормонов, во-вторых, не должна подавлять овуляцию и, в-третьих, должна способствовать «запуску» собственного (физиологического) механизма регуляции менструального цикла [7]. Профессор Подзолкова Н.М. в ходе своего выступления отметила еще некоторые немаловажные пункты, стоящие во главе при выборе оптимального лекарственного средства, а именно: профиль безопасности, противопоказания, а также необходимость индивидуализировать терапию, взяв за основу данные доказательной медицины.

Как единогласно заметили эксперты, для нормализации менструального цикла неоправданно часто используются комбинированные оральные контрацептивы (КОК), несмотря на отсутствие у них зарегистрированных показаний\* к применению с данной конкретной целью. Согласно данным исследований, КОК вызывают подавление синтеза гонадотропных (ЛГ, ФСГ) и половых гормонов [8]. В исследованиях также отмечено, что compliance пациенток при использовании КОК может быть недостаточно высокой для использования в лечебных целях, а также существует необходимость учитывать риски, связанные с профилем безопасности [10, 11]. В частности, по данным многочисленных исследований и метаанализов, прием КОК с целью контрацепции, содержащих этинилэстрадиол в сочетании с гестагенами III-IV поколения (диеногест, дроспиренон и др.) ассоциирован с более высоким риском венозной тромбоэмболии, чем при применении с гестагенами I-II поколения (левоноргестрел, норгестимат и др.). Ежегодный риск развития венозной тромбоэмболии у женщин, принимающих КОК с гестагенами III-IV поколения (диеногест, дроспиренон и др.) составляет от 8 до 12 случаев ВТЭ на 10 000 женщин [10]. Таким образом, назначение КОК с целью нормализации менструальной функции может быть нецелесообразно ввиду подавления нормального

взаимодействия в рамках гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, а также повышения риска тромбозов.

Патогенетически обоснованной терапией при нарушениях менструального цикла являются гестагены в циклическом режиме. Они способствуют прекращению индуцированного эстрогенами роста эндометрия, стабилизируют сосудистую сеть эндометрия и блокируют неограниченный рост сосудов, запускают каскад свертывания крови, обладают гемостатическим и антифибринолитическим действием (через PAI-1), а также тормозят активность матриксной металлопротеиназы. Согласно современным данным, препаратом выбора для терапии АМК является дидрогестерон [11, 12, 13]. Дидрогестерон вызывает соответствующую фазе секреторную трансформацию эндометрия, селективен в отношении рецепторов прогестерона, что снижает вероятность побочных эффектов, обусловленных взаимодействием с другими рецепторами. Соответственно, дидрогестерон не обладает эстрогенным, андрогенным и глюкокортикоидным действием, а также в обычных дозах не подавляет овуляцию [14, 15, 19]. С целью нормализации менструального цикла целесообразно назначить препарат, который будет поддерживать наступление овуляции, которая, в свою очередь, невозможна без достаточного и быстрого повышения уровня ЛГ в середине менструального цикла. Согласно имеющимся данным, поддержание пика ЛГ частично или, возможно, полностью зависит от преовуляторного подъема прогестерона, возрастающего с 11-го дня менструального цикла. Поддержание необходимого преовуляторного пика прогестерона обеспечивает применение дидрогестерона с 11-го по 25-й день менструального цикла [24]. Данная схема продемонстрировала высокую эффективность в клинических исследованиях, причем достигнутый во время лечения эффект сохраняется длительно после отмены препарата [25].

Кроме того, дидрогестерон обладает противовоспалительным эффектом при лечении АМК благодаря доказанному воздействию на увеличение продукции прогестерониндуцированного блокирующего фактора (PIBF), который запускает механизмы иммуносупрессии. Также, дидрогестерон более выраженно по сравнению с прогестероном снижает выработку провоспалительных цитокинов, тем самым оказывая сильное иммуномодулирующее действие [16, 17].

В ходе форума экспертов профессор Н.М. Подзолкова представила результаты проведенного ею совместно с Т.Ф. Татарчук, А.М. Дошановой, Г.З. Ешимбетовой, Л.В. Сумягиной многоцентрового международного наблюдательного исследования по изучению терапии дидрогестероном для нормализации менструального цикла в рутинной клинической практике.

**Первичной целью** была оценка эффектов терапии дидрогестероном на нормализацию менструального цикла (МЦ). **Вторичной целью** стояла задача оценить регулярность МЦ во время лечения, сохранение регулярности МЦ после лечения, изменения в продолжительности МЦ, интенсивность менструальных болей, уровень тревоги, удовлетворенность пациенток и клиническую эффективность в конце терапии.

