

REPRODUCTIVE MEDICINE

scientific
and practical
journal

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

научно-
практический
журнал



- **N.A. Omarbayeva, A.B. Askandirova, N.A. Chichua, A.Zh. Abdrakhmanova, D.U. Shayakhmetova, O.V. Shatkovskaya**
Evaluation of the effectiveness of treatment of various forms of mastopathy in women of reproductive age: a (literature review)

Н.А. Омарбаева, А.Б. Аскандирова, Н.А. Чичуа, А.Ж. Абдрахманова, Д.У.Шаяхметова, О.В. Шатковская

Оценка эффективности лечения различных форм мастопатии у женщин репродуктивного возраста: (обзор литературы)

- **N.N. Mavlyanova, D.K. Najmutdinova, D.B. Mirzakhodjaeva, M.M. Fayzirahmanova**
The role of autoimmune antibodies in pregnant women with fetal loss syndrome in Uzbekistan

Н.Н. Мавлянова, Д.К. Нажмутдинова, Д.Б. Мирзаходжаева, М.М. Файзырахманова

Роль аутоиммунных антител у беременных с синдромом потери плода в Узбекистане

- **A.N. Magaiyiya, Kh.B. Zhumadil, G.R. Bekbosynova, A.B. Begaidarova**
ROSI technology: injection of haploid round spermatids

А.Н. Магауия, Х.Б. Жумадил, Г.Р. Бекбосынова, А.Б. Бегайдарова

Технология ROSI: микроинъекция гаплоидных круглых сперматид

ISSN 2303-9949

4 (49) 2021

4 (49) 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, С.Б. Байкошкарова, А. А. Байназарова, Г. Б. Бапаева, Р.К. Валиев, А.М. Дощанова, И.А. Жабченко (Украина), С.Ш. Исенова, Д.Р. Кайдарова, Ш.К. Карибаева, Л.С. Каюпова, М.В. Киселева (Россия), А.И. Коркан, В.С. Корсак (Россия), Н.М. Мамедалиева, Д.Д. Мирзахметова, Т.С. Нургожин, Г.К. Омарова, Г.С. Святова, А.Е. Тажиева, Т.Ф. Татарчук (Украина), Т.М. Укыбасова, Б.В. Шалекенов, М.С. Шишиморова, О.В. Шурыгина (Россия)

Ответственный секретарь

А. Рыбина

Редакционный совет

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

Учредитель

Общественное объединение “Независимая ассоциация репродуктивной медицины”.
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би, 99

Издатель / редакция

ТОО “МедМедиа Казахстан”, г. Алматы, пр. Абая, 151,
БЦ “Алатау” оф. 1201
тел.: +7 (727) 350 99 88
e-mail: repromed@medmedia.kz
Электронная версия журнала доступна на сайте www.repromed.kz

Выпускающий редактор Т. Васильева
Дизайнер А. Кажмуратов



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. Саппаева, 30/8, офис 124, тел.: +7 (727) 398-94-59, 398-94-60

Редакция не обязательно 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.

4 (49) 2021



РЕПРОДУКТИВТИ МЕДИЦИНА

Научно-практический журнал
Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины



Бас редактор

В.Н. Локшин, ҚР ҰҒА академигі, профессор

Бас редактордың орынбасарлары

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

Редакциялық аққа

М.К. Алчинбаев, Г.У. Асымбекова, С.Б. Байқошқарова, А. А. Байназарова, Г. Б. Бапаева, Р.К. Валиев, А.М. Дошанова, И.А. Жабченко (Украина), С.Ш. Исенова, Д.Р. Кайдарова, Ш.К. Қарибаева, Л.С. Каюпова, М.В. Киселева (Ресей), А.И. Коркан, В.С. Корсак (Ресей), Н.М. Мамедалиева, Д.Д. Мирзахметова, Т.С. Нургожин, Г.К. Омарова, Г.С. Святова, А.Е. Тәжиева, Т.Ф. Татарчук (Украина), Т.М. Укыбасова, Б.В. Шалекенов, М.С. Шишиморова, О.В. Шурыгина (Ресей)

Жауапты хатшы

А. Рыбина

Редакциялық кеңес

А. А. Ахметова (Қазақстан), М.Б. Аншина (Ресей), М. Dirnfeld (Израиль), М.Т. Джусубалиева (Қазақстан), Е.Т. Длимбетов (Қазақстан), А. Ellenbogen (Израиль), В.М. Здановский (Ресей), В.Д. Зукин (Украина), Е.А. Калинина (Ресей), Н.А. Каюпова (Қазақстан), Р.С. Кузденбаева (Қазақстан), В. Lunenfeld (Израиль), И.О. Маринкин (Ресей), Т.А. Назаренко (Ресей), А.И. Никитин (Ресей), В.Е. Полумисков (Қазақстан), А.А. Попов (Ресей), В.Е. Радзинский (Ресей), Е.Б. Рудакова (Ресей), D. Feldberg (Израиль), R. Frydman (Франция), А. Хомасуридзе (Грузия), М.А. Шахова (Ресей), С.В. Штыров (Ресей), А.М. Юзько (Украина).

Құрылтайшы

“Тауелсіздік репродуктивтік медицина қауымдастығы” қоғамдық бірлестігі.
Қазақстан Республикасы, Алматы қаласы, Төле би көшесі, 99

Баспашы/редакция

“МедМедиа Қазақстан” ЖШС, Алматы қаласы, Абай даңғылы, 151,
“Алатау” БО, 1201-кеңсе
тел.: +7 (727) 350 99 88
e-mail: repromed@medmedia.kz



Журналдың электрондық нұсқасы www.repromed.kz сайтында қолжетімді

Шығарушы редактор Т. Васильева
Дизайнер А. Кажмурагов

2009 ж. бастап шығарылады.
Журнал ҚР Ақпарат және мәдениет министрлігінде тіркелген
Тіркеу туралы 2009 ж. 24.08 № 10329-Ж күәлік
Мерзімділігі – жылына 4 рет
Таралу аумағы – Қазақстан Республикасы
Таралымы – 500 дана. Тапсырыс № 571

Журналға «Қазпочта» АҚ кез келген бөлімшесінде жазылуға болады.

Мерзімді басылымның жазылу индексі — 76063

«Print House Gerona» ЖШС, типографиясында басып шығарылды
Алматы қаласы, Сәтпаев көшесі, 30/8, 124-кеңсе, тел.: +7 (727) 398-94-59, 398-94-60

Редакция жарияланым авторларының пікірімен міндетті түрде бөліспейді. Жарнаманың мазмұнына жарнама берушілер жауапты. Жарнама берушілер тіркелмеген, ҚР ДСМ қолдануға рұқсат етпеген дәрілік заттар мен медициналық мақсаттағы бұйымдардың жарнамасы үшін жауапкершілік туралы ескерілді. Материалдарды қайта басып шығару кезінде «Репродуктивная медицина» журналына сілтеме жасау міндетті.

4 (49) 2021



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, S.B. Baikoshkarova, A.A. Bainazarova, G.B. Bapaeva, A.M. Doschanova, L.S. Kayupova, S.Sh. Isenova, D.R. Kaidarova, Sh.K. Karibaeva, L.S. Kayupova, M.V. Kiseleva (Russia), A.I. Korkan, V.S. Korsak (Russia), N.M. Mamedalieva, D. D. Myrzakhmetova, T.S. Nurgozhin, G.K. Omarova, B.V. Shalekenov, M.S. Shishimorova, O. V. Shurygina (Russia), G.S. Svyatova, T.F. Tatarchuk (Ukraine), A.E. Tazhieva, T.M. Ukybasova, R.K. Valiev, I.A. Zhabchenko (Ukraine)

Executive Secretary

A. Rybina

Editorial Council

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

Founder

Public Association "Independent Association of Reproductive Medicine".
Tole bi St. 99, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Publisher / editorial office

MedMedia Kazakhstan LLP, The Republic of Kazakhstan,
Almaty, ave. Abai, 151, office. 1201
tel.: +7 (727) 350 99 88
e-mail: repromed@medmedia.kz



Electronic version of the magazine on sites: www.repromed.kz

Executive editor T. Vasilieva
Designer A. Kazhmuratov

Published since 2009.
Magazine registered with Ministry of Information and Culture of Kazakhstan
Certificate of registration No. 10329-Zh dated 24.08.2009
Frequency – 4 times a year
Territory of distribution – the 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.

Content

From the editor-in-chief

Women health

Recombinant interleukine-2 in the treatment of infertility:

A literature review

*A.G. Chobanyan, O.A. Gizinger,
V.N. Egorova*

Mastopathy treatment effectiveness in women of reproductive age:

A literature review

*N.A. Omarbayeva, A.B. Askandirova,
N.A. Chichua, A.ZH. Abdrakhmanova,
D.U. Shayakhmetova,
O.V. Shatkovskaya*

Andrology

Etiological factors of reproductive dysfunction in men (according to "Mother and Child" clinics' data)

*YU.V. Myakisheva, O. YA. Skazkina,
I.V. Fedoseykina, A.M. Shchelochkov,
O.V. Shurygina, M.T. Tugushev*

Sperm DNA fragmentation index in a male with type I globozoospermia (total globozoospermia)

*KH.B. Zhumadil, A.N. Magaiya,
G.R. Bekbosynova, A.S. Abishev,
M.SH. Yermekov, G.A. Umorbekova,
A.B. Begaidarova*

Pregnancy Pathology

The role of autoimmune antibodies in pregnant women with fetal loss syndrome in Uzbekistan

*N.N. Mavlyanova,
D.K. Najmutdinova,
D.B. Mirzakhodjaeva,
M.M. Fayzirahmanova*

Содержание

От главного редактора

Женское здоровье

Рекомбинантный интерлейкин-2 в лечении бесплодия:

Обзор литературы

*А.Г. Чобанян, О.А. Гизингер,
В.Н. Егорова*

Оценка эффективности лечения различных форм мастопатии у женщин репродуктивного

возраста: Обзор литературы

*Н.А. Омарбаева, А.Б. Аскандирова,
Н.А. Чичуа, А.Ж. Абдрахманова,
Д.У.шайхметова, О.В. Шатковская*

Андрология

Этиологические факторы нарушения репродуктивной функции у мужчин (по данным клиники «Мать и Дитя»)

*Ю.В. Мякишева, О.Я. Сказкина,
И.В. Федосейкина, А.М. Щелочков,
О.В. Шурыгина, М.Т. Тугушев*

Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчины с глобулозооспермией I типа (тотальная глобулозооспермия)

*Х.Б. Жумадил, А.Н. Магауя, Г.Р.
Бекбосынова, А.С. Абишев,
М.Ш. Ермеков, Г.А. Уморбекова,
А.Б. Бегайдарова*

Патология беременности

Роль аутоиммунных антител у беременных с синдромом потери плода в Узбекистане

*Н.Н. Мавлянова,
Д.К.Нажмутдинова,
Д.Б. Мирзаходжаева,
М.М. Файзырахманова*

Мазмۇنى

Бас редактордан

6

Эйелдер денсаулығы

Бедеулікті емдеудегі рекомбинантты интерлейкин-2: Әдебиетке шолу

*А.Г. Чобанян, О.А. Гизингер,
В.Н. Егоров*

7

Репродуктивті жастағы әйелдерде мастопатияның әртүрлі формаларын емдеудің тиімділігін бағалау: әдебиеттерге шолу

*Н.А. Омарбаева, А.Б. Аскандирова,
Н.А. Чичуа, А.Ж. Абдрахманова,
Д.У. Шайхметова,
О.В. Шатковская*

16

Андрология

Ерлердің репродуктив функциясының бұзылуының этиологиялық факторлары (Ана мен Бала клиникасының мәліметтері бойынша)

*Ю.В. Мякишева, О.Я. Сказкина,
И.В. Федосейкина, А.М. Щелочков,
О.В. Шурыгина, М.Т. Тұғышев*

22

I тип глобулозооспермиясы (толық глобулозооспермия) бар еркектің сперматозоид ДНК фрагментация индексі

*Х.Б. Жұмадил, Ә.Н. Магауя,
Г.Р. Бекбосынова, А.С. Абишев,
М.Ш. Ермеков, Г.А. Уморбекова,
А.Б. Бегайдарова*

29

Жүктілік патологиясы

Өзбекстандағы ұрықтың жоғалу синдромы бар жүкті әйелдерде аутоиммунды антиденелердің ролі

*Н.Н. Мавлянова,
Д.К.Нажмутдинова,
Д.Б. Мирзаходжаева,
М.М. Файзырахманова*

35

<i>Клиническая эмбриология</i> ROSI technology: injection of haploid round spermatids <i>A.N. Magauiya, K.H.B. Zhumadil, G.R. Bekbosynova, A.B. Begaidarova</i>	<i>Клиническая эмбриология</i> Технология ROSI: микроинъекция гаплоидных круглых сперматид <i>А.Н. Мағауия, Х.Б. Жұмаділ, Г.Р. Бекбосынова, А.Б. Бегайдарова</i>	<i>Клиническая эмбриология</i> ROSI технологиясы: гаплоидты дөңгелек сперматидтер микроинъекциясы <i>Ә.Н. Мағауия, Х.Б. Жұмаділ, Г.Р. Бекбосынова, А.Б. Бегайдарова</i>	42
Evaluation of the exposure time correlation of the trigger of the oocytes final maturation and embryological parameters (LOTTA) <i>O. V. Shurygina, S.N. Uhimets, M.T. Tugushev, N. A. Shipulin</i>	Оценка корреляции времени экспозиции триггера финального созревания ооцитов и эмбриологических показателей (lotta) <i>О. В. Шурыгина, С.Н. Юхимец, М.Т. Тугушев, Н. А. Шипулин</i>	Ооциттердің соңғы жетілу триггерінің экспозиция уақытының корреляциясын және эмбриологиялық көрсеткіштерді бағалау (LOTTA) <i>О. В. Шурыгина, С.Н. Юхимец, М.Т. Тугушев, Н. А. Шипулин</i>	47
Embryos of Robertsonian translocation carriers: patterns of inheritance and interchromosomal effect <i>K.A. Gusseynova</i>	Эмбрионы носителей робертсоновской транслокации: закономерности наследования и межхромосомный эффект <i>К.А. Гусейнова</i>	Робертсонды транслокация жұқтырушылардың эмбриондары: тұқымқуалау заңдылығы және хромосома аралық әсер <i>К.А. Гусейнова</i>	52
<i>Репродуктивная хирургия</i> Omentoovariopexy in Improving Infertility Treatment Outcomes <i>Z. Barmanasheva, D. Dzhakupov</i>	<i>Репродуктивная хирургия</i> Оментоовариопексия в улучшении результатов лечения бесплодия <i>З.Е. Барманашева, Д.В. Джакупов</i>	<i>Репродуктивная хирургия</i> Бедеулікті емдеу нәтижелерін жақсартудағы оментоовариопексия <i>З.Е. Барманашева, Д.В. Джакупов</i>	55
<i>Clinical case</i> Ongoing pregnancy resulted from a patient with nonmosaic klinefelter syndrome after ivf program: a clinical case <i>A.R. Onlas, R.V. Bezrukov, G.M. Karibaeva, N.M. Dzhusubaliev, K.A. Guseinova, M.S. Shishimorova</i>	<i>Случай из практики</i> Наступление беременности после эко у супруги пациента с немозаичной формой синдрома Клайнфельтера: клинический случай <i>А.Р. Онлас, Р.В. Безруков, Г.М. Карибаева, Н.М. Джусубалиев, К.А. Гусейнова, М.С. Шишиморова</i>	<i>Тәжірибеден алынған оқиға</i> Клайнфельтер синдромының мозаикалық емес түрі бар пациенттің әйеліндегі эко-дан кейінгі жүктілік: клиникалық жағдай <i>А.Р. Онлас, Р.В. Безруков, Г.М. Карибаева, Н.М. Джусубалиев, К.А. Гусейнова, М.С. Шишиморова</i>	58

От Главного редактора



Локшин Вячеслав Нотанович
редактор, президент
Казахстанской Ассоциации
репродуктивной медицины

Дорогие коллеги,

От имени Правления КАРМ, редколлегии и редсовета журнала «Репродуктивная медицина» сердечно поздравляю Вас с Наступающим 2022 годом!

Немногим более месяца отделяют нас от XIII международного конгресса «СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ. ВРТ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ». Форум, проведенный впервые в гибридном (офлайн и онлайн) режиме стал значимым событием для здравоохранения страны и, конечно же, для всех специалистов, занимающихся лечением бесплодия и других нарушений репродуктивной системы. В работе Конгресса приняло участие рекордное число слушателей – более 7000 врачей. Перед участниками выступили известные ученые

и практики из 23 стран мира. Форум стал рекордным по числу выступлений.

Пост-релиз конгресса публикуется в настоящем номере журнала. Тезисы выступлений мы планируем публиковать в следующих номерах журнала. Наш традиционный конгресс определил основные направления развития ВРТ в нашей стране, поставил конкретные задачи перед врачами и клиницистами, дал оценку большой организационной работе по оптимизации диагностики и лечения пациентов с бесплодием.

Предложенная президентом Казахстана программа «Аңсаган сәби» оказалась крайне своевременной. 19 клиник ВРТ успешно завершили все выделенные ФОСМС программы. С учетом результатов 2020 года («take home baby» составил 34 %), можно предположить возможность рождение в будущем более 2500 детей.

Совместно с МЗ РК мы работаем над реализацией дорожной карты развития ВРТ, включающей принятие ряда нормативных документов, регламентирующих работу клиник ВРТ и специалистов, работающих в области репродуктивной медицины. Планируется создание проспективного регистра ВРТ, регистра доноров половых клеток, будут пересмотрены протоколы стимуляции овуляции, программ с донорскими ооцитами, суррогатного материнства.

В условиях широкого внедрения цифровизации здравоохранения наши подходы к диагностике и лечению нарушений репродуктивной системы должны быть унифицированы и соответствовать самым лучшим международным стандартам. Новые цифровые технологии позволяют максимально способствовать политике открытости клиник. Очень важна регулярная отчетность о своих результатах перед профессиональным сообществом, организация этого процесса требует законодательной поддержки. С нашей точки зрения, клиника не может получить государственный заказ или иную господдержку, если она не подает достоверные регулярные отчеты о своей профессиональной деятельности. Мы приглашаем коллег к дискуссии и обмену опытом по вопросам, имеющим практическое и теоретическое значение для как для мировой, так и для казахстанской репродуктологии.

Вот уже около двух лет мир живет в условиях пандемии COVID-19, серьезно изменившей мир и системы здравоохранения всех стран. Новая коронавирусная инфекция унесла более 5 млн. жизней, в том числе около 12000 казахстанцев. На сегодня мы имеем многочисленные данные о влиянии коронавируса на репродуктивные системы мужчин и женщин. Особенно неблагоприятно COVID-19 отразился на беременных, поскольку вызывает серьезные осложнения и значительно увеличивает материнскую и перинатальную смертность. В этой связи проведение вакцинации должно в максимально возможной степени предшествовать началу программ ВРТ и планированию беременности.

Как и раньше, я приглашаю коллег к дискуссии и обмену опытом по вопросам, имеющим практическое и теоретическое значение для развития репродуктивной медицины.

В преддверии Нового года желаю Вам, дорогие коллеги, крепкого здоровья, благополучия, большого счастья и Удачи!

*С уважением, профессор **В.Локин**,
Академик НАН РК, главный редактор,
президент Казахстанской Ассоциации
репродуктивной медицины,
главный репродуктолог МЗ РК*

УДК: 618.1

DOI: 10.37800/RM.4.2021.9-17

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ИНТЕРЛЕЙКИН-2 В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Г. Чобанян¹, О.А. Гизингер², В.Н. Егорова³¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация;²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов». Медицинский институт, Москва, Российская Федерация;³ООО «НПК «БИОТЕХ», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность: Проблема бесплодия обладает большой социальной значимостью. Наличие иммунологической составляющей в патогенезе различных форм женского бесплодия подчёркивает важность иммунологической регуляции в поддержании женской фертильности и указывает на патогенетическую обоснованность применения иммунотерапии в составе комплексного лечения женского бесплодия.

Цель исследования - оценка эффективности терапии рекомбинантным интерлейкином-2 (рИЛ-2) в лечении женского бесплодия.

Методы: Материал для данного обзора получен при проведении поиска с использованием поисковых систем <https://yandex.ru/>, <https://www.google.ru/>, <http://elibrary.ru>, <http://cyberleninka.ru>, MedLine. Поиск проведён по следующим ключевым словам и выражениям: «иммунитет и бесплодие», «бесплодие и эндометриоз», «хронический эндометрит и бесплодие», «трубно-перитонеальное бесплодие», «иммунотерапия бесплодия», «интерлейкин-2 в лечении эндометриоза», «интерлейкин-2 в лечении спаечного процесса», «интерлейкин-2 в лечении гиперплазии эндометрия». Проанализировано более 100 научных источников, отобраны 34 источника, соответствующие по дате публикации (менее 10-летней давности) и содержащие конкретный клинический материал по теме статьи.

Результаты: Достоверное увеличение частоты беременности наблюдали при включении рИЛ-2 в комплексное лечение пациенток с наружным генитальным (38,0% vs 20,5%) и перитонеальным (71,2% vs 48,6%) эндометриозом, при сочетании НГЭ и спаечного процесса (63,2% vs 35,0%), у больных аденомиозом (94,4% vs 50,0%), при простой гиперплазии эндометрия и трубно-перитонеальном бесплодии (37,87% vs 17,3%). Монотерапия рИЛ-2 больных НГЭ не уступала по своей эффективности сочетанной терапии: в течение 12 мес. забеременели 70,8% женщин против 22,7% при гормонотерапии.

Заключение: Ретроспективный анализ клинической эффективности препарата рИЛ-2 указывает на необходимость его включения в современные методы лечения различных гинекологических заболеваний, негативно влияющих на репродуктивные функции женского организма. Нормализация иммунного статуса пациентов при терапии рИЛ-2 приводит к купированию симптомов заболевания, снижению уровня рецидивирования и хронизации и, как следствие, повышению качества жизни пациенток. Эф-

фективная профилактика и лечение спаечного процесса, сопутствующего различным гинекологическим заболеваниям, способствует преодолению бесплодия и восстановлению репродуктивной функции женщин.

Ключевые слова: иммунотерапия, интерлейкин-2, бесплодие.

Введение. Многофакторность патогенетических механизмов, приводящих к бесплодию, указывают на особую значимость центральных регуляторных систем организма, прежде всего, эндокринной и иммунной. Иммунная система играет исключительно важную роль в репродуктивных процессах. По мере изучения патогенеза заболеваний, вносящих значительный вклад в нарушение фертильности, связь иммунологического дисбаланса, эндокринных функций и бесплодия стала более отчетливой. Очевидна патогенетическая разнородность иммунных нарушений, ассоциированных с бесплодием. Накоплены многочисленные данные о связи бесплодия с изменением цитокинового профиля, нарушением Th1-/Th2-баланса, снижением количества регуляторных Т-клеток и ослаблением активности дендритных клеток [1]. Иммунологическая составляющая также влияет на исход ЭКО у пациентов с различными формами бесплодия [2].

Хронические воспалительные заболевания органов малого таза занимают ведущее место среди гинекологических заболеваний. Наличие хронического эндометрита более чем в 80% случаев сопряжено с бесплодием и привычным невынашиванием беременности. Длительная микробная инвазия в эндометрии вызывает клеточный дисбаланс, изменение соотношения между провоспалительными и регуляторными цитокинами. Угнетение различных звеньев иммунитета в очаге хронического воспаления приводит к формированию клеточного иммунодефицита. У пациенток с хроническим эндометритом наблюдается снижение количества CD4+ клеток, увеличение CD8+ лимфоцитов, повышенный уровень макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов [3-5].

Воспалительные изменения после инфекционных заболеваний репродуктивной системы, оперативных вмешательств на органах малого таза и лечебно-диагностических манипуляций часто приводят к образованию спаек в полости малого таза, вследствие чего нарушается проходимость и функциональная состоятельность маточных труб, приводя к трубно-перитонеальному бесплодию

(ТПБ), частота которого составляет до 50% всех случаев бесплодия. Нарушение иммунологической реактивности у этих больных способствует хроническому течению инфекционного процесса, приводя к дальнейшему нарушению проходимости и функции маточных труб. Повторно возникающий спаечный процесс в полости малого таза обуславливает достаточно низкую эффективность оперативной лапароскопии: восстановление естественной фертильности женщин колеблется от 35% (при ТПБ I степени) до 6% (при ТПБ IV степени) [6].

Гиперпластические процессы в эндометрии оказывают значительное влияние на репродуктивные функции женского организма. Данная патология сопровождается изменением баланса между процессами пролиферации и апоптоза и нарушением межклеточных взаимодействий, осуществляемыми, в том числе, цитокинами [7-9]. Частота бесплодия при всех локализациях генитального эндометриоза примерно в 3-4 раза превышает частоту бесплодия в популяции, а частота самопроизвольного прерывания беременности (чаще в I триместре) колеблется от 10 до 50%, болевой синдром наблюдается у 30-40% больных [10, 11]. Этиология эндометриоза имеет мультифакторный характер, включая генетические, эндокринные факторы. На данный момент генитальный эндометриоз чаще всего рассматривается как хроническая иммунозависимая патология с рецидивирующим течением, возникающая на фоне эндокринных нарушений [12-14]. Иммунные дисфункции как на системном, так и на локальном уровне являются одним из ключевых звеньев в патогенезе эндометриоза [15, 16]. Снижение активности цитотоксических Т-клеток и NK-клеток, изменение секреции цитокинов Т-хелперами играют существенную роль в развитии и прогрессировании заболевания. По данным иммунологических исследований в перитонеальной жидкости отмечается депрессия клеточного звена иммунитета, снижение уровня натуральных киллеров и макрофагов, а в периферической крови – снижение количества активированных CD3+CD25+ Т-лимфоцитов, CD56+ клеток [8, 12]. Нарушается баланс между Th1 и Th2 вариантами иммунного ответа, снижается функциональная активность Т-хелперов 1-го типа, необходимых для активности натуральных киллеров, цитотоксических Т-клеток и макрофагов. Доминирование Т-хелперов 2-го типа способствует стимуляции пролиферации и неангиогенеза [17, 18]. Сниженная цитотоксическая активность NK-клеток при глубоком инфильтративном эндометриозе сопровождается ростом инфильтрата, прогрессированием спаечной болезни и, в конечном счёте, приводит к рецидивирующему характеру заболевания [19].

Таким образом, значимость иммунологической составляющей в патогенезе различных форм женского бесплодия подчёркивает важность иммунологической регуляции в поддержании женской фертильности и, как следствие, указывает на патогенетическую обоснованность применения иммунотерапии в составе комплексного лечения женского бесплодия [20, 21]. Значительные перспективы увеличения эффективности терапии данной гинекологической патологии связаны с использованием рекомбинантных цитокинов, в том числе, рекомбинантного интерлейкина-2. рИЛ-2, направленно влияя на рост,

дифференцировку и активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, натуральных киллеров, способствует коррекции иммунных дисфункций организма и нормализации иммунитета на системном и местном уровнях.

Цель исследования - оценка эффективности терапии рекомбинантного интерлейкина-2 (рИЛ-2) в лечении женского бесплодия.

Материалы и Методы: Материал для данного обзора получен при проведении поиска с использованием поисковых систем <https://yandex.ru/>, <https://www.google.ru>, <http://elibrary.ru>, <http://cyberleninka.ru>, MedLine. Поиск проведён по следующим ключевым словам и выражениям: «иммунитет и бесплодие», «бесплодие и эндометриоз», «хронический эндометрит и бесплодие», «трубно-перитонеальное бесплодие», «иммунотерапия бесплодия», «интерлейкин-2 в лечении эндометриоза», «интерлейкин-2 в лечении спаечного процесса», «интерлейкин-2 в лечении гиперплазии эндометрия». Проанализировано более 100 научных источников, отобраны 34 источника, соответствующие по дате публикации (менее 10-летней давности) и содержащие конкретный клинический материал по теме статьи.

Результаты: По данным ряда исследований [22, 23], трёхкратное внутривенное введение рИЛ-2 в суточной дозе 0,5 мг через день способствовало повышению цитотоксического потенциала перитонеального микроокружения. У всех больных НГЭ после лечения наблюдали достоверное увеличение цитотоксической активности NK-клеток до значений, соответствующих показателям контрольной группы ($49,3 \pm 1,3\%$, $p < 0,01$), и достоверное повышение способности лимфоидных клеток к продукции IFN- α/β и IFN- γ . Клинический эффект терапии характеризовался стойким уменьшением болевого синдрома и снижением частоты рецидивов НГЭ [20, 23]. Применение иммунотерапии в послеоперационном периоде способствовало повышению частоты наступления беременности у женщин, страдающих бесплодием: при монотерапии рИЛ-2 – в 35,7% случаев, при гормональной терапии – в 20,5% и при сочетанной терапии – в 38,0% случаев [22].

Оценка эффективности комбинированной терапии рИЛ-2 с гозерелином через 12 мес. после операции показала, что жалобы на дисменорею сохранились у 9,7%, на диспареунию – у 13,0% пациенток против 66,6% и 39,1% при гормональной терапии, соответственно. Параллельно с клиническим эффектом наблюдали нормализацию уровня NK-клеток и способности к продукции IFN- γ . Купирование проявлений НГЭ и спаечного процесса способствовало преодолению бесплодия с наступлением беременности спустя 12-18 мес. у 46,2% женщин. Обследование пациенток после родоразрешения не обнаружило признаков эндометриоза и спаечного процесса [22].

По данным Е.И. Дурневой [15], после комбинированной терапии ИЛ-2 с аГнРГ отмечено полное отсутствие боли в области таза в 88,7% случаев, диспареунии – в 93,3% случаев против 74,2% и 80% при монотерапии аГнРГ, соответственно. По визуально-аналоговой шкале интенсивность хронической тазовой боли уменьшилась в 5 раз (при монотерапии аГнРГ – в 3 раза), выраженность диспареунии снизилась в 6 раз (при монотерапии аГнРГ – в 4,5 раза). Частота наступления беременности соста-

вила 53,3%, что было достоверно выше, чем при монотерапии аГнРГ – 34,2% ($p < 0,05$). В течение 1 года после применения комбинированной терапии НГЭ рецидивы заболевания выявлены не были, при применении монотерапии аГнРГ возобновление болевого синдрома отмечено у 25,7% пациенток.

Эффективность монотерапии рИЛ-2 в профилактике рецидивов заболевания и восстановления фертильности у больных НГЭ была исследована в простом слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании. рИЛ-2 вводили после лапароскопической коагуляции очагов НГЭ: 0,5 мг препарата в 10 мл физиологического раствора вводили в брюшную полость путём орошения брюшины малого таза, внутривенные инфузии рИЛ-2 по 0,5 мг назначали на 2-е и 4-е сутки после операции и в последующем – 2 раза в неделю по 28-е сутки включительно. Курсовая доза препарата составила 4 500 000 МЕ. Пациенткам группы сравнения после лапароскопии вводили в брюшную полость и внутривенно физиологический раствор, а далее – внутримышечно аГнРГ 1 раз в месяц в течение 6 месяцев после лапароскопии. После терапии рИЛ-2 зарегистрирован более ранний регресс болевого синдрома и снижение в 2 раза частоты его рецидивов, у 90% пациенток наблюдали нормализацию менструального цикла и купирование психоэмоциональных нарушений, сопутствующих НГЭ. На фоне применения рИЛ-2, в сравнении с гормональной терапией, наблюдали снижение встречаемости спаечного процесса – 10% против 37,5%. При терапии рИЛ-2 уменьшилась частота выявления непроходимости маточных труб: односторонняя непроходимость зарегистрирована у 6,9% больных против 29,4% при терапии бусерелином и двусторонняя непроходимость – у 3,4% больных против 14,7%, соответственно. Восстановление репродуктивной функции пациенток с бесплодием, ассоциированным с НГЭ, способствовало наступлению беременности в течение 12 мес. в 70,8% случаях против 22,7% при гормонотерапии [22].