**Дизайн исследования:** проспективное, неинтервенционное, нерандомизированное, неконтролируемое, несравнительное постмаркетинговое наблюдательное исследование было проведено в 64 исследовательских центрах на территории России, Украины, Казахстана и Узбекистана.

**Набор пациенток и скрининг:** в исследование было включено 996 женщин в возрасте 18–40 лет с нерегулярными МЦ по крайней мере на протяжении от 3 до 6 месяцев, которым дидрогестерон – таблетки для перорального применения, был назначен по 10 мг один или два раза в сутки с 11 по 25 день МЦ для терапии недостаточности прогестерона. Визиты пациенток были в начале исследования, после 3 и 6 циклов терапии дидрогестероном (окончание терапии), затем после 3 и 6 месяцев последующего наблюдения. Для большей объективизации данных все пациентки вели дневник, в котором фиксировались: даты начала и окончания менструального периода, длительность менструального кровотечения, оценка психического состояния (тревоги) в течение менструации (по 11-бальной шкале), длительность боли (в днях), выраженность боли (по 11-бальной шкале). Результаты: среди пациенток, завершивших терапию (955), у 946 (99,1%) наблюдался 1 и более регулярный МЦ. В течение периода последующего наблюдения у 680 из 860 пациенток (79,1%) наблюдалось 6 и более регулярных МЦ. По оценке пациенток, интенсивность менструальных болей и уровень тревоги значительно снизились во время терапии ( $p \leq 0,0001$  по сравнению с исходными значениями); данная тенденция сохранялась также во время 6-месячного периода после завершения терапии. Терапия дидрогестероном ассоциировалась с высокой или очень высокой удовлетворенностью пациенток лечением (856 из 955, 89,6%); клинический ответ был оценен как хороший или отличный у 819 из 955 пациенток (85,8%).

В общей сложности, только 16 из 986 пациенток (1,6%) сообщили о побочных явлениях.

**Выводы:** терапия дидрогестероном продемонстрировала свою эффективность в нормализации менструального цикла и снижении интенсивности менструальной боли и уровня тревоги в период терапии и 6-месячного периода после завершения лечения. Дидрогестерон способствует восстановлению полноценной работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и предотвращает повторные проявления менструальных нарушений [13].

## РЕЗЮМЕ

Проблема нарушений менструального цикла актуальна в странах СНГ и встречается у женщин репродуктивного возраста с частотой 10-15%. Алгоритмы диагностики и терапии нуждаются в регулярном пересмотре и разъяснении для практикующего гинеколога по мере обновления международных рекомендаций. Ведение пациенток подразумевает комплексный подход. Основой лечения в отсутствие органических нарушений является консервативная терапия – симптоматическая (НПВС, гемостатические препараты, в частности, ингибиторы фибринолиза) и патогенетическая (гормональная) терапия. Высокоселективный гестаген дидрогестерон имеет убедительную доказательную базу при НМЦ – согласно недавним исследованиям с участием более 2000 пациенток подтверждена высокая эффективность в восстановлении регулярного менструального цикла с долгосрочным эффектом после окончания лечения, снижении обильности кровотечений и повышении качества жизни, а также продемонстрирован благоприятный профиль безопасности препарата [20,21,22,23]. Дидрогестерон рекомендован в качестве терапии первой линии аномальных маточных кровотечений в российских рекомендациях и стандартах [1, 12, 19].

Участники форума экспертов СНГ «Менеджмент нарушений менструального цикла – практика сегодня и перспективы завтра»	
Алиева Дилфуза Абдуллаевна	д.м.н., профессор, зав. поликлиникой РСНПМЦ АиГ, г. Ташкент, Узбекистан
Асранкулова Дилором Бахтияровна	д.м.н., профессор, зав. кафедрой АиГ Андижанского Государственного Медицинского Института, г. Андижан, Узбекистан
Бегимбекова Ляззат Мыктыбековна	к.м.н., доцент, зав. кафедрой “Акушерство, гинекология и педиатрия” МКТУ им. Х.А. Ясави, г. Шымкент, Казахстан
Гребенникова Галина Александровна	ведущий специалист Института репродуктивной медицины (ИРМ), эксперт в области СРЗП, исполнительный директор Казахстанской ассоциации по половому и репродуктивному здоровью (КМПА), г. Алматы, Казахстан
Захаренкова Татьяна Николаевна	к.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь
Иванишкина-Кудина Оксана Леонидовна	ассистент-профессор кафедры “Акушерство, гинекология и перинатология” НАО “Медицинский Университет Кагаранды”, Президент Карагандинского филиала КМПА, г. Караганда, Казахстан
Копобаева Ирина Леонидовна	ассистент-профессор кафедры “Акушерство, гинекология и перинатология” НАО “Медицинский Университет Кагаранды”, Президент Карагандинского филиала КМПА, г. Караганда, Казахстан
Подзолкова Наталья Михайловна	д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования, г. Москва, Россия
Укыбасова Талшын Мухадесовна	д.м.н., профессор, Национальный Научный Центр материнства и детства КФ “УМС”, г. Нур-Султан, Казахстан

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гинекология: национальное руководство/под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е.Радзинского.-2-е изд., перераб. и дополн.-М.:ГЭОТАР-Медиа, 2017.-1048 с.
2. Ely J.W., Kennedy C.M., Clark E.C., Bowdler N.C. Abnormal uterine bleeding: a management algorithm. J. Am. Board Fam. Med. 2006; 19(6): 590-602.
3. Marret H., Fauconnier A., Chabbert-Buffet N., Cravello L., Golfier F., Gondry J. et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2010; 152(2): 133-7.
4. Matteson K.A., Raker C.A., Clark M.A., Frick K.D. Abnormal uterine bleeding, health status, and usual source of medical care: analyses using the Medical Expenditures Panel Survey. J Womens Health (Larchmt) 2013; 22(11): 959-65.
5. Munro M. G., Critchley H. O. D., Fraser I. S. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions //International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2018. – Т. 143. – №. 3. – С. 393-408
6. Pinkerton J. A. V. Pharmacological therapy for abnormal uterine bleeding //Menopause. – 2011. – Т. 18. – №. 4. – С. 453–461
7. Межевитинова Е.А., Довлетханова Э.Р., «Возможности применения дидрогестерона у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла. Гинекология.2010. №3: 18-25
8. K. Birch Petersen. Ovarian reserve assessment in users of oral contraception seeking fertility advice on their reproductive time span. Human reproduction ABSTRACT BOOK ESHRE 2014 – MUNICH, GERMANY – 29 JUNE TO 2 JULY VOLUME 29, SUPP 1 2014. P.85
9. Madden T, Secura GM, Nease RF, et al. The role of contraceptive attributes in women’s contraceptive decision making. Am J Obstet Gynecol 2015;213:46.e1-6
10. Плавинский С.Л., Баринаова А.Н., Озолина Л.А. Нежелательные последствия использования гормональных средств. Анализ фармакоэпидемиологических исследований и баз спонтанных отчетов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(6): 92–99. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-92-99

11. Lockwood C. J. Mechanisms of normal and abnormal endometrial bleeding //Menopause (New York, NY). – 2011. – Т. 18. – №. 4. – С. 408.
  12. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration //Climacteric. – 2005. – Т. 8. – №. sup1. – С. 3-63
  13. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 № 572н (ред. от 12.01.2016) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (Зарегистрировано в Минюсте России 02.04.2013 N 27960)
  14. Podzolkova N, Tatarchuk T, Doshchanova A, Eshimbetova G, Pexman-Fieth C. Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in routine clinical practice: a multicenter observational study. Gynecol Endocrinol. 2016 Mar;32(3):246-9
  15. Schindler A. E. et al. Reprint of classification and pharmacology of progestins //Maturitas. – 2008. – Т. 61. – №. 1-2. – С. 171-180
  16. Schindler A. E. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium //Maturitas. – 2009. – Т. 65. – С. S3-S11
  17. Торшин И. Ю. и др. Молекулярные механизмы дидрогестерона (Дюфастон®). Полногеномное исследование транскрипционных эффектов рецепторов прогестерона, андрогенов и эстрогенов //Гинекология. – 2009. – Т. 11. – №. 5. – С. 9
  18. Raghupathy R., Al-Azemi M. Modulation of cytokine production by the dydrogesterone metabolite dihydrodydrogesterone //American Journal of Reproductive Immunology. – 2015. – Т. 74. – №. 5. – С. 419-426
  19. American Society for Reproductive Medicine (Fertility and Sterility, 1986, 46, 1062–1066)
  20. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 N 1473н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи женщинам при аномальных кровотечениях (маточных и влагалищных) различного генеза» (Зарегистрировано в Минюсте России 01.04.2013 N 27957)
  21. Trivedi N, Chauhan N, Vaidya V. Effectiveness and safety of dydrogesterone in regularization of menstrual cycle: a post-marketing study. Gynecol Endocrinol. 2016 Aug;32(8):667-671
  22. Taniguchi F. et al. The efficacy and safety of dydrogesterone for treatment of dysmenorrhea: An open-label multicenter clinical study //Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2019. – Т. 45. – №. 1. – С. 168-175
  23. Tajjamal A & Zaman F. Severity of bleeding is a predictor of quality of life in women with heavy menstrual bleeding under dydrogesterone treatment in a prospective, multicentre, observational study Gazz Med Ital 2015;174(9):391–398
  24. Wang L. et al. Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in abnormal uterine bleeding–ovulation dysfunction patients //World Journal of Clinical Cases. – 2020. – Т. 8. – №. 15. – С. 3259.
  25. Соловьева А.В., Чегус Л.А. Аномальные маточные кровотечения у женщин в репродуктивном возрасте и пременопаузе. Акушерство и гинекология. 2020; 8: 29-38
  26. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.8.29-38>
  27. Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. Гормональная терапия аномальных маточных кровотечений у женщин позднего репродуктивного возраста. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19(2): 129–135. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-129-135
- \* *Только комбинированный оральный контрацептив, содержащий эстрадиол/диеногест имеет зарегистрированное показание «лечение тяжелых и/или длительных менструальных кровотечений у женщин без наличия органической патологии, нуждающихся в использовании пероральной контрацепции».*