По данным А.Р. Пыдры, Р.В. Павлова и др. у больных НГЭ в сочетании со спаечным процессом в перитонеальной жидкости отмечено снижение относительного и абсолютного количества CD25+ лимфоцитов, уровня IL-2 и IFN- γ и повышение уровня TNF- α , IL-6 и IL-8. С целью профилактики спаечного процесса малого таза после хирургического лечения НГЭ рИЛ-2 вводили в брюшную полость трижды по 0,5 мг с интервалом в 1 день. После завершения иммунотерапии пациентки в течение 6 месяцев получали агонист-ГнРГ. Обследование через 12 мес. после завершения лечения показало: при терапии рИЛ-2 частота возврата болевого синдрома снизилась в 2 раза (16,7% против 30,8% в группе сравнения), уменьшилась частота рецидивов спаечного процесса малого таза в 2,5 раза (12,5% против 30,8% в группе сравнения) и в 2 раза выросла частота беременности (63,2% против 35% в группе сравнения) [24, 25].

И.В. Куценко, Р.А. Мусольянц и др. опробовали у больных с перитонеальным эндометриозом схему интраперитонеального и системного введения рИЛ-2 в сочетании с гормонотерапией: местно (в брюшную полость) 0,25 мг препарата в 50 мл физиологического раствора вводили непосредственно после хирургической санации эндоме-

триоидных гетеротопий и на 2-е сутки послеоперационного периода, одновременно с местным введением и на 4-е сутки послеоперационного периода 0,5 мг рИЛ-2 в 2 мл воды для инъекций вводили подкожно в 4 точки передней брюшной стенки (по 0,5 мл в каждую точку). Через 12 месяцев после лечения тазовые боли после иммунотерапии сохранялись в 12,3% случаев против 37% в группе сравнения. Отмечена позитивная динамика симптома меноррагии и регресс психоэмоциональных нарушений. Иммунотерапия рИЛ-2 способствовала преодолению бесплодия: беременность наступила у 71,2% пациенток, получавших рИЛ-2, в отличие от 48,6% при стандартной терапии [26-29].

Сочетанное применение иммунотерапии рИЛ-2 и гормональной терапии продемонстрировало свою эффективность в восстановлении репродуктивной функции и у пациенток с аденомиозом. После курса иммунотерапии реализовали свое желание забеременеть 94,4% пациенток против 50% в группе сравнения, где пациентки в ходе лечения получали гормонотерапии, ($p < 0,01$) [26, 30].

Курс лечения пациенток с простой гиперплазией эндометрия включал раздельное диагностическое выскабливание матки под контролем гистероскопии с последующей гормонотерапией комбинированными оральными контрацептивами по общепринятым схемам и назначением рИЛ-2 (пациентки основной группы). Локальное применение раствора рИЛ-2 (0,25 мг в 50 мл 0,9% NaCl) осуществлялось посредством орошения полости матки в течение 4 часов, системно рИЛ-2 вводили подкожно по 0,5 мг в 2 мл физиологического раствора в четыре точки передней брюшной стенки по 0,5 мл или по 1,0 мл в две точки. После окончания лечения отмечена положительная клиническая динамика по проявлению таких клинических симптомов, как метроррагии, меноррагии и менометроррагии и двукратное (в 2,1 раза) увеличение частоты беременности [26, 31, 32].

Анализ аспирата из полости матки пациенток с простой гиперплазией и полипах эндометрия, по данным Лысенко и Занько [33], выявил локальную дисфункцию секреции цитокинов, выражающуюся в снижении уровня IL-2 и повышении уровня TNF- α . Одновременно наблюдали снижение уровня sFas-лиганда, указывающее на изменение Fas-зависимого апоптоза. Комплексное лечение гиперплазии и полипов эндометрия с дополнением к традиционной гормональной терапии рИЛ-2 способствовало достоверному локальному повышению уровня sFas-лиганда, IL-2 и снижению содержания TNF- α , что обеспечивало нормализацию местного иммунитета эндометрия в отличие от традиционной гормональной терапии.

Пилотные исследования эффективности применения цитокинотерапии в лечении хронического эндометрита показали, что применение рИЛ-2 после курса антибактериальной терапии способствует нормализации гистологической картины эндометрия в 80% случаев против 50% в контроле ($p = 0,02$). Достоверное уменьшение патоморфологических признаков хронического эндометрита под воздействием рИЛ-2 обеспечивало восстановление женской репродуктивной функции [3]. Также к улучшению состояния эндометрия приводила клеточная терапия аутогенными моноклеарами периферической крови,

активированными рИЛ-2, после чего у 45% пациенток в течение 6 месяцев наступила беременность [22].

Для лечения трубно-перитонеального бесплодия рИЛ-2 применяли после оперативного лечения лапароскопическим доступом в виде двух внутривенных введений по 0,5 мг через 2 дня. Включение иммунотерапии рИЛ-2 в дополнение к хирургическому лечению способствовало восстановлению иммунологических показателей и репродуктивной фертильности. Анализ отдалённых результатов лечения показал, что в группе пациенток, получавших иммунотерапию рИЛ-2, достоверно выросла частота беременности – 54,5% против 32,7% и удачного родоразрешения – 37,87% против 17,3% при стандартном лечении ($p \leq 0,05$).

Обсуждение: Предположение о патогенетической значимости надзорных функций иммунной системы в регуляции процессов пролиферации и локализации клеток при генитальном эндометриозе было высказано ещё в 1995 году С.А. Сельковым и М.И. Ярмолинской (Санкт-Петербург, Россия). Дальнейшие исследования показали, что наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) сопровождается снижением цитотоксической активности НК-клеток периферической крови и перитонеальной жидкости, причём степень снижения коррелирует со степенью распространённости заболевания. Также при всех степенях НГЭ достоверно снижается индуцированная продукция лейкоцитами периферической крови интерферонов α/β и γ . Характерным также является снижение содержания в периферической крови абсолютного и относительного количества различных субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+), одновременно достоверно возрастает количество моноцитов. При этом снижение количества всех перечисленных субпопуляций наиболее выражено у пациенток с высокой пролиферативной активностью клеток эктопического эндометрия [9, 14, 22].

Включение рИЛ-2 в комплексное лечение НГЭ приводит к повышению цитотоксической активности НК-клеток, продукции интерферонов IFN- α/β и IFN- γ . При этом более значительный прирост продукции интерферонов наблюдается при тяжёлых степенях распространённости эндометриоза. Указанным иммунологическим изменениям сопутствует восстановление репродуктивной функции и повышение частоты беременности: 38,0% (рИЛ-2 + гормональная терапия) против 20,5% (гормональная терапия). Достоверное увеличение в периферической крови относительного числа клеток с фенотипом CD3-CD16+56+ при комбинированной терапии рИЛ-2 и аГнРГ коррелировало с уменьшением интенсивности ХТБ (в 5 раз против 3 раз при терапии аГнРГ), снижением выраженности диспареунии (в 6 раз против 4,5 при терапии аГнРГ) и увеличением случаев беременности – 53,3% против 34,2% (аГнРГ). Рецидивы болевого синдрома не были зарегистрированы в течение года после комбинированной терапии НГЭ, при монотерапии аГнРГ рецидивы наблюдали у 25,7% пациенток [15].

Высокую клиническую эффективность продемонстрировала монотерапия рИЛ-2. У больных НГЭ наблюдали более ранний регресс болевого синдрома, нормализацию менструального цикла, купирование психоэмоциональных нарушений, четырёхкратное снижение частоты

спаечного процесса (10% vs 37,5%: рИЛ-2 и аГнРГ, соответственно), уменьшение частоты как односторонней (6,9% vs 29,4%), так и двусторонней (3,4% vs 14,7%) непроходимости маточных труб в сравнении с гормональной терапией. Применение рИЛ-2 способствовало профилактике рецидивов болевого синдрома (снижение частоты рецидивов в 2 раза) и восстановлению фертильности (частота беременности в течение 12 мес. выросла до 70,8% против 22,7% при гормонотерапии) [22].

Негативное воздействие на женскую репродуктивную функцию оказывает спаечный процесс малого таза, высокая частота рецидивов которого наблюдается после хирургических вмешательств по поводу НГЭ. Сочетание НГЭ со спаечным процессом малого таза в 78% случаев приводит к бесплодию, при этом ведущей жалобой у 92,0% пациенток является болевой синдром [24]. Включение рИЛ-2 в комплексное лечение этого контингента больных позволило сократить частоту рецидивов болевого синдрома с 30,8% до 16,7%, частоту рецидивов спаечного процесса с 30,8% до 12,5% и увеличить частоту беременности до 63,2% против 35,0% [25].

Одной из наиболее распространённых локализаций эндометриоза остается перитонеальный эндометриоз (ПЭ), ведущим проявлением, которого является хроническая тазовая боль (ХТБ). Исследование цитокинового статуса у больных с перитонеальным эндометриозом (ПЭ) подтвердило наличие воспалительного компонента в патогенезе ХТБ любой интенсивности и характере течения ПЭ. Системное и местное введение рИЛ-2 привело к снижению частоты ХТБ и восстановлению фертильности: беременность зарегистрирована у 71,2% женщин против 48,6% при стандартной терапии [26-29].

Восстановление репродуктивной функции и у пациенток с аденомиозом наблюдали при сочетании применения рИЛ-2 и гормональной терапии: частота беременности увеличилась до 94,4% против 50,0% в группе сравнения [26, 30]. Практически такие же результаты по преодолению бесплодия получены при лечении пациенток с простой гиперплазией эндометрия – увеличение частоты беременности в 2,1 раза [31].

Анализ первичных иммунограмм больных трубно-перитонеальным бесплодием позволил сделать заключение о наличии Т-клеточного иммунодефицита и аутоиммунизации у большинства обследованных пациенток. Выявлены нарушения фагоцитоза, проявляющиеся снижением фагоцитарного числа, абсолютного фагоцитарного показателя у 73,3% женщин и наличием незавершенного фагоцитоза в 82% случаев. Практически у всех пациенток наблюдали снижение абсолютного и относительного числа Т-хелперов, уменьшение общего количества Т-лимфоцитов зарегистрировано у 31,1% больных. Анализ отдалённых результатов лечения показал, что в группе пациенток, получавших терапию рИЛ-2, на фоне нормализации иммунного статуса достоверно выросла частота беременности – 54,5% против 32,7% и удачного родоразрешения – 37,87% против 17,3% при стандартном лечении ($p \leq 0,05$) [22].

Заключение: Таким образом, ретроспективный анализ клинической эффективности препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека указывает на необхо-

димность его включения в современные методы лечения различных гинекологических заболеваний, негативно влияющих на репродуктивные функции женского организма. Нормализация иммунного статуса пациентов при терапии рИЛ-2 приводит к купированию симптомов заболевания, снижению уровня рецидивирования, хронизации заболевания и, как следствие, повышению качества жизни пациенток. Эффективная профилактика и лечение спаяч-

ного процесса, сопутствующего различным гинекологическим заболеваниям, способствует преодолению бесплодия и восстановлению репродуктивной функции женщин. Применение рекомбинантного интерлейкина-2 в составе комплексного лечения различных гинекологических заболеваний или в режиме монотерапии определяет возможность создания новых оригинальных протоколов лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хонина Н.А., Ладыгина Е.А., Вятчинина А.Н., Пасман Н.М., Черных Е.Р. Аллоиммунизация лимфоцитами партнера в лечении бесплодия: новый взгляд на старую проблему // Медицинская иммунология. – 2014. – Том 16, № 1. – С. 61-70 [Xonina N.A., Ladygina E.A., Vyatchinina A.N., Pasman N.M., Chernyx E.R. Alloimmunizatsiya limfocitami partnere v lechenii besplodiya: novyj vzglyad na staruyu problemu // Medicinskaya immunologiya. – 2014. – Tom 16, № 1. – S. 61-70 (in Russian)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/alloimmunizatsiya-limfotsitami-partnere-v-lechenii-besplodiya-novyuy-vzglyad-na-staruyu-problemu>;
2. Лихачёва В.В. Экстракорпоральное оплодотворение: иммунологические характеристики различных форм бесплодия и их влияние на исходы лечения: автореф. дисс. докт. мед. наук: 14.01.01. – Москва, 2020. – 45 с. [Lixachyova V.V. E'kstrakorporal'noe oplodotvorenienie: immunologicheskie karakteristiki razlichnykh form besplodiya i ix vliyanie na isxody lecheniya: avtoref. diss. dokt. med. nauk: 14.01.01. – Moskva, 2020. – 45 s. (in Russian)]. <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2018/03/AVTOREFERAT-LIHACHEVOJ-V.V..pdf>;
3. Балан В.Е. Медицинский алфавит. – 2017. – Том 3, № 23. – С. 37 [Balan V.E. Medicinskij alfavit. – 2017. – Tom 3, № 23. – S. 37 (in Russian)]. www.medalfavit.ru;
4. Доброхотова Ю.Э. Модулирование локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 5. – С. 125-132 [Dobroxotova Yu.E'. Modulirovanie lokal'noj e'kspressii faktorov vrozhdennogo immuniteta u pacientok s xronicheskim e'ndometritom i besplodiem // Akusherstvo i ginekologiya. – 2019. – № 5. – S. 125-132 (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5.125-132>;
5. Оздоева И.М.-Б., Петров Ю.А. Хронический эндометрит: изменения основных звеньев иммунитета // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. – № 4 – С. 26-30 [Ozdoeva I.M.-B., Petrov Yu.A. Xronicheskiy e'ndometrit: izmeneniya osnovnykh zven'ev immuniteta // Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. – 2020. – № 4 – S. 26-30 (in Russian)]. <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13050>;
6. Григорян Э.С., Цхай В.Б., Гребенникова Э.К., Брехова И.С., Костарева О.В., Домрачева М.Я. Трубно-перитонеальная форма бесплодия: этиология, факторы риска, современные методы лечения // Мать и дитя в Кузбассе. – 2019. – № 2 (77). – С. 10-14 [Grigoryan E'.S., Sxaj V.B., Grebennikova E'.K., Brexova I.S., Kostareva O.V., Domracheva M.Ya. Trubno-peritoneal'naya forma besplodiya: e'tiologiya, faktory riska, sovremennye metody lecheniya // Mat' i ditya v Kuzbasse. – 2019. – № 2 (77). – S. 10-14 (in Russian)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/trubno-peritonealnaya-forma-besplodiya-etologiya-factory-riska-sovremennye-metody-lecheniya>;
7. Шешукова Н.А., Макаров И.О., Фомина М.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 16-21 [Sheshukova N.A., Makarov I.O., Fomina M.N. Giperplasticheskie processy e'ndometriya: e'tiopatogenez, klinika, diagnostika, lechenie // Akusherstvo i ginekologiya. – 2011. – № 4. – S. 16-21 (in Russian)]. <https://aig-journal.ru/articles/Giperplasticheskie-processy-endometriya-etiotogenez-klinika-diagnostika-lechenie.html>;
8. Адамян Л.В., Фархат К.Н., Макиян З.Н., Савилова А.М. Молекулярно-биологическая характеристика эутопического и эктопического эндометрия (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2015. – №21 (5). – С. 8-16 [Adamyany L.V., Farxat K.N., Makiyan Z.N., Savilova A.M. Molekulyarno-biologicheskaya karakteristika e'utopicheskogo i e'ktopicheskogo e'ndometriya (obzor literatury) // Problemy reprodukcii. – 2015. – №21 (5). – S. 8-16 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/repro20152158-16>;
9. Ярмолинская М.И., Цицкарава Д.З., Сельков С.А. Цитокины как маркеры для неинвазивной диагностики генитального эндометриоза // Ж. акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. LXIV, вып. 6. – С. 6-16 [Yarmolinskaya M.I., Cickarava D.Z., Sel'kov S.A. Citokiny kak markery dlya neinvazivnoj diagnostiki genital'nogo e'ndometrioza // Zh. akusherstva i zhenskix boleznej. – 2015. – T. LXIV, vyp. 6. – S. 6-16 (in Russian)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitokiny-kak-markery-dlya-neinvazivnoy-diagnostiki-genitalnogo-endometrioza>;
10. Эл-Джефут М., Артымук Н.В. Новое о теориях патогенеза эндометриоза // Фундаментальная и клиническая медицина – 2019. – Том 4, № 3. – С. 77-82 [E'l-Dzhefut M., Artymuk N.V. Novoe o teoriyax patogeneza e'ndometrioza // Fundamental'naya i klinicheskaya medicina – 2019. – Tom 4, № 3. – S. 77-82 (in Russian)]. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-77-82>;
11. Tanbo T., Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options

- // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2017. – Vol.96, № 6. – P. 659-667. <https://doi.org/10.1111/aogs.13082>;
12. Сердюков С.В., Бочкарёва Д.С., Огородник А.С. Иммунологические аспекты возникновения и прогрессирования эндометриоза // Вестник ВолгГМУ. – 2019. – Вып. 4 (72). – С. 15-20 [Serdyukov S.V., Bochkaryova D.S., Ogorodnik A.S. Immunologicheskie aspekty vozniknoveniya i progressirovaniya e'ndometrioza // Vestnik VolgGMU. – 2019. – Vyp. 4 (72). – S. 15-20 (in Russian)]. <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1578655906-vestnik-2019-4-3462.pdf>;
 13. Ярмолинская М.И., Денисова В.М. Значение генитального эндометриоза в патогенезе бесплодия // Ж. акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. LXII, вып. 6. – С. 67-77 [Yarmolinskaya M.I., Denisova V.M. Znachenie genital'nogo e'ndometrioza v patogeneze besplodiya // Zh. akusherstva i zhenskix boleznej. – 2013. – T. LXII, vyp. 6. – S. 67-77 (in Russian)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-genitalnogo-endometrioza-v-patogeneze-besplodiya>;
 14. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. – СПб: Эко-Вектор, 2017. – 615 с. [Yarmolinskaya M.I., Ajlamazyan E'.K. Genital'nyj e'ndometrioz. Razlichnye grani problemy. – SPb: E'ko-Vektor, 2017. – 615 s. (in Russian)]. <https://biotech.spb.ru/nauchnaya-literatura/po-boleznyam/theme/?id=89>;
 15. Дурнева Е.И. Эффективность патогенетически обоснованной цитокинолтерпии в комбинированном лечении больных наружным генитальным эндометриозом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 3.1.3. – Санкт-Петербург, 2021. – 24 с. [Durneva E.I. E'ffektivnost' patogeneticheski obosnovannoj citokinoterapii v kombinirovannom lechenii bol'nyx naruzhnym genital'nyj e'ndometriozom: avtoref. diss. ... kand. med. nauk: 3.1.3. – Sankt-Peterburg, 2021. – 24 s. (in Russian)]. https://ott.ru/files/news/pg/2021_durneva/dissertatsiya_durneva.pdf;
 16. Аванесова Т.Г. Иммунологические аспекты формирования наружного генитального эндометриоза у пациенток репродуктивного возраста: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.03.09. – Ростов-на-Дону, 2019. – 21 с. [Avanesova T.G. Immunologicheskie aspekty formirovaniya naruzhnogo genital'nogo e'ndometrioza u pacientok reproduktivnogo vozrasta: avtoref. diss. ... kand. med. nauk: 14.03.09. – Rostov-na-Donu, 2019. – 21 s. (in Russian)]. <https://www.dissercat.com/content/immunologicheskie-aspekty-formirovaniya-naruzhnogo-genitalnogo-endometrioza-u-patsientok-rep>;
 17. Ahn S.H., Monsanto S.P., Miller C., Singh S.S., Thomas R., Tayade C. Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis // Biomed Res Int. – 2015. – Vol. 2015. – No. 795976. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26247027/>;
 18. Symons L.K., Miller J.E., Kay V.R., Marks R.V., Liblik K., Koti M., Tayade C. The immune pathophysiology of endometriosis // Trends Mol. Med. – 2018. – Vol.24, № 9. – P. 748-762. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.07.004>;
 19. Цицкарава Д.З., Ярмолинская М.И., Цыпурдеева А.А., Рулев В.В., Селютин А.В., Сельков С.А. Иммунологические нарушения у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом // Ж. акушерства и женских болезней. – 2016. – Том LXV, спецвыпуск. – С. 68-69 [Cickarava D.Z., Yarmolinskaya M.I., Cypurdeeva A.A., Rulev V.V., Selyutin A.V., Sel'kov S.A. Immunologicheskie narusheniya u pacientok s glubokim infil'trativnym e'ndometriozom // Zh. akusherstva i zhenskix boleznej. – 2016. – Tom LXV, specvypusk. – S. 68-69 (in Russian)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-narusheniya-u-patsientok-s-glubokim-infiltrativnym-endometriozom/viewer>
 20. Медикаментозная терапия генитального эндометриоза: реалии и перспективы: руководство для врачей / под ред. проф. М.И. Ярмолинской. – Москва: ГОЭТАР-Медиа, 2021. – 384 с. – ISBN: 978-5-9704-6034-4 [Medikamentoznaya terapiya genital'nogo e'ndometrioza: realii i perspektivy: rukovodstvo dlya vrachej / pod red. prof. M.I. Yarmolinskoj. – Moskva: GOE'TAR-Media, 2021. – 384 s. – ISBN: 978-5-9704-6034-4 (in Russian)];
 21. Woon E.V., Day F., Bracewell-Milnes T., Male V., Johnson M. Immunotherapy to improve pregnancy outcome in women with abnormal natural killer cell levels/activity and recurrent miscarriage or implantation failure: A systematic review and meta-analysis // J. Reprod. Immunol. – 2020. – Vol. 142. – No. 103189. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103189>;
 22. Сельков С.А., Егорова В.Н. Клинический опыт применения Ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в гинекологии: пособие для врачей. – Санкт-Петербург: СИНЭЛ, 2017. – 108 с. [Sel'kov S.A., Egorova V.N. Klinicheskij opyt primeneniya Ronkolejkina (rekombinantnogo interlejkina-2) v ginekologii: posobie dlya vrachej. – Sankt-Peterburg: SINE'L, 2017. – 108 s. (in Russian)]. <https://biotech.spb.ru/wp-content/uploads/books/1463.pdf>;
 23. Ярмолинская М.И., Дурнева Е.И., Чепанов С.В., Соколов Д.И., Сельков С.А. Рекомбинантный интерлейкин-2: клиническая эффективность и патогенетическое обоснование применения при наружном генитальном эндометриозе // Проблемы репродукции. – 2021 – Том 27, вып. 2. – С. 41-50 [Yarmolinskaya M.I., Durneva E.I., Chepanov S.V., Sokolov D.I., Sel'kov S.A. Rekombinantnyj interlejkin-2: klinicheskaya e'ffektivnost' i patogeneticheskoe obosnovanie primeneniya pri naruzhnom genital'nom e'ndometriozе // Problemy reprodukcii. – 2021 – Tom 27, vyp. 2. – S. 41-50 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/repro20212702141>;
 24. Пыдра А.Р. Профилактика спаечного процесса после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза с использованием селективной иммунотерапии: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.01. – Волгоград, 2013. – 21 с. [Pydra A.R. Profilaktika spaechnogo processa posle xirurgicheskogo lecheniya naruzhnogo genital'nogo e'ndometrioza s ispol'zovaniem selektivnoj immunoterapii: avtoref. diss. ...kand. med. nauk: 14.01.01. – Volgograd, 2013. – 21 s. (in Russian)]. <https://biotech.spb.ru/wp-content/uploads/books/1766.pdf>;
 25. Павлов Р.В., Пыдра А.Р., Аксёненко В.А. Влияние селективной иммунотерапии на частоту рецидивов спаечного процесса малого таза при наружном генитальном эндометриозе // Мед. вестник Сев. Кавказа. – 2013. – Том 8, № 2. – С. 48-51 [Pavlov R.V., Pydra A.R., Aksyonenko V.A. Vliyanie selektivnoj immunoterapii na chastotu recidivov spaechnogo processa malogo taza pri naruzhnom genital'nom e'ndometriozе // Med. vestnik Sev. Kavkaza. – 2013. – Tom 8, № 2. – S. 48-51 (in Russian)]. https://medvestnik.stgmu.ru/ru/articles/60-Vliyanie_selektivnoj_immunoterapii_na_chastotu_retsidivov_spaechnogo_protsesta_malogo_taza_pri_naruzhnom_genitalnom_endometriozе.html;

26. Куценко И.В., Боровиков И.О., Кравцова Е.И. Цитокиноterapia в гинекологии. Клинический опыт. – Краснодар: Изд. ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 2020. – 216 с. [Kucenko I.V., Borovikov I.O., Kravcova E.I. Citokinoterapiya v ginekologii. Klinicheskij opyt. – Krasnodar: Izd. FGBOU VO KubGMU Minzdrava Rossii, 2020. – 216 s. (in Russian)]. <https://biotech.spb.ru/wp-content/uploads/books/1712.pdf>;
27. Мусольянц Р.А., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Данилова Н.Р. Клиническая эффективность различной медикаментозной терапии рецидивов синдрома хронической тазовой боли при перитонеальном эндометриозе // Кубанский науч. мед. вестник. – 2015. – № 6 (155). – С. 89-93 [Musol'yanc R.A., Kucenko I.I., Kravcova E.I., Danilova N.R. Klinicheskaya e'ffektivnost' razlichnoj medikamentoznoj terapii recidivov sindroma khronicheskoy tazovoy boli pri peritoneal'nom e'ndometrioze // Kubanskij nauch. med. vestnik. – 2015. – № 6 (155). – S. 89-93 (in Russian)]. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2015-6-89-93>;
28. Мусольянц Р.А. Дифференцированная терапия хронической тазовой боли у больных перитонеальным эндометриозом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.01. – Краснодар, 2016. – 23 с. [Musol'yanc R.A. Differencirovannaya terapiya khronicheskoy tazovoy boli u bol'nykh peritoneal'nykh e'ndometrioze: avtoref. diss. ... kand. med. nauk: 14.01.01. – Krasnodar, 2016. – 23 s. (in Russian)]. <http://www.niimid.ru/nauka/files/arMus.pdf>;
29. Куценко И.И., Гукеян Р.А., Кравцова Е.И., Батмен С.К. Повышение эффективности лечения рецидивов хронической тазовой боли при перитонеальном эндометриозе // Главный врач юга России. – 2019. – № 2 (66). – С. 17-19 [Kucenko I.I., Gukeyan R.A., Kravcova E.I., Batmen S.K. Povyshenie e'ffektivnosti lecheniya recidivov khronicheskoy tazovoy boli pri peritoneal'nom e'ndometrioze // Glavnyj vrach yuga Rossii. – 2019. – № 2 (66). – S. 17-19 (in Russian)]. <http://www.akvarel2002.ru/assets/files/GV-02-66%20WWW.pdf>;
30. Куценко И.И., Кузнецов О.И., Хорольская А.Е., Кравцова Е.И. Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. (приложение «Медицинские науки») [Kucenko I.I., Kuznecov O.I., Horol'skaya A.E., Kravcova E.I. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – 2012. – № 6. (prilozhenie «Medicinskie nauki») (in Russian)]. <https://online.rae.ru/pdf/970>
31. Сафронова Ю.С. Комплексная терапия простых гиперпластических процессов эндометрия у больных репродуктивного возраста с использованием иммунокоррекции: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.01. – Ростов-на-Дону, 2011. – 25 с. [Safronova Yu.S. Kompleksnaya terapiya prostykh giperplasticheskikh processov e'ndometriya u bol'nykh reproduktivnogo vozrasta s ispol'zovaniem immunokorrekcii: avtoref. diss. ... kand. med. nauk: 14.01.01. – Rostov-na-Donu, 2011. – 25 s. (in Russian)]. <https://medical-diss.com/medicina/kompleksnaya-terapiya-prostykh-giperplasticheskikh-protsessov-endometriya-u-bolnyh-reproduktivnogo-vozrasta-s-ispolzovaniem>;
32. Сафронова Ю.С., Колесникова Н.В., Куценко И.И., Хорольская А.Е., Сторожук С.В. Иммуотропные эффекты рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) в терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста // Цитокины и воспаление. – 2013. – № 3. – С. 104-108 [Safronova Yu.S., Kolesnikova N.V., Kucenko I.I., Horol'skaya A.E., Storozhuk S.V. Immunotropnye e'ffekty rekombinantnogo interlejkina-2 (ronkolejkina) v terapii giperplasticheskikh processov e'ndometriya u zhenshhin reproduktivnogo vozrasta // Citokiny i vospalenie. – 2013. – № 3. – S. 104-108 (in Russian)]. <https://cytokines.ru/russian/2013/3/Art21.php>;
33. Лысенко О.В., Занько С.Н. Новые подходы к терапии гиперпластических процессов и полипов эндометрия // Цитокины и воспаление. – 2011. – № 4. – С. 125-129 [Lysenko O.V., Zan'ko S.N. Novye podhody k terapii giperplasticheskikh processov i polipov e'ndometriya // Citokiny i vospalenie. – 2011. – № 4. – S. 125-129 (in Russian)]. <https://cytokines.ru/russian/2011/4/Art23.php>;

БЕДЕУЛІКТІ ЕМДЕУДЕГІ РЕКОМБИНАНТТЫ ИНТЕРЛЕЙКИН-2: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

А.Г. Чобанян¹, О.А. Гизингер², В.Н. Егорова³

¹ФГБОУ ВО «Мәскеу мемлекеттік медициналық-стоматологиялық университеті. А. И. Евдокимова»
Ресей Федерациясының Денсаулық сақтау министрлігі, Мәскеу, Ресей Федерациясы;

²»Ресей халықтар достығы университеті» федералды мемлекеттік автономды жоғары білім беру мекемесі,
Медицина институты, Мәскеу, Ресей Федерациясы;

³»Биотех» ҒӨК « ЖШҚ, Санкт-Петербург, Ресей Федерациясы

Түйіндеме

Өзектілігі: Бедеулік проблемасы үлкен әлеуметтік мәнге ие. Әйелдер бедеулігінің әртүрлі формаларының патогенезінде иммунологиялық компоненттің болуы әйелдердің құнарлылығын сақтауда иммунологиялық реттеудің маңыздылығын көрсетеді және әйелдер бедеулігін кешенді емдеу құрамында иммунотерапияны қолданудың патогенетикалық негізділігін көрсетеді.

Мақсаты: әйелдер бедеулігін емдеуде рекомбинантты интерлейкин-2 (рИЛ-2) терапиясының тиімділігін бағалау.