## БЕЗОПАСНОЕ ОКАЗАНИЕ УСЛУГ НА ОСНОВЕ ВРТ В УСЛОВИЯХ ТРЕТЬЕЙ ВОЛНЫ ПАНДЕМИИ COVID-19

*Руководство рабочей группы ESHRE COVID-19.*

*Дата публикации: 14.10.2020.*

*Последнее обновление: 14.10.2020*

*Переведено по материалам сайта <https://www.eshre.eu/covid19>*

К началу июня большинство европейских центров ВРТ возобновили свою работу. Однако в настоящее время из нескольких стран поступают сообщения о новых местных вспышках и второй волне инфекции, особенно среди людей репродуктивного возраста. Во множестве случаев инфекция протекает бессимптомно. Кроме того, все еще остается неясным влияние инфекции SARS-CoV-2 на беременность. Таким образом, несмотря на внедрение клиниками репродуктивного здоровья стандартных протоколов сортировки и тестирования, все же следует соблюдать осторожность.

Данное обновленное руководство, во-первых, подтверждает целесообразность внедрения первоначального руководства ESHRE, опубликованного в апреле, и, во-вторых, содержит дополнительные рекомендации по принятию мер на основе принципа двухэтапного предоставления безопасных услуг во время второй волны коронавирусной инфекции. С приближением зимы число случаев COVID-19, вероятно, еще больше увеличится, что обусловит необходимость в принятии новых мер и корректировке деятельности регистратуры.

### РУКОВОДСТВО ПО ВОЗОБНОВЛЕНИЮ ПРОЦЕДУР ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ

Руководство ESHRE по возобновлению стандартных процедур применения ВРТ было опубликовано 23 апреля 2020 г. (<https://www.eshre.eu/Home/COVID1QWG>). Рекомендации, содержащиеся в руководстве, были подготовлены в ответ на снижение риска заражения COVID-19, хотя составителями по-прежнему учитывались требования местного законодательства. Руководство было подготовлено на основе шести базовых принципов надлежащей медицинской практики: i. Обсуждение, согласование и предоставление согласия на начало лечения; ii. Сортировка персонала и пациенток; iii. Предоставление доступа к консультационным и медицинским услугам, iv. Адаптация услуг с применением ВРТ, v. Планирование цикла лечения и vi. Контроль соблюдения кодекса поведения членами персонала и пациентками.

### ОБНОВЛЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Теперь, с учетом новой волны инфекций, данное первоначальное руководство может быть дополнено следующими мерами:

- Увеличение объема тестирования. Это может быть обеспечено за счет расширения возможностей точного тестирования и более быстрого получения результатов. Опросник для сортировки, представленный в первоначальном руководстве, по-прежнему актуален

для выявления лиц из группы высокого риска и лиц с симптоматическим течением инфекции, но в областях высокого риска сортировку следует сочетать с тестированием пациенток с вероятным бессимптомным течением инфекции.

- Расширенное консультирование и информирование планирующих беременность или уже беременных пациенток. В рамках данного консультирования должно обеспечиваться предоставление всех накопленных нами знаний об инфицировании COVID-19 в период беременности, а также о том, как снизить риск заражения до и во время беременности (см. Кодекс поведения, представленный в апрельском руководстве).

Обе меры особенно важны в регионах с растущей или высокой распространенностью COVID-19.

### РУКОВОДСТВО ПО БЕЗОПАСНОМУ ОКАЗАНИЮ УСЛУГ НА ОСНОВЕ ВРТ

В Европе отмечают большие различия в количестве случаев заболевания на региональном и страновом уровне, а также в протоколах тестирования. Следовательно, меры по смягчению последствий для безопасного предоставления услуг на основе ВРТ должны определяться с учетом местной специфики. Необходимо оценить все возможные факторы, которые могут повлиять на оказание услуг с применением ВРТ, чтобы убедиться в наличии планов мероприятий для обеспечения их беспрепятственного оказания.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

К настоящему времени определен ряд эпидемиологических параметров COVID-19, которые следует использовать для принятия решений о мерах по смягчению последствий. Данные параметры включают в себя репродуктивное число ( $R_0$  и  $R_t$ ), распространенность и заболеваемость, а также скорость роста (см. Приложение 1).

Европейский центр контроля заболеваний (European Centre for Disease Control (ECDC)) собирает данные о COVID-19 по регионам (<https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-cueea>). Данные о заболеваемости указаны как количество новых подтвержденных случаев на 100 000 человек. ECDC дополнительно сообщает о частоте регистрации случаев COVID-19 на 100000 человек за 14-дневный период по пяти категориям: случаи не зарегистрированы, <20 случаев; 20,0-59,9 случая; 60,0-119,9 случая; и  $\geq 120,0$  случаев. Мы использовали данный измеримый и регулярно публикуемый показатель в качестве справочной информации при составлении данного руководства.

## ВНУТРЕННИЕ И ВНЕШНИЕ ФАКТОРЫ

Клиникам также следует учитывать влияние COVID-19 на доступность персонала (как результат болезни или карантина) и наличие медицинских расходных материалов.

## МЕРЫ ПО СМЯГЧЕНИЮ ПОСЛЕДСТВИЙ

Для оказания безопасных услуг на основе ВРТ в зависимости от частоты инфицирования могут быть рассмотрены следующие меры по смягчению последствий:

- Снижение количества пациенток, получающих лечение
- Предоставление доступа в клинику только пациенткам, получающим лечение (без партнеров)
- Повышение эффективности сортировки и тестирования пациенток, а также членов персонала
- Ограничение подверженности персонала риску взаимодействия с пациентками и установление более длительных временных интервалов между посещениями пациенток
- Усиление санитарных мер
- Интенсивное использование средств индивидуальной защиты (СИЗ)
- Увеличение объема применения технологий телемедицины

- Предотвращение переноса эмбрионов и предоставление рекомендаций всем пациенткам по комплексному замораживанию, особенно в регионах с высоким уровнем заболеваемости COVID-19.
- Проверка соблюдения Кодекса поведения.

## МЕРЫ ЭКСТРЕННОГО РЕАГИРОВАНИЯ

Клиникам может потребоваться временно сократить или даже приостановить свою деятельность из-за нехватки персонала. В таких обстоятельствах всеми центрами ВРТ должна быть обеспечена возможность непрерывного лечения пациенток в других центрах, подкрепленная соответствующим договором.

## ОБОБЩЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В данном руководстве предусмотрены два основных этапа для поддержки услуг при последующих волнах пандемии. Первым этапом является оценка воздействия текущего статуса пандемии с учетом эпидемиологических факторов, а также внутренних и внешних факторов риска (например, связанных с наличием персонала и расходных материалов). В зависимости от результатов данной оценки второй этап будет включать в себя меры по смягчению последствий, как указано на Изображении 1 ниже.

- Центры должны отслеживать эпидемиологические данные через национальные системы здравоохранения и (или) базы ECDC.
- Центры должны отслеживать внутренние и внешние факторы риска, которые могут повлиять на оказание услуг на основе ВРТ, включая, в числе прочего, численность персонала и доступность расходных материалов.
- Центрам следует рассмотреть меры по снижению данных рисков.
- Клиницистам следует информировать своих пациенток о риске заражения до и во время беременности.
- Регулярное обследование членов персонала и пациенток с бессимптомным течением заболевания (на основе протоколов с учетом характера услуг), особенно в районах с высокой распространенностью COVID-19.

Таблица 1. – Двухэтапный подход к безопасному оказанию услуг на основе ВРТ

Рекомендуемые меры по смягчению последствий, указанные ниже, считаются минимальными. Центры ВРТ могут применять более строгие меры, независимо от уровня регистрации случаев, на основе внутренних и внешних факторов либо указаний регулирующих органов.