Әдістері: Бұл шолуға арналған Материал іздеу жүйелерін қолдана отырып іздеу кезінде алынды: <https://yandex.ru/>; <https://www.google.ru/>; <http://elibrary.ru/>; <http://cyberleninka.ru/>; MedLine. Іздеу кілт сөздер бойынша жүргізілді: иммунитет және бедеулік; бедеулік және эндометриоз; созылмалы эндометрит және бедеулік; түтік-перитонеальды бедеулік; бедеулік иммунотерапиясы; эндометриозды емдеуде интерлейкин-2; адгезия процесін емдеуде интерлейкин-2; эндометриялық гиперплазияны емдеуде интерлейкин-2. 100-ден астам ғылыми деректерге талдау жасалды, жарияланым күніне сәйкес келетін (10 жыл бұрын) және мақаланың тақырыбы бойынша нақты клиникалық материалдан тұратын 34 дереккөз таңдалды.

Нәтижелер: рИЛ-2-ді сыртқы жыныс мүшелері эндометриозы (38,0% vs 20,5%) және перитонеальды эндометриозы (71,2% vs 48,6%) бар пациенттерді кешенді емдеуге қосқан кезде жүктілік жиілігінің айтарлықтай өскені байқалды, ЖМЭ және дәнекерлеу процесінің үйлесімінде (63,2% vs 35,0%), аденомиозбен ауыратын науқастарда (94,4% vs 50,0%), қарапайым эндометриялық гиперплазия және түтік-перитонеальды бедеулік (37,87% vs 17,3%). НГЭ бар 2 науқастың рИЛ-монотерапиясы өзінің тиімділігі бойынша біріктірілген емнен кем түспеді: 12 ай ішінде. Әйелдердің 70,8% жүкті болды, гормондық терапияда 22,7%.

Қорытынды: Рекомбинантты интерлейкин-2 препаратының клиникалық тиімділігін ретроспективті талдау оны әйел денесінің репродуктивті функцияларына теріс әсер ететін әртүрлі гинекологиялық ауруларды емдеудің заманауи әдістеріне енгізу қажеттілігін көрсетеді. рИЛ-2 емдеу кезінде пациенттердің иммундық мәртебесін қалыпқа келтіру ауру симптомдарын тоқтатуға, қайталану мен хронизация деңгейінің төмендеуіне және соның салдарынан пациенттердің өмір сүру сапасының жоғарылауына әкеледі. Әр түрлі гинекологиялық аурулармен қатар жүретін адгезия процесінің тиімді алдын-алу және емдеу бедеулікті жеңуге және әйелдердің репродуктивті функциясын қалпына келтіруге көмектеседі.

Түйін сөздер: *иммунотерапия, интерлейкин-2, бедеулік.*

RECOMBINANT INTERLEUKINE-2 IN THE TREATMENT OF INFERTILITY: A LITERATURE REVIEW

A.G. Chobanyan¹, O.A. Gizinger², V.N. Egorova³

¹FSBEI HE “A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia,” Medical Institute, Moscow, Russian Federation;

³Development and Production Company Biotech LLC, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract

Relevance: Infertility is a problem of great social significance. The immunological component in the pathogenesis of various forms of female infertility emphasizes the importance of immunological regulation in maintaining female fertility and indicates the pathogenetic validity of immunotherapy as part of the complex treatment of female infertility.

This review aimed to evaluate the effectiveness of recombinant interleukin-2 (rIL-2) therapy in treating female infertility.

Methods: The material for this review was obtained using search engines including <https://yandex.ru/>; <https://www.google.ru/>; <http://elibrary.ru/>; <http://cyberleninka.ru/>; and MedLine by keywords “immunity and infertility”; “infertility and endometriosis”; “chronic endometritis and infertility”; “tubal-peritoneal infertility”; “immunotherapy of infertility”; “interleukin-2 in the treatment of endometriosis”; “interleukin-2 in the treatment of adhesions”; “interleukin-2 in the treatment of endometrial hyperplasia.” More than 100 scientific sources were analyzed; 34 sources were selected that corresponded to the term of publication (less than ten years ago) and contained specific clinical material on the review topic.

Results: A significant increase in the frequency of pregnancy was observed when rIL-2 was included in the complex treatment of patients with external genital endometriosis (38.0% vs. 20.5%), peritoneal endometriosis (71.2% vs. 48.6%), a combination of EGE and adhesive process (63.2% vs. 35.0%), adenomyosis (94.4% vs. 50.0%), or simple endometrial hyperplasia and tubal-peritoneal infertility (37.87% vs. 17.3%). rIL-2 monotherapy of patients with NGE was not inferior in its effectiveness to combined therapy: within 12 months, 70.8% of women became pregnant vs. 22.7% of those receiving hormone therapy.

Conclusion: A retrospective analysis of the clinical efficacy of the human rIL-2 drug indicates the need for its inclusion in the modern treatment of various gynecological diseases negatively affecting female reproductive functions. Treatment with rIL-2 normalizes the immune status of patients, relieves the disease symptoms, decreases recurrence and chronization, and improves the patients’ quality of life. rIL-2 effectively prevents and treats the adhesive process that accompanies various gynecological diseases, thus helping overcome infertility and restore female reproductive function.

Keywords: immunotherapy, interleukine-2, infertility

Данные авторов

Чобанян Арменак Гарикович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Москва, Россия; e-mail: 650270@mail.ru, тел.: +79251157490 ORCID0000-0002-2454-4323

Гизингер Оксана Анатольевна – доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры микробиологии и вирусологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; e-mail: OGizinger@gmail.com, тел.: +79193193604 ORCID 0000-0001-9302-0155

Егорова Валентина Николаевна (автор для корреспонденции) — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ООО «НПК «БИОТЕХ», e-mail: egorova_v@mail.ru, тел.: +79118461784 ORCID 0000-0001-7136-3632

Адрес для корреспонденции: Егорова В.Е. ООО «НПК Биотех». Санкт-Петербургский пр-т., 60А, Санкт-Петербург 198516, Россия»

Вклады авторов:

вклад в концепцию – Егорова В.Н., Чобанян А.Г., Гизингер О.А.

научный дизайн – Гизингер О.А.

исполнение заявленного научного исследования – Чобанян А.Г.

интерпретация заявленного научного исследования – Егорова В.Н.

создание научной статьи – Егорова В.Н.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК: 616-006.66

DOI: 10.37800/RM.4.2021.18-22

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ МАСТОПАТИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.А. Омарбаева¹, А.Б. Аскандирова¹, Н.А. Чичуа¹, А.Ж. Абдрахманова¹, Д.У.Шаяхметова², О.В. Шатковская¹¹АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан²НАО Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

Аннотация

Актуальность: Доброкачественная патология молочных желез во всем мире встречается приблизительно у 80% женщин репродуктивного возраста. Различные виды мастопатии расцениваются врачами как факторы риска развития онкологического заболевания, так как у 3-6% пациенток они трансформируются в рак молочной железы. В настоящее время нет единой общепринятой тактики лечения данной патологии, так как заболевание может протекать по-разному на фоне тех или иных сопутствующих патологий или гормонального дисбаланса в организме. Поэтому вылечить мастопатию можно не только хирургическим способом. Одним из основных методов лечения данной патологии является медикаментозное, которое основывается на приеме препаратов, направленных первым делом на урегулирование гормонального фона. Однако до настоящего времени отсутствует единая тактика лечения заболевания и не существуют утвержденных общепринятых рекомендаций по лечению мастопатии.

Цель исследования - на основании анализа данных литературных источников оценить эффективность и безопасность использования лекарственного препарата BNO 1025, содержащего экстракт *Vitex agnus castus* (VAC), при лечении дисгормональных нарушений молочных желез.

Методы исследования: обзор опубликованных результатов научных и клинических исследований по базе данных PubMed за период 2010-2021 гг.

Результаты: Проанализированные результаты исследований, представленных в литературе, показывают, что препарат BNO 1025 при фиброзно-кистозной мастопатии проявляет достаточный уровень клинической эффективности при благоприятном профиле безопасности и имеет определенное преимущество над биологически активными добавками.

Заключение: Данные РКИ демонстрируют высокую эффективность лечения VAC при доброкачественной дисгормональной дисфункции молочных желез. На сегодняшний день данный препарат является препаратом выбора у женщин фертильного возраста при первичной и повторной монотерапии. Тем не менее, считаем необходимым более тщательно разработать дизайн РКИ для определения оптимальной продолжительности лечения препаратом BNO 1025, уточнения эффективности различных дозировок и подтверждения результатов с использованием различных стандартизированных экстрактов VAC.»

Ключевые слова: фиброзно-кистозная мастопатия, *Vitex agnus castus*, молочная железа; рак молочной железы.

Введение: Мастопатия – это доброкачественные гормон-зависимые изменения ткани молочной железы. Термин «мастопатия» включает в себя различные варианты узловых и кистозных образований, папиллом, а также участки фиброза, фибroadеноматоза и других изменений.

Молочная железа находится под постоянным гормональным влиянием и является органом-мишенью для стероидных гормонов, гипофиза, щитовидной железы. Нарушение гормонального баланса вызывает морфологическую перестройку ткани МЖ [1]. У одних женщин эти изменения компенсируются, а у других переходят в патологическую стадию дисгормональной дисплазии [2, 3]. В контексте средних статистических значений риск развития РМЖ повышается в 4 раза у женщин с гистологической верифицированной атипичной и дольчатой гиперплазией по сравнению с мастопатией 1 степени [4].

В процессе возникновения мастопатии основную роль играет нарушение соотношения эстрогена и прогестерона, в частности состояния прогестеронового дефицита и гиперпролактинемия. Эффективная терапия включает применение синтетических гормональных препаратов, которые имеют ряд серьезных нежелательных явлений.

Важную роль в диагностике патологии молочных желез играют рентгенологические, ультразвуковые и патоморфологические исследования, которые позволяют определить тактику лечения и сделать выбор в пользу хирургического или консервативного лечения. Несмотря на то, что хирургическое вмешательство является наиболее эффективным лечением доброкачественных патологий молочной железы, при наличии противопоказаний к нему возникает необходимость назначения симптоматической консервативной терапии. Подбор лекарственной терапии включает индивидуальный подход: выбор одного препарата из нескольких альтернативных, целью которого является достижение максимальной эффективности лечения. В данной статье приведен обзор по эффективности безопасности применения оригинального препарата BNO 1025.

Цель исследования - на основании анализа данных литературных источников оценить эффективность и безопасность использования лекарственного препарата BNO 1025, содержащего экстракт *Vitex agnus castus*, при лечении дисгормональных нарушений молочных желез.

Материалы и методы: Проведен обзор источников по результатам научных и клинических исследований, представленных в базе данных PubMed за период 2010-2021 гг. В качестве ключевых слов использовались «дисгормональная дисплазия, мастопатия, мастодиния». В данный обзор вошли 10 источников, соответствующих критериям отбора.

Результаты: Фиброзно-кистозные изменения могут рассматриваться как нормальная фаза развития молочных желез. В ряде случаев они протекают бессимптомно и только при возникновении болезненных ощущений пациенты обращаются за медицинской помощью. Положительное действие оказывают изменение образа жизни и соблюдение правильного питания, а также использование некоторых нефармакологических агентов. В патологических случаях своевременное назначение патогенетического лечения приводит к снижению пролиферативных процессов молочной железы.

В профилактике и лечении дисгормональных заболеваний молочной железы наиболее эффективными и безопасными считаются растительные лекарственные препараты, одним из которых являются препараты, содержащие *Vitex agnus castus* (VAC) [5]. VAC – кустарник, произрастающий в Средиземноморье и в центральной Азии, плоды и семена которого входят в состав лекарственного препарата BNO 1025, используемого при масталгии, предменструальном синдроме и более серьезных предменструальных дистрофических расстройствах [6]. Данный препарат содержит дофаминергические субстанции, подавляющие секрецию пролактина в гипофизе. Возникновение предменструальной мастодинии и фиброзно-кистозной мастопатии связаны с воздействием пролактина. В стрессовых ситуациях и в фазе глубокого сна происходит усиленный выброс пролактина, что приводит к развитию указанных состояний.

Об эффективности применения препарата на основе VAC в клинической практике можно судить на основании результатов целого ряда исследований, проведенных с использованием современной методологии.

В исследовании с участием 225 пациенток, у 171 (76%) из них в процессе лечения отмечено явное субъективное улучшение состояния в виде уменьшения нагрубания молочных желез и исчезновения болевого синдрома. Клинические данные в 72% случаев были подтверждены результатами маммографии, УЗИ и термографии. Отсутствие субъективного и объективного эффектов зарегистрировано только у 49 (21,7%) пациенток, а отрицательная динамика наблюдалась лишь у 5 больных. Среди 46 пациенток с кистозной формой мастопатии, 29 (63%) отметили явное клиническое улучшение, в 14 (30,5%) случаях стойкого эффекта достигнуто не было, и всего 3 больные сообщили об ухудшении самочувствия. Высокую эффективность препарат продемонстрировал при лечении мастодинии. Из 89 пациенток с выраженным болевым синдромом в процессе терапии полный эффект был получен в 75 (84,2%) случаях [7].

Рандомизированные исследования по оценке эффективности лекарственного препарата BNO 1025 по сравнению с плацебо показали, что интенсивность субъективной боли у исследуемых пациенток значительно уменьшилась после 3 месяцев лечения [8-11]. Honger и др. [8] обнаружили, что лечение препаратом BNO 1025 в форме таблеток и капель оказалось одинаково эффективным в обеих сравниваемых группах. В аналогичном исследовании Niazi и др. [9] показано значительное быстрое снижение интенсивности болевого синдрома в течение первого месяца лечения VAC по сравнению с плацебо.

Mirghafourvand и др. [10] использовали более подробное измерение симптома масталгии в другом РКИ с плацебо-контролируемой группой. Кардиффская диаграмма боли использовалась для определения интенсивности ежедневной боли. Результаты также показали, что лечение VAC значительно эффективнее, чем плацебо. Отмеченная в клинических исследованиях эффективность экстрактов VAC в лечении масталгии связана, в частности, с торможением избыточного высвобождения пролактина вследствие блокировки дофаминовых рецепторов 2-го типа в клетках гипофиза [12].

В исследовании с участием 141 пациентки с диагнозом «фиброзно-кистозная мастопатия» и ПМС оценку эффективности проводили клиническим, ультразвуковым и радиотермометрическим методами. Перед лечением масталгия зафиксирована у 78% пациенток; набухание и нагрубание молочных желез – у 85%; выделения из сосков – у 14%. После 3 месяцев монотерапии BNO 1025 набухание и нагрубание молочных желез присутствовало только у 21% пациенток; у 43% полностью исчезли жалобы на ощущение уплотнения в молочных железах во второй половине менструального цикла. После 3-месячного перерыва пациенткам с возобновленным болевым синдромом, признаками набухания и нагрубания молочных желез был назначен повторный курс лечения BNO 1025 в течение 3 месяцев, который также показал высокую эффективность терапии [13].

Результаты систематического обзора, проведенного иранскими исследователями, показали эффективность лекарственного препарата VAC при лечении ПМС с различной тяжестью симптомов, обусловленную стабилизацией гиперпролактинемии и разрешением вегетативной дисфункции [14].

Обсуждение: В настоящее время во всем мире достаточно изучен механизм действия и эффективность препарата VAC у женщин репродуктивного возраста, страдающих масталгией. В исследованиях авторов Рожкова, Niazi, Mirghafourvand и др. показана высокая эффективность лекарственного препарата, содержащего VAC, и улучшение симптомов мастопатии различной степени тяжести при назначении от 3 до 6 месяцев. Также показаны положительные результаты повторного курса лечения BNO 1025 у пациенток при возобновленном болевом синдроме, накануне получавшим лечение с 3-месячным перерывом [13]. Противорецидивный курс препарата VAC в виде таблеток или капель был эффективен также, как при первичном его назначении.

Заключение: Данные РКИ демонстрируют высокую эффективность лечения VAC при доброкачественной дисгормональной дисфункции молочных желез. На сегодняшний день данный препарат является препаратом выбора у женщин фертильного возраста при первичной и повторной монотерапии. Тем не менее, считаем необходимым более тщательно разработать дизайн РКИ для определения оптимальной продолжительности лечения препаратом BNO 1025, уточнения эффективности различных дозировок и подтверждения результатов с использованием различных стандартизированных экстрактов VAC.