ЭТАП 1 \_\_\_\_\_ ЭТАП 2 \_\_\_\_\_ →

Частота регистрации случаев COVID-19 на 100000 человек за 14-дневный период	Влияние на оказание услуг на основе ВРТ	Рекомендуемые меры по смягчению последствий
Случаев не зарегистрировано	Незначительное	Продолжайте оказание услуг в обычном режиме <i>Следуйте рекомендациям применительно региона и страны</i>
<20	Слабовыраженное	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рекомендуется проведение сортировки всех пациенток</li> <li>• Тестирование на SARS-CoV-2 пациенток с положительными результатами сортировки</li> <li>• <i>Следуйте рекомендациям применительно региона и страны</i></li> </ul>
20,0-59,9	Умеренное	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стандартная сортировка пациенток и членов персонала, а также тестирование на SARS-CoV-2 пациенток/членов персонала с положительными результатами сортировки</li> <li>• Регулярное соблюдение Кодекса поведения персоналом и пациентками</li> <li>• <i>Следуйте рекомендациям применительно региона и страны</i></li> </ul>
60,0-119,9	Значительное	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стандартная сортировка пациенток и членов персонала, а также тестирование на SARS-CoV-2 пациенток/членов персонала с положительными результатами сортировки</li> <li>• Регулярное соблюдение Кодекса поведения персоналом и пациентками</li> <li>• Дистанционное консультирование (в режиме телемедицины)</li> <li>• Сокращение посещений клиники ВРТ</li> <li>• Регулярное использование СИЗ персоналом</li> <li>• Пациенткам рекомендуется применять маску для лица</li> <li>• Сопровождающие лица не допускаются.</li> <li>• <i>Следуйте рекомендациям применительно региона и страны</i></li> </ul>
≥120,0	Критический уровень	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Регулярное соблюдение Кодекса поведения персоналом и пациентками</li> <li>• Тестирование на SARS-CoV-2 всех пациенток и членов персонала</li> <li>• Дистанционное медицинское консультирование (в режиме телемедицины)</li> <li>• Сокращение посещений клиники</li> <li>• Персонал: регулярное использование СИЗ</li> <li>• Пациентки: рекомендуются использование маски для лица.</li> <li>• Сопровождающие лица не допускаются.</li> <li>• Лаборатория: необходимо придерживаться практики комплексного замораживания</li> <li>• <i>Следуйте рекомендациям применительно региона и страны</i></li> </ul>

## СПИСОК СПРАВОЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Daily COVID-19 update for the EU/EEA and UK is available from the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) via <https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea>
2. ESHRE COVID-19 working group. ESHRE guidance on recommencing ART treatments, 2020a. Published 23/04/2020. Last update: 05/05/2020. Available from <https://www.eshre.eu/Home/COVID19WG>
3. ESHRE COVID-19 working group, Vermeulen N, Ata B, Gianaroli L, Lundin K, Mocanu E, Rautakallio-Hokkanen S, Tapanainen JS, Veiga A. A picture of medically assisted reproduction activities during the COVID-19 pandemic in Europe. Human Reproduction Open 2020; <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa035>
4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK – eleventh update, 10 August 2020. 2020. European Centre for Disease Prevention and Control: Stockholm, Stockholm. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-covid-19-eueea-and-uk-eleventh>
5. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Monitoring and evaluation framework for COVID-19 response activities in the EU/EEA and the UK [Internet]. [updated 17 June 2020]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-monitoring-and-evaluation-framework-response-activities>
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Testing strategies [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); [updated 29 May 2020]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/testing-strategies>
7. Gianaroli L, Ata B, Lundin K, Rautakallio-Hokkanen S, Tapanainen JS, Vermeulen N, Veiga A, Mocanu E. The calm after the storm: re-starting ART treatments safely in the wake of the COVID-19 pandemic. Human Reproduction 2020; <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa285>

## РАЗЪЯСНИТЕЛЬНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ

*Данное руководство отражает точку зрения ESHRE, в основе которой лежит тщательное изучение научных данных, имеющихся на момент подготовки документа. В отсутствие научных данных по определенным аспектам был достигнут консенсус между соответствующими заинтересованными сторонами ESHRE. ESHRE не дает никаких гарантий, явных или подразумеваемых, в отношении руководства и, в частности, исключает любые гарантии товарной пригодности и пригодности для использования в определенных целях. ESHRE не несет ответственности за прямые, косвенные, особые, случайные или последующие убытки, связанные с использованием информации, содержащейся в данном документе. Несмотря на все прилагаемые ESHRE усилия для сбора достоверной информации и поддержания ее в актуальном состоянии, организация, тем не менее, не может гарантировать правильность, полноту и точность руководства во всех отношениях. Рекомендации, изложенные в настоящем документе, не являются обязательными для специалистов, работающих в области репродукции человека и эмбриологии. Следовательно, данные рекомендации не должны рассматриваться как основание для возникновения ответственности ESHRE, если тот или иной специалист пожелает их реализовать. Несмотря на вышесказанное, ESHRE не несет ответственности за какой-либо косвенный или последующий ущерб.*

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ COVID-19

### **Базовое репродуктивное число ( $R_0$ )**

Репродуктивное число - эпидемиологический параметр, используемый для измерения контагиозности вируса. Репродуктивное число отражает ожидаемое количество вторичных случаев заражения, вызванных одним инфицированным человеком в популяции субъектов, предрасположенных к данному заболеванию. Например, если у одного человека развивается болезнь, и она передается трем другим людям, показатель  $R_0$  равен 3. Измерение  $R_0$  не включает в себя новые случаи, вызванные вторичными случаями инфицирования.