РЕПРОДУКТИВТІ ЖАСТАҒЫ ӘЙЕЛДЕРДЕ МАСТОПАТИЯНЫҢ ӘРТҮРЛІ ФОРМАЛАРЫН ЕМДЕУДІҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

Н.А. Омарбаева¹, А.Б. Аскандирова¹, Н.А. Чичуа¹, А.Ж. Абдрахманова¹, Д.У. Шаяхметова², О.В. Шатковская¹

¹ЖШС «Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты», Алматы, Қазақстан Республикасы;

²С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

Аннотация

Сәйкестік: Бүкіл әлемде сүт бездерінің қатерсіз патологиясы репродуктивті жастағы әйелдердің шамамен 80% -ында кездеседі. Дәрігерлер мастопатияның әртүрлі түрлерін қатерлі ісік ауруының қауіп факторлары ретінде қарастырады, өйткені пациенттердің 3-6% - ында олар сүт безінің қатерлі ісігіне айналады. Қазіргі уақытта бұл патологияны емдеудің жалпы қабылданған тактикасы жоқ, өйткені ауру белгілі бір қатар жүретін патологиялар немесе ағзадағы гормоналды теңгерімсіздік аясында әртүрлі жолдармен жүруі мүмкін. Сондықтан мастопатияны хирургиялық жолмен ғана емдеуге болмайды. Бұл патологияны емдеудің негізгі әдістерінің бірі-гормоналды деңгейлерді реттеуге бағытталған дәрі-дәрмектерді қабылдауға негізделгені. Алайда, осы уақытқа дейін ауруды емдеудің бірыңғай тактикасы жоқ және мастопатияны емдеуге арналған жалпы қабылданған ұсыныстар жоқ.

Зерттеу мақсаты: әдеби дереккөздерді талдау негізінде сүт бездерінің дисгормональды бұзылуларында Vitex agnus castus (VAC) сығындысы бар BNO 1025 дәрілік препарат қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау.

Зерттеу әдістері: PubMed деректер базасында 2010-2021 жылдар аралығындағы ғылыми және клиникалық зерттеулердің жарияланған нәтижелеріне шолу.

Нәтижелері: әдебиетте ұсынылған зерттеулердің деректеріне сүйене отырып, фиброзды-кистоздық мастопатияда дайындау BNO 1025 қолайлы, қауіпсіз клиникалық тиімділіктің жеткілікті деңгейін көрсетеді және биологиялық белсенді қоспаларға (ББК) қарағанда артықшылығы бар.

Қорытынды: Рандомизацияланған клиникалық зерттеулердің нәтижелері сүт безінің қатерсіз дисфункциясы кезінде VAC емдеудің жоғары тиімділігін көрсетеді. Қазіргі уақытта VAC бала туатын жастағы әйелдерде бірінші және екінші қатардағы монотерапия үшін таңдаулы препарат болып табылады. Біз рандомизацияланған клиникалық сынақты BNO 1025 емдеудің оңтайлы ұзақтығын анықтау, әртүрлі дозалардың тиімділігін нақтылау және нәтижелерді тексеру үшін мұқият жобалануы керек деп санаймыз.

Түйінді сөздер: фиброзды-кистоздық мастопатия, Vitex agnus castus, сүт безі, сүт безінің қатерлі ісігі.

Кіріспе: Мастопатия – бұл сүт безі ұлпасының қатерсіз гормон-тәуелді өзгерістері. «Мастопатия» термині түйіндік және кистоздық түзілімдердің, папилломалардың түрлі нұсқаларын, сондай-ақ фиброздың, фиброаденоматоздың және басқа да өзгерістердің аймақтарын қамтиды.

Сүт безі тұрақты гормондық әсерге ұшырайды және стероидтық гормондар, гипофиздің, қалқанша бездің гормондары үшін нысана-мүше болып табылады. Гормондық баланстың бұзылуы СБ ұлпасының морфологиялық қайта құрылуына әкеледі [1]. Бір әйелдерде бұл өзгерістер өтеледі, ал басқаларында дисгормональды дисплазияның патологиялық сатысына өтеді [2, 3]. Орташа статистикалық мәндер тұрғысынан СБҚІ даму қатері 1 дәрежелі мастопатиямен салыстырғанда гистологиялық верификацияланған типсіз және бөлікшелі гиперплазиясы бар әйелдерде 4 есе артады [4].

Мастопатияның туындауы үрдісінде эстроген мен прогестерон арақатынасының бұзылуы, атап айтқанда, прогестерон тапшылығы жағдайлары мен гиперпролактинемия негізгі рөл атқарады. Тиімді терапияға бірқатар ауыр жағымсыз құбылыстары бар синтетикалық гормондық препараттардың қолданылуы жатады.

Сүт бездері патологиясын диагностикалауда емдеу тактикасын анықтап, хирургиялық немесе кертартпа ем пайдасына таңдау жасауға мүмкіндік беретін рентгендік, ультрадыбыстық және патоморфологиялық зерттеулер маңызды рөл атқарады.

Хирургиялық әрекет сүт безінің қатерсіз патологияларының ең тиімді емі болып табылатынына қарамастан, оған қарсы көрсетімдер болған кезде, симптомдық кертартпа емді тағайындау қажеттілігі туындайды. Дәрілік терапияны іріктеу жеке тәсілді қамтиды: бірнеше баламалы препараттар ішінен бір препаратты таңдау, оның мақсаты барынша тиімді емдеуге қол жеткізу болып табылады. Осы мақалада BNO 1025 түпнұсқа препаратын қолдану қауіпсіздігінің тиімділігі бойынша шолу келтірілген.

Зерттеу мақсаты: әдеби дереккөздерді талдау негізінде сүт бездерінің дисгормональды бұзылуларында Vitex agnus castus (VAC) сығындысы бар BNO 1025 дәрілік препарат қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау.

Материалдар мен әдістер: 2010-2021 жж. кезеңі ішінде PubMed дерекқорында ұсынылған ғылыми және клиникалық зерттеулердің нәтижелері бойынша дереккөздердің талдауы жүргізілген. Түйінді сөздер ретінде «дисгормональды дисплазия, мастопатия, мастодиния» қолданылды. Осы шолуға іріктеу өлшемшарттарына сай келетін 10 дереккөз жатқызылды.

Нәтижелер: Фиброзды-кистоздық өзгерістерді сүт бездері дамуының қалыпты фазасы ретінде қарастыруға болады. Бірқатар жағдайда олар симптомсыз өтеді және пациенттер ауырсыну сезімі туындаған кезде ғана медициналық көмекке жүгінеді. Өмір салтын өзгерту және дұрыс тамақтану, сондай-ақ кейбір фармакологиялық емес агенттерді пайдалану оң әсерін тигізеді. Патологиялық жағдайларда патогенетикалық емді уақытылы тағайындау сүт безінің пролиферациялық үрдістерінің азаюына әкеледі.

Сүт безінің дисгормональды ауруларының алдын алуда және оларды емдеуде өсімдік дәрілік препараттары ең тиімді және қауіпсіз болып саналады, олардың бірі құрамында Vitex agnus castus (VAC) бар препараттар болып табылады [5]. VAC – Жерорта теңізі аумағында және Орталық Азияда өсетін бұта, оның жемістері мен тұқымдары масталгия, етеккіралды синдромы

және одан да ауыр етеккіралды дистрофиялық бұзылулары кезінде пайдаланылатын BNO 1025 дәрілік препаратының құрамына кіреді [6]. Бұл препараттың құрамында гипофизде пролактиннің секрециясын тежейтін дофаминергиялық субстанциялар бар. Етеккіралды мастодиния мен фиброзды-кистоздық мастопатияның туындауы пролактиннің әсеріне байланысты. Күйзеліс жағдайларында және терең ұйқы фазасында пролактин күшейтіле бөлінеді, бұл ағалмыш жай-күйлердің дамуына әкеледі.

Клиникалық тәжірибеде VAC негізіндегі препаратты қолдану тиімділігі туралы заманауи әдіснаманы пайдалана отырып жүргізілген бірқатар зерттеулердің нәтижелері бойынша пікір түюге болады.

225 пациент қатысқан зерттеуде олардың ішіндегі 171 пациентте (76%) емдеу барысында сүт бездері қатаюының азаюы және ауырсыну синдромының жоғалуы түрінде анық субъективті жақсару байқалды. Оқиғалардың 72%-ында клиникалық деректер маммография, УДЗ және термография нәтижелерімен расталды. Субъективті және объективті әсердің жоқтығы тек 49 пациентте (21,7%) тіркелді, ал теріс динамика тек 5 науқаста байқалды. Мастопатияның кистоздық формасы бар 46 пациент ішінде 29 пациент (63%) анық клиникалық жақсаруды байқады, 14 жағдайда (30,5%) тұрықты әсерге қол жеткізілмеді, және небәрі 3 науқас хал-жайының нашарлағаны жөнінде хабарлады. Мастодинияны емдеген кезде, препарат жоғары тиімділікті көрсетті. Айқын ауырсыну синдромы бар 89 пациент ішінде терапия барысында 75 оқиғада (84,2%) толық әсер алынды [7].

BNO 1025 дәрілік препаратын плацебомен салыстырғандағы тиімділігін бағалау бойынша рандомизацияланған зерттеулер зерттелетін пациенттердегі субъективті ауырсыну қарқындылығының 3 ай емдегеннен кейін айтарлықтай азайғанын көрсетті [8-11]. С. Нөгнер және басқалары [8] таблеткалар мен тамшылар түріндегі BNO 1025 препаратымен емдеу тиімділігінің салыстырылатын екі топта да бірдей болып шыққанын анықтады. Ұқсас зерттеуде А. Niazi және басқалары [9] плацебомен салыстырғанда VAC препаратымен емдеудің бірінші айы ішінде ауырсыну синдромының қарқындылығы айтарлықтай тез азайғанын көрсетті.

М. Mirghafourvand және басқалары [10] плацебо-бақыланбалы топ қатыстырылған басқа РКЗ-да масталгия симптомының толығырақ өлшеуін пайдаланды. Кардифф ауырсыну диаграммасы күнделікті ауырсыну қарқындылығын анықтау үшін пайдаланылды. Нәтижелер VAC-пен емдеудің плацебоға қарағанда әлдеқайда тиімдірек екенін көрсетті. Масталгияны емдеудегі VAC сығындыларының клиникалық зерттеулерде атап көрсетілген тиімділігі, атап айтқанда, гипофиз жасушаларында 2-ші типті дофамин рецепторларының бөгелуі салдарынан пролактиннің шамадан тыс бөлінуін тежеуге байланысты [12].

«Фиброзды-кистоздық мастопатия» және ЕАС диагнозы бар 141 пациент қатысқан зерттеуде тиімділік клиникалық, ультрадыбыстық және радиотермометриялық әдістермен бағаланды. Емдеу алдында масталгия пациенттердің – 78%-ында; сүт бездерінің ісінуі және қатаюы – 85%-ында; емізгіктердің бөліністері – 14%-ында тіркелді. BNO 1025 монотерапиясының 3 айынан кейін сүт бездерінің ісінуі мен қатаюу пациенттердің 21%-ында ғана болды; пациенттердің 43%-ында етеккір циклінің екінші жартысында сүт бездеріндегі нығыздалу сезімі жөніндегі шағымдары жойылды. 3 айлық үзілістен кейін ауырсыну синдромы жаңарған, сүт бездерінің ісіну және қатаюу белгілері бар пациенттерге BNO 1025 препаратымен 3 ай бойы қайта емдеу курсы тағайындалды, ол да терапияның жоғары тиімділігін көрсетті [13].

Иран зерттеушілері жүргізген жүйелі шолу нәтижелері гиперпролактинемияны тұрақтандырумен және вегетативті дисфункцияны шешумен шартталған, симптомдарының ауырлығы әртүрлі ЕАС емдеген кезде, VAC дәрілік препаратының тиімділігін көрсетті [14].

Талқылау: Қазіргі кезде бүкіл әлемде репродуктивті жастағы, масталгияға ұшыраған әйелдерде VAC препаратының әсер ету механизмі мен тиімділігі жеткілікті мөлшерде зерттелген. Н.И. Рожкова, А. Niazi, М. Mirghafourvand және т.б. авторлардың зерттеулерінде құрамында VAC бар дәрілік препараттың жоғары тиімділігі және 3 айдан 6 айға дейін тағайындаған кезде, түрлі ауырлық дәрежесіндегі мастопатия симптомдарының жақсаруы көрсетілген. Сонымен бірге таяуда 3 айлық үзіліспен ем алған, ауырсыну синдромы жаңарған пациенттерде BNO 1025 препаратымен қайта емдеу курсының оң нәтижелері көрсетілген [13]. Таблеткалар немесе тамшылар түріндегі VAC препаратының рецидивке қарсы курсы бастапқы тағайындау кезіндегідей тиімді болған.