Данный показатель является оценочной величиной, связанной с определенным вирусом и зависит от трех факторов:

1. Частота контактов между инфицированными людьми, и людьми, предрасположенными к данному заболеванию
2. Вероятность передачи инфекции при контакте
3. Продолжительность периода заразности после заражения

В более плотных популяциях люди в большей степени предрасположены к заболеванию; если вирус очень заразен, показатель  $R_0$  выше.  $R_0$  снижается по мере увеличения темпов изоляции инфицированных людей, показателей выздоровления или смертности.

Если средний показатель  $R_0$  в популяции превышает 1, инфекция будет распространяться экспоненциально. Если  $R_0$  ниже 1, инфекция будет распространяться медленно и в конечном итоге угаснет. Чем выше значение  $R_0$ , тем быстрее будет развиваться эпидемия.

### **Эффективное репродуктивное число ( $R_e$ или $R_t$ )**

Различные доли населения обладают иммунитетом к тому или иному заболеванию в любой момент времени, поэтому не во всех случаях контакт с инфицированным человеком влечет за собой заражение. Для учета данного факта используется эффективное репродуктивное число  $R_t$ , представляющее собой среднее число вторичных инфекций, вызванных одним инфицированным человеком в данный момент времени «t» в популяции субъектов, частично предрасположенных к заражению. Эффективное репродуктивное число  $R_t$  позволяет лучше понять контагиозность COVID-19, а также эффективность мер реагирования. Отслеживание изменений эффективного репродуктивного числа рекомендуется проводить на страновом/региональном уровне с предоставлением соответствующей информации местными правительственными учреждениями здравоохранения.

Подводя итог, можно сказать, что базовое репродуктивное число  $R_0$  описывает распространение болезни в начале вспышки, а  $R_t$ , «эффективная» версия данного показателя, описывает дальнейшее распространение болезни.

### **Распространенность и заболеваемость**

Распространенность COVID-19 определяется как доля инфицированных людей в популяции на 100000 человек. Заболеваемость - это количество новых подтвержденных случаев на 100 000 человек. ECDC сообщает о частоте регистрации случаев COVID-19 на 100000 человек за 14-дневный период по пяти категориям: случаи не зарегистрированы, <20 случаев; 20,0-59,9 случая; 60,0-119,9 случая; и  $\geq 120,0$  случаев.

Данные о заболеваемости (совокупное количество новых подтвержденных случаев на 100000 человек за 14-дневный период) с разбивкой по регионам представлены на веб-сайте Европейского центра контроля заболеваний (ECDC) (<https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea>).

### **Скорость роста**

Показатель скорости роста, указывающий, насколько быстро число инфекций меняется день ото дня, отражает приблизительное процентное изменение количества инфекций каждый день, причем показатели выше 0 указывают на рост эпидемии, а значения ниже 0 отражают ее угасание.



## Правила оформления статей

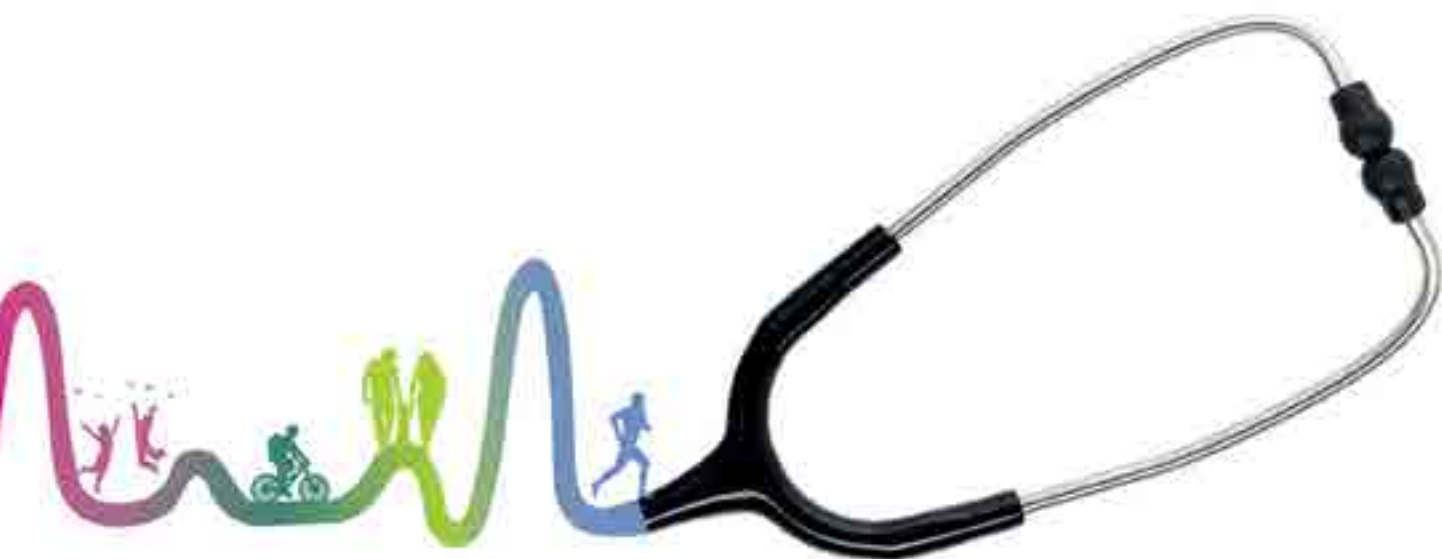
1. Журнал «Репродуктивная медицина» публикует статьи, освещающие фундаментальные и частные вопросы репродуктивной медицины.
2. Статья должна быть напечатана и представлена в редакцию и (обязательно) набрана на компьютере в любом текстовом редакторе в операционной системе Windows (перенос слов не делать), 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 6x9 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 пристатейным 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. Клин. Геронол. 1995; 1:3-5; Ringold A., Davanger M. Brit.J. Ophthal.1981; 65:138-141. Кроме того, список должен быть приведен в латинской транслитрации.
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.



27-я КАЗАХСТАНСКАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ  
**ВЫСТАВКА "ЗДРАВООХРАНЕНИЕ"**



19-21 мая 2021

КЦДС "Атакент", Алматы, Казахстан

[www.kihe.kz](http://www.kihe.kz)

ОФИЦИАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА



Министерство здравоохранения  
Республики Казахстан  
КТУ "Управление общественного  
здоровья города Алматы"



Акимат города Алматы

ОРГАНИЗАТОР



+7 727 258 34 47  
e-mail: [mik@iteca.kz](mailto:mik@iteca.kz)



# MedTranslate

## ПЕРЕВОДЫ

**медицинских, фармацевтических документов**

и регистрационного досье **в рамках ЕАЭС** и национальной процедуры

### Письменный перевод

- Документация к медицинскому оборудованию и инструментам
- Фармацевтическая документация
- Документы для клинических исследований
- Книги и монографии
- Научные медицинские статьи
- Медицинская документация

### Локализация

- Научные статьи
- Рекламные материалы
- Наполнение веб-сайтов

### Устный перевод

- Синхронный
- Последовательный
- Нашептывание
- Аренда синхронного оборудования
- Онлайн платформа для синхронного перевода

### Дополнительные услуги

- Нотариальное заверение
- Редактирование, корректура
- Дизайнерская верстка

**СКИДКА 10%** по промокоду:  
**MEDTRANSLATE\_REPROMED**



**elia.**  
european language  
industry association



Россия, г. Москва,  
Автозаводская ул., д. 23А/2, оф. 302  
Тел.: +7 (499) 550 30 11  
Моб: + 7 (968) 550 32 23  
E-mail: [info@medtranslate.ru](mailto:info@medtranslate.ru)  
[www.medtranslate.ru](http://www.medtranslate.ru)



Казахстан, г. Алматы,  
ул. Карасай батыра 152/1, этаж 4  
Тел: +7 (727) 250 00 11  
Моб: +7 (776) 250 05 66  
E-mail: [info@medtranslate.kz](mailto:info@medtranslate.kz)  
[www.medtranslate.kz](http://www.medtranslate.kz)

ДЛ Я Н Е Г О   
 +  
 ДЛ Я Н Е Е  = ДЛ Я С Е М Ь И 



#### Для повышения мужской фертильности

- Улучшает показатели спермограммы:
  - увеличивает объем эякулята на 41%,<sup>1</sup>
  - улучшает морфологию сперматозоидов,<sup>2</sup>
  - повышает концентрацию сперматозоидов на 43,2%,<sup>3</sup>
  - увеличивает подвижность сперматозоидов на 86,3%.<sup>1</sup>
- Может применяться при подготовке к ЭКО.

#### Для прегравидарной подготовки женщин

- При функциональной гиперпролактинемии.
- После длительного приема оральных контрацептивов.
- Для увеличения вероятности зачатия у женщин с исходным отрицательным посткоитальным тестом.<sup>2</sup>
- Для улучшения результатов в программах ВРТ.<sup>4</sup>

Совместный прием супругами Прегнотона и Сперотона увеличивает вероятность зачатия на 28,6%.<sup>5</sup>



8 800 200 86 86  
бесплатная горячая линия  
plan-baby.ru

 **АКВИОН** | Доказанная эффективность

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