Қорытынды: Рандомизацияланған клиникалық зерттеулердің нәтижелері сүт безінің қатерсіз дисфункциясы кезінде VAC емдеудің жоғары тиімділігін көрсетеді. Қазіргі уақытта VAC бала туатын жастағы әйелдерде бірінші және екінші қатардағы монотерапия үшін таңдаулы препарат болып табылады. Біз рандомизацияланған клиникалық сынақты BNO 1025 емдеудің оңтайлы ұзақтығын анықтау, әртүрлі дозалардың тиімділігін нақтылау және нәтижелерді тексеру үшін мұқият жобалануы керек деп санаймыз.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / ЭДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Кайдарова Д.Р., Абдрахманова А.Ж., Омарбаева Н.А., Байжигитов А.Б., Султансеитов Ш.С., Исмаилов М.Б., Хван Н.С., Аскандирова А.Б. Терапевтическая эффективность торемифена при лечении дисгормональных нарушений молочных желез // Фармация Казахстана. – 2020. – №10. – С. 12-16 [Kaidarova D.R., Abdrakhmanova A.Zh., Omarbayeva N.A., Baizhigitov A.B., Sultanseitov Sh.S., Ismailov M.B., Xvan N.S., Askandirova A.B. Terapevticheskaya e'ffektivnost' toremifena pri lechenii disgormonal'nykh narushenij molochnykh zhelez // Farmaciya Kazaxstana. – 2020. – №10. – S. 12-16]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=45561134>;
2. Баранов И.И. Роль фитотерапии в консервативном лечении патологии молочных желез // РМЖ. Мать и дитя. – 2013. – №14. – С. 755 [Baranov I.I. Rol' fitoterapii v konservativnom lechenii patologii molochnykh zhelez // RMZh. Mat' i ditya. – 2013. – №14. – S. 755] https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Roly_fitoterapii_v_konservativnom_lechenii_patologii_molochnykh_ghelez/;
3. Кац И.П., Павлова Е.А., Ордянец И.М. Роль генетических факторов и иммунных нарушений в развитии доброкачественных заболеваний молочных желез // В кн.: Материалы II Междисциплинарного форума «Медицина молочной железы». – М.: Медиабюро Статус презенс, 2012. – С. 27–31 [Kac I.P., Pavlova E.A., Ordianc I.M. Rol' geneticheskix faktorov i immunnykh narushenij v razvitii dobrokachestvennykh zabolovanij molochnykh zhelez // V kn.: Materialy II Mezhdisciplinarnogo foruma «Medicina molochnoj zhelezy». – М.: Mediabyuro Status prezens, 2012. – S. 27–31];
4. Смоланко И.И., Антоновская Я.В. Современные возможности терапии последствий гиперэстрогении у женщин репродуктивного возраста // Онкология. – 2010. – Т. 12, №2. – С. 1-3. [Smolanko I.I., Antonovskaya Ya.V. Sovremennye vozmozhnosti terapii posledstvij gipere'strogenii u zhenshhin reproduktivnogo vozrasta // Onkologiya. – 2010. – T. 12, №2. – S. 1-3. (in Russian)].» <https://www.oncology.kiev.ua/ru/article/6794/sovremennye-vozmozhnosti-terapii-posledstvij-giperestrogenii-u-zhenshhin-reproduktivnogo-vozrasta-6?pdf>
5. Вуттке В., Ярри Г., Зайдлова-Вуттке Д., Уварова Е.В., Девятченко Т.Ф., Гуменюк Е.Г., Погодин О.К., Левенец С.А. Терапевтические возможности экстрактов из Авраамова дерева (Vitex Agnus castus) в гинекологической практике // Здоровье женщины. – 2014. – №4(90). – С. 118 [Vuttke V., Yarri G., Zaydlova-Vuttke D., Uvarova Ye.V., Devyatchenko T.F., Gumenyuk Ye.G., Pogodin O.K., Levenets S.A. Terapevticheskiye vozmozhnosti ekstraktov iz Avraamova dereva (Vitex Agnus castus) v ginekologicheskoy praktike // Zdorov'ye zhenshchiny. – 2014. – №4(90). – S. 118]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22575384>;
6. Rani A., Sharma A. The genus Vitex: A review // Pharmacogn. Rev. – 2013. – Vol. 7 (14). – P. 188–198. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.120522>;
7. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Применение Мастодинона при различных формах мастопатии // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2010. – № 3. – С. 1-5 [Rozhkova N.I., Meskikh Ye.V. Primeneniye Mastodinona pri razlichnykh formakh mastopatii // Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy. – 2010. – № 3. – S. 1-5.] <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-mastodinona-pri-razlichnyh-formah-mastopatii>;
8. Hogner C., Sturm S., Seger C., Stuppner H. Development and validation of a rapid ultra-high-performance liquid chromatography diode array detector method for Vitex agnus-castus // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. – 2013. – Vol. 927. – P. 181–190. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2013.02.037>;
9. Niazi A., Rahimi V.B., Hatami H., Shirazinia R., Esmailzadeh-Dizaji E., Askari N., Askari V.R. Effective Medicinal Plants in the Treatment of the Cyclic Mastalgia (Breast Pain) // J. Pharmacopuncture. – 2019. – Vol. 22(3). – P. 131-139. <https://doi.org/10.3831/KPI.2019.22.017>;
10. Mirghafourvand M., Mohammad-Alizadeh-Charandabi S., Ahmadpour P., Javadzadeh Y. Effects of Vitex agnus and Flaxseed on cyclic mastalgia: A randomized controlled trial // Complement. Ther. Med. – 2016. – Vol. 24. – P. 90–95. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2015.12.009>;
11. Aydin I., Baltaci D., Oncu M. Comparison of Vitex agnus castus with Meloxicam and placebo in treatment of patients with cyclical mastalgia // Duzce Med. J. – 2012. – Vol. 14. – P. 1–5 (in Turkish). <https://dergipark.org.tr/en/pub/dtfd/issue/48281/611247>;
12. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. Систематический анализ состава и механизмов молекулярного воздействия стандартизированных экстрактов Vitex Agnus-castus // Трудный пациент. – 2015. – № 13(1-2). – С. 10-27 [Torshin I.YU., Gromova O.A., Limanova O.A. Sistematicheskiy analiz sostava i mekhanizmov molekulyarnogo vozdeystviya standartizirovannykh ekstraktov Vitex Agnus-castus // Trudnyy patsiyent. – 2015. – № 13(1-2). – S. 10-27]. <https://t-pacient.ru/wp-content/uploads/2015/03/TP-1-2-2015.pdf>;
13. Мустафин Ч.К. Современная диагностика заболеваний молочных желез. Главный врач. – 2014. – №2(39). – С. 20-23 [Mustafin Ch.K. Sovremennaya diagnostika zabolovanij molochnykh zhelez. Glavnyj vrach. – 2014. – №2(39). – S. 20-23]. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-diagnostika-zabolovanij-molochnykh-zhelez/viewer>;
14. Rafeian-Kopaei M., Movahedi M. Systematic Review of Premenstrual, Postmenstrual and Infertility Disorders of Vitex Agnus Castus // Electron. Physician. – 2017. – Vol. 9(1). – P. 3685–3689. <https://doi.org/10.19082/3685>.

MASTOPATHY TREATMENT EFFECTIVENESS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE: A LITERATURE REVIEW

N.A. Omarbayeva¹, A.B. Askandirova¹, N.A. Chichua¹, A.Zh. Abdrakhmanova¹, D.U. Shayakhmetova², O.V. Shatkovskaya¹

¹JSC “Kazakh Institute of Oncology and Radiology,” Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance: Benign breast pathology occurs worldwide in about 80% of women of reproductive age. Various types of mastopathy transform into breast cancer in 3-6% of patients, so they are regarded as risk factors for breast cancer development. Currently, there is no single generally accepted tactic for treating this pathology since the disease course can vary depending on concomitant pathologies or hormonal imbalance in the body. Therefore, mastopathy can be cured not only surgically. One of the main methods of treatment of this pathology is medication, which is based on taking medications aimed primarily at regulating the hormonal background. However, to date, there is no single tactic for treating the disease, and there are no approved, generally accepted recommendations for treating mastopathy.

The study aimed to assess the effectiveness and safety of using the medicinal product BNO 1025 containing an extract of *Vitex agnus castus* in treating the dyshormonal disorders of the mammary glands based on the literature analysis.

Research methods included a review of published results of scientific and clinical studies in the PubMed database for 2010-2021.

Results: The analysis of published research results showed sufficient clinical efficacy and a favorable safety profile of the medicinal product BNO 1025 in fibrocystic mastopathy and a particular advantage of this product over biologically active additives.

Conclusion: Randomized clinical trials (RCT) results demonstrate the high efficacy of VAC treatment in benign dysfunction of the mammary gland. Today, VAC is a drug of choice for the first- and second-line monotherapy for women of childbearing age. We consider it necessary to carefully design an RCT to determine the optimal duration of treatment with the BNO 1025 drug, clarify the effectiveness of different dosages, and verify the results.

Keywords: *fibrocystic mastopathy, Vitex agnus castus, mammary gland, breast cancer.*

Данные авторов:

Омарбаева Назгуль Айдарбековна (автор для корреспонденции): онколог-маммолог, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», nazgulek87@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5500-1495>;

Аскандирова А.Б.: научный сотрудник, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», anel.kz@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9821-3658>;

Чичуа Нино Аполлоновна: профессор, химиотерапевт, Центр опухолей молочной железы АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», chichua.nino45@mail.ru;

Шаяхметова Динара Уркенкызы: резидент, онколог, НАО Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, dinara.shkhmt@gmail.com;

Абдрахманова Алия Жаналыковна: зав. отделения ЦОМЖ, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», aabdrahmanova66@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0986-1328>;

Шатковская Оксана Владимировна: руководитель информационно-аналитического центра 1972arty@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6085-2780>.

Адрес для корреспонденции: Омарбаева Н.А., АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Абая 91, Алматы 050022, Казахстан

Вклад авторов:

научный дизайн – А.Ж. Абдрахманова, О.В. Шатковская;

сбор данных – А.Б. Аскандирова;

анализ полученных данных – Н.А. Чичуа;

интерпретация заявленного научного исследования – А.Ж. Абдрахманова, О.В. Шатковская;

создание научной статьи – Н.А. Омарбаева, Д.У. Шаяхметова

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК: 616.64/697-02-022

DOI: 10.37800/RM.4.2021.23-29

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН (ПО ДАННЫМ КЛИНИКИ «МАТЬ И ДИТЯ»)

Ю.В. Мякишева¹, О.Я. Сказкина¹, И.В. Федосейкина¹, А.М. Щелочков¹, О.В. Шурыгина¹, М.Т. Тугушев¹¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Самара, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность: Проблема мужского бесплодия занимает одно из ведущих мест в современной медицине.

Цель исследования – выявление этиологических факторов, влияющих на мужское репродуктивное здоровье, их вклада в развитие мужского бесплодия и оценка репродуктивного потенциала мужчин, проживающих в районах городского образования Самара и Самарской области, с учётом различного уровня антропотехногенной нагрузки.

Методы: Проведен ретроспективный анализ 340 спермограмм и 100 медицинских карт пациентов клиники «Мать и дитя» (г.о. Самара, Россия). При изучении спермограмм анализировали такие показатели, как концентрация сперматозоидов, количество живых форм, их подвижность, морфологические отклонения от нормы, Маг-тест.

Результаты: Отмечается отрицательное влияние инфекций урогенитального тракта, высокого уровня антропотехногенной нагрузки, сопутствующих заболеваний, избыточной массы тела и малоподвижного образа жизни на показатели морфологических и количественных критериев сперматозоидов.

Заключение: Очевидна необходимость индивидуализированного подхода в изучении этиологических факторов мужской инфертильности.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, факторы мужского бесплодия, нарушение репродуктивной функции, урогенитальная инфекция, антропотехногенная нагрузка и мужское бесплодие.

Введение: В современной медицине проблема бесплодия занимает одно из ведущих мест. Многие исследователи отмечают демографический кризис и связывают это с падением рождаемости и уменьшением доли повторных рождений [1-3]. Согласно данным ВОЗ 40% случаев бесплодия супружеских пар обусловлено нарушением репродуктивной функции мужчин [4]. В России частота бесплодных браков превышает критический уровень (по данным ВОЗ – 15%) и составляет от 16% до 17,4% [1, 4-7]. Основной фактор мужского бесплодия — снижение количества или отсутствие сперматозоидов в сперме, нарушение их подвижности, строения, оплодотворяющей способности. Это может быть следствием врожденной патологии органов мужской репродуктивной системы, эндокринной патологии, урогенитальной инфекции, действия неблагоприятных экологических факторов, злоупотребления алкоголя и т.д. [5, 8-9]. По некоторым данным,

редукция качества спермы у мужчин тесно связана с избыточной массой тела [10, 11]. Снижение фертильности наблюдается и при генетических аномалиях и дефектах развития. Одной из причин нарушения репродуктивной функции мужчин молодого возраста являются патологические изменения на уровне хромосом. По мнению ученых, хромосомные аберрации составляют от 5 до 10 % причин нарушения подвижности и снижения количества сперматозоидов [3, 12]. Наиболее часто нарушение репродуктивной функции связано с мутациями в генах: AR (ген андрогенового рецептора); CFTR (ген муковисцидоза); SRY (ген половой дифференцировки); AZF (фактор азооспермии хромосомы Y). Причиной бесплодия у мужчин могут стать мутации в генах, отвечающих за развитие и функционирование гонад, в том числе в генах, кодирующих лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны и их рецепторы [9, 13]. Возможно также снижение мужской фертильности при высокой степени антропотехногенной нагрузки. Известно, что воздействие ксенобиотиков оказывает негативное влияние на процесс сперматогенеза, строение и функции половых клеток [14]. Для большинства ксенобиотиков было показано, что их детоксикация у мужчин выражена слабее, чем у женщин [3]. Очень часто специалисты не выявляют причину мужского бесплодия (идиопатические формы). Такие случаи наблюдаются примерно у 25% обследованных мужчин и с трудом поддаются лечению [2, 3, 15].

Цель исследования – выявление этиологических факторов, влияющих на мужское репродуктивное здоровье, их вклада в развитие мужского бесплодия и оценка репродуктивного потенциала мужчин, проживающих в районах городского образования (г.о.) Самара и Самарской области, с учётом различного уровня антропотехногенной нагрузки.

Материалы и методы:

Для изучения этиологических факторов развития мужского бесплодия был проведен ретроспективный анализ 340 спермограмм мужчин в возрасте от 20 до 49 лет, имеющих разную массу тела, сопутствующие заболевания, разную степень физической нагрузки и проживающих в различных районах г.о. Самара и Самарской области, обратившихся в клинику «Мать и дитя» (г.о. Самара, Россия) в 2019-2021 годах. Изучался материал пациентов 14 территориальных групп. В каждой группе пациентов были определены такие параметры, как морфологическая характеристика, подвижность, объем, концентрация сперматозоидов. Определены медианы концентрации сперматозоидов, количество живых форм, проведен Маг-тест

(определения наличия и уровня антиспермальных антител).

Морфологические признаки сперматозоидов изучали с помощью микроскопического метода (окрашивание проводили по методике Папаниколау), затем проводили компьютерный анализ эякулята (CASA). Использование этой методики позволило оценить процентное содержание клеток определенного класса подвижности и получить количественные данные о способности сперматозоидов к движению. Живые формы сперматозоидов подсчитывали с помощью оптического светового микроскопа после суправитального окрашивания эозином по общепринятой методике. С целью определения концентрации сперматозоидов традиционно использовалась счетная камера Горяева. Оценка фертильности проводилась в соответствии с критериями руководства Всемирной Организации Здравоохранения по исследованию и обработке эякулята человека [4].

Отдельную группу исследования составили 100 пациентов, в анамнезе которых были выявлены инфекции, передающиеся половым путем (ИППП). У них были изучены амбулаторные карты и данные спермограмм. Достоверность различий между группами пациентов

оценивалась с помощью непараметрического метода с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса для трех несвязанных групп, при этом статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета специализированных программ SPSS Statistics 22 и Microsoft Excel 2013.

Результаты: При изучении данных медицинских карт установлено, что среди обследованных преобладали мужчины в возрасте от 30 до 40 лет (78%). В изучаемой группе лица старше 40 лет составляли 12%, а моложе 30 – менее 10 %. 40% обследованных мужчин страдали избыточным весом, у остальных масса тела была в пределах нормы. 63% пациентов вели малоподвижный образ жизни, их профессия была связана с незначительной физической нагрузкой. У остальных пациентов физические нагрузки были умеренные. У 35% пациентов не выявлено сопутствующих заболеваний. 28% пациентов имели заболевания органов пищеварения, 14% обследованных мужчин страдали разными формами сердечно-сосудистой патологии, заболевания эндокринной системы встречались у 9% пациентов (рисунок 1).



Рисунок 1 – Частота встречаемости различной патологии у обследованных мужчин-жителей г.о. Самара и Самарской области, 2019-2021 годы (n=340)

При изучении спермограмм пациентов, проживающих на различных территориях Самара и Самарской области, получены следующие результаты: У всех пациентов независимо от места проживания, концентрация сперматозоидов была в пределах нормы и превышала показатель 15 млн/мл. Самые высокие показатели регистрировались у мужчин, проживающих в Кировском (132 млн/мл), Советском (88,95 млн/мл) и Октябрьском (80,15 млн/мл) районах г.о. Самара, а также у мужчин г. Тольятти (74,38 млн/мл).

Следующий показатель – концентрация живых форм сперматозоидов – напротив, был самым низким у жителей г. Тольятти и Кировского района г.о. Самара. Высокие показатели концентрации живых форм сперматозоидов выявлены у жителей Советского района и г. Новокуйбышевска.

Для успешного зачатия медиана прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов должна быть не менее 32. При исследовании установлено, что этот показатель ниже только у пациентов г. Сызрань (29%), а у остальных пациентов значительно превышает отметку в 32%. По данным спермограмм, наибольшее количество подвижных форм наблюдается у пациентов из Советского района (46,56%), Куйбышевского района (44,85%) и г. Чапаевска (43,15%). Медиана непрогрессивно-подвижных форм наиболее высокая у пациентов, проживающих в Промышленном районе г.о. Самара (17,43%) и самая низкая (13,57%) – у пациентов Самарского района. Медиана неподвижных форм достигает высоких показателей у пациентов г. Сызрань (54,8%).

При изучении спермограмм пациентов из различных районов г.о. Самара и Самарской области установлено,

что согласно средним показателям, морфология сперматозоидов была в норме у всех мужчин независимо от места их проживания. Однако небольшие отклонения наблюдались у 26% обследованных. Нормальные показатели преимущественно отмечались у пациентов, проживающих в Советском, Кировском районах г.о. Самара и в городах Чапаевск и Новокуйбышевск. Аномалии чаще всего встречались у жителей города Сызрань и Железнодорожного района г.о. Самара.

По данным спермограмм также установлено, что прямой MAR-тест на IgA и IgG имеет самую высокую медиану у жителей г. Тольятти (27,47%), а самую низкую – у жителей Куйбышевского района г. Самары (4,19%), что может свидетельствовать о высоком уровне антиспермальных антител у пациентов, проживающих в данных регионах.

В процессе изучения амбулаторных карт пациентов медицинской компании ИДК (г.о. Самара, Российская Федерация) было установлено, что из 100 пациентов, обратившихся по поводу бесплодия, у 27 были зарегистрированы ИППП. Чаще всего отмечался уреаплазмоз (59 %) (рисунок 2). Все эти пациенты прошли полный курс лечения по поводу ИППП и обратились в клинику «Мать и дитя» после его завершения в связи с нарушением репродуктивной функции. Однако многочисленными исследованиями установлено, что при инфекции в урогенитальном тракте отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов, а это в свою очередь приводит к нарушению подвижности сперматозоидов [3, 16].

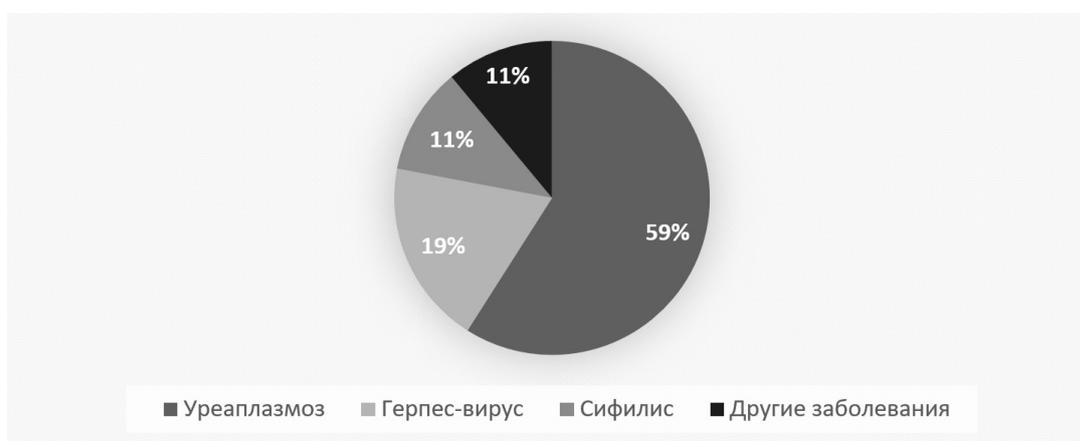


Рисунок 2 – Частота встречаемости различных видов ИППП у обследованных мужчин-жителей г.о. Самара и Самарской области, 2019-2021 годы (n=27)

При исследовании спермограмм этих пациентов у 20% мужчин выявлены такие патологические состояния как олигозооспермия, азооспермия, астенозооспермия. Согласно литературным данным, указанная патология в 50% случаев становится причиной мужского бесплодия [12, 17].

В процессе исследования было установлено, что средние значения показателей концентрации, живых форм и морфологии сперматозоидов у пациентов, перенесших ИППП и прошедших курс лечения, практически не отличаются от нормы. Однако значение критерия класса подвижности у здоровых мужчин в 1,5 раза больше, чем у пациентов, перенесших ИППП.

Обсуждение: Анализ результатов, полученных при изучении основных показателей спермограмм пациентов, проживающих на территориях с различным уровнем антропогенной нагрузки, позволил выявить некоторые отклонения от нормы как в количестве, так и в морфологии мужских половых клеток.

Проблемы с репродуктивным здоровьем чаще возникают у мужчин, имеющих сопутствующие заболевания, снижающие общую реактивность организма (65%), а также имеющих избыточную массу тела и ведущих малоподвижной образ жизни.

У значительной части больных не выявлено ассоциации инфертильности мужчин с изучаемыми экзогенными

факторами. В связи с этим актуальным является проведение генетических исследований для объективной постановки диагноза и разработки последующей тактики планирования беременности у супружеской пары.

Отмечается отрицательное влияние инфекций урогенитального тракта и воспалительных процессов в организме на морфологические особенности и количественные характеристики сперматозоидов. Необходимо отметить, что на репродуктивную способность мужчин в наибольшей степени влияет наличие таких ИППП, как уреаплазмоз, герпетическая инфекция, гепатит.

Заключение: Необходимо продолжить изучение роли различных этиологических факторов, влияющих на репродуктивную функцию мужчин и качество спермы, а также использовать индивидуализированный подход для изучения репродуктивной функции пациентов и комплекса причин, негативно влияющих на мужскую фертильность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аполихин О.И., Москалева Н.Г., Комарова В.А. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – №4. – С. 4-14 [Apolixin O.I., Moskaleva N.G., Komarova V.A. Sovremennaya demograficheskaya situatsiya i problemy uluchsheniya reproduktivnogo zdorov'ya naseleniya Rossii // E'ksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. – 2015. – №4. – S. 4-14 (in Russian)] <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-demograficheskaya-situatsiya-i-problemy-uluchsheniya-reproduktivnogo-zdorovya-naseleniya-rossii/viewer>;
2. Радченко О.Р. Влияние образа жизни мужчин, состоящих в бесплодном браке, на показатели эякулята // Проблемы репродукции. – 2010. – №6. – С. 94-97 [Radchenko O.R. Vliyanie obraza zhizni muzhchin, sostoyashhix v besplodnom brake, na pokazateli e'yakulyata // Problemy reprodukcii. – 2010. – №6. – S. 94-97 (in Russian)]. <https://kazangmu.ru/files/Profmed/doc2020/rabota2020/radchenko1.docx>;
3. Хайрутдинов К.Н., Ситдыкова М.Э., Зубков А.Ю. Мужское бесплодие – проблема XXI века // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, №6. – С. 185-189 [Xajrutdinov K.N., Sitdykova M.E., Zubkov A.Yu. Muzhskoe besplodie – problema XXI veka // Prakticheskaya medicina. – 2018. – T. 16, №6. – S. 185-189 (in Russian)]. <http://pmarchive.ru/muzhskoe-besplodie-%E2%80%95-problema-xxi-veka/>;
4. Всемирная организация здравоохранения & «Медико-генетический научный центр» РАМН. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. – Изд. 5-е. – ВОЗ, 2012 [Vsemirnaya organizatsiya zdavoohraneniya & «Mediko-geneticheskij nauchnyj centr» RAMN. Rukovodstvo VOZ po issledovaniyu i obrabotke e'yakulyata cheloveka. – Izd. 5-e. – VOZ, 2012 (in Russian)]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112544>;
5. Джамалудинова А.Ф., Гонян М.М. Репродуктивное здоровье населения России // Молодой ученый. – 2017. – №14.2(148.2). – С. 10-13 [Dzhamaludinova A.F., Gonyan M.M. Reproductivnoe zdorov'e naseleniya Rossii // Molodoy uchenyj. – 2017. – №14.2(148.2). – S. 10-13 (in Russian)]. <https://moluch.ru/archive/148/41893/>;
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Статистический сборник 2015 года [Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii. Statisticheskij sbornik 2015 goda (in Russian)] // minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2015-god.12.12.2021;
7. Хамраев О.А., Садикова Д.И., Рустамов У.М., Юлдашев Х.Ж., Хужамбердиев У.Э., Бобоев Р.А., Исаков Б.Б., Тешабоев Д.Т. Современный подход к лечению мужского бесплодия // Молодой ученый. – 2016. – №3 (107). – С. 329-333 [Xamraev O.A., Sadikova D.I., Rustamov U.M., Yuldashev X.Zh., Xuzhamberdiev U.E., Boboev R.A., Isakov B.B., Teshaboev D.T. Sovremennyy podxod k lecheniyu muzhskogo besplodiya // Molodoy uchenyj. – 2016. – №3 (107). – S. 329-333 (in Russian)]. <https://moluch.ru/archive/107/24371/>;
8. Щелочков А.М., Нефедова И.Ф., Чернова С.Н., Вартанова О.В. Региональные показатели фертильности у мужчин Самарской области, а также факторы, являющиеся причинами их изменения // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – №. 8. – С. 25-29 [Shhelochkov A.M., Nefedova I.F., Chernova S.N., Vartanova O.V. Regional'nye pokazateli ferti'nosti u muzhchin Samarskoj oblasti, a takzhe faktory, yavlyayushhiesya prichinami ix izmeneniya // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. – 2012. – №. 8. – S. 25-29 (in Russian)] <https://cyberleninka.ru/article/n/regionalnye-pokazateli-fertilnosti-u-muzhchin-samarskoj-oblasti-a-takzhe-faktory-yavlyayushchiesya-prichinami-ih-izmeneniya/viewer>
9. Мякишева Ю.В., Федосейкина И.В., Сказкина О.Я., Тугушев М.Т. Изучение влияния наследственного и среднего факторов на формирование мужского репродуктивного здоровья // Евразийский союз ученых. – 2019. – №6(63), часть 4. – С. 44-48 [Myakisheva Yu.V., Fedosejkina I.V., Skazkina O.Ya., Tugushev M.T. Izuchenie vliyaniya nasledstvennogo i sredovogo faktorov na formirovanie muzhskogo reproduktivnogo zdorov'ya // Evrazijskij soyuz uchenyx. – 2019. – №6(63), chast' 4. – S. 44-48 (in Russian)]. https://euroasia-science.ru/wp-content/uploads/2019/07/Euroasia_63_4-1.pdf;
10. Акопян А.С. Урогенитальные инфекции как причина мужского бесплодия // Урология сегодня. – 2009. – №4 [Akopyan A.S. Urogenital'nye infekcii kak prichina muzhskogo besplodiya // Urologiya segodnya. – 2009. – №4 (in Russian)] // www.urotoday.ru/article/id-46.12.12.2021;
11. Sermondade N., Faure C., Fezeu L., Shayeb A.G., Bonde J.P., Jensen T.K., Van Wely M., Cao J., Martini A.C., Eskandar M., Chavarro J.E., Koloszar S., Twigt J.M., Ramlau-Hansen C.H., Borges E. Jr, Lotti F., Steegers-Theunissen R.P.M., Zorn B., Polotsky A.J., La Vignera S., Eskenazi B., Tremellen K., Magnusdottir E.V., Fejes I., Hercberg S., Lévy R., Czernichow S. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis // Hum. Reprod. Update. – 2013. – Vol. 19(3). – P. 221-231. <https://dx.doi.org/10.1093%2Fhumupd%2Fdms050>;
12. Akgul M., Ozkinay F., Ercal D., O. Cogulu, Dogan, B. Altay, E. Tavmergen, C. Gunduz, and C. Ozkinay Cytogenetic abnormalities in 179 cases with male infertility in Western Region of Turkey: Report and review // J. Assist. Reprod. Genet. – 2009. – Vol. 26. – P. 119-122. <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs10815-009-9296-8>;
13. Шабакеева Д.Р., Шарахова А.С. Роль наследственного и среднего факторов в формировании мужского репродуктивного здоровья // «Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты». XII Всерос. (86-я Итог.) студ. науч. конф. с междунар. участием: сб. матер. / под ред. Г.П. Котельникова, В.А. Куркина. – Самара: Офорт : ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2018. – С. 415 [Shabakaeva D.R., Sharaxova A.S. Rol' nasledstvennogo i sredovogo faktorov v formirovanii muzhskogo reproduktivnogo zdorov'ya // «Studencheskaya nauka i medicina XXI veka: tradicii, innovacii i prioritety». XII Vseros. (86-ya Itog.) stud. nauch. konf. s mezhdunar. uchastiem: sb. mater. / pod red. G.P. Kotel'nikova, V.A. Kurkina. – Samara: Ofort : FGBOU VO SamGMU Minzdrava Rossii, 2018. – S. 415 (in Russian)].

- https://samsmu.ru/files/news/2021/0103/SNO_2018_Sbornik.pdf;
14. Тугушев М.Т., Мякишева Ю.В., Щелочков А.М., Федосейкина И.В., Сказкина О.Я., Шурыгина О.В. Влияние территориального фактора на морфофункциональные характеристики сперматозоидов мужчин репродуктивного возраста по данным клиники «Мать и Дитя» // Репродуктивная медицина. – 2020. – №3(44). – С. 57-60 [1. Tugushev M.T., Myakisheva Yu.V., Shchelochkov A.M., Fedoseikina I.V., Skazkina O.Ya., Shurygina O.V., Vliyanie territorial'nogo faktora na morfofunkcional'nye harakteristiki spermatozoidov muzhchin reproduktivnogo vozrasta po dannym kliniki «Mat' i Ditya»// Reproductivnaya medicina. – 2020. – №3(44). – S. 57-60 (In Russian)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44321696>;
 15. Каприн А.Д., Костин А.А., Кульченко Н.Г., Бичерова И.А., Стрчук А.Г., Алиев А.Р. Динамическая орхисцинграфия в диагностике микроциркуляторных расстройств при идиопатическом мужском бесплодии // Земский врач. – 2013. – №3 (20). – С. 36-38 [Kaprin A.D., Kostin A.A., Kul'chenko N.G., Bicherova I.A., Strachuk A.G., Aliev A.R. Dinamicheskaya orchiscingrafiya v diagnostike mikrocirkulyatornykh rasstrojstv pri idiopaticheskom muzhskom besplodii // Zemskij vrach. – 2013. – №3 (20). – S. 36-38 (in Russian)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamicheskaya-orhistsintigrafiya-v-diagnostike-mikrotsirkulyatornyh-rasstrojstv-pri-idiopaticheskom-muzhskom-besplodii/viewer>;
 16. Tsiporenko S.Iu. Influence of immune correction on the inflammatory process in the urogenital tract in men with infertility // Fiziol. Zh. – 2013. – Vol. 59 (6). – P. 72-80. <https://www.meta.org/papers/influence-of-immunocorrection-on-the-inflammatory/24605594>;
 17. Шурыгина О.В., Тугушев М.Т., Байзарова А.А., Стрючков С.В. Альтернативные критерии оценки качества спермы в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Морфология. – 2017. – Т. 151, № 3. – С. 118-118a [Shurygina O.V., Tugushev M.T., Bajzarova A.A., Stryuchkov S.V. Al'ternativnye kriterii ocenki kachestva spermy v programмах vspomogatel'nykh reproduktivnykh tehnologij // Morfologiya. – 2017. – T. 151, № 3. – S. 118-118a (in Russian)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29208313>.

ЕРЛЕРДІҢ РЕПРОДУКТИВ ФУНКЦИЯСЫНЫҢ БҰЗЫЛУЫНЫҢ ЭТИОЛОГИЯЛЫҚ ФАКТОРЛАРЫ (АНА МЕН БАЛА КЛИНИКАСЫНЫҢ МӘЛІМЕТТЕРІ БОЙЫНША)

Ю.В. Мякишева¹, О.Я. Сказкина¹, И.В. Федосейкина¹, А.М. Щелочков¹, О.В. Шурыгина¹, М.Т. Тұғышев¹

¹ФСБЕИ НЕ «Самара мемлекеттік медицина университеті» РФ Денсаулық сақтау министрлігінің, Самара қ., Ресей Федерациясы

Түйіндеме

Өзектілігі: Ерлердің бедеулігі проблемасы қазіргі заманғы медицинада жетекші орындардың бірін алады.

Зерттеудің мақсаты – ерлердің ұрпақты болу денсаулығына әсер ететін этиологиялық факторларды, олардың ер бедеулігінің дамуына қосқан үлесін анықтау және Самара қаласы мен Самара облысының аудандарында тұратын ерлердің репродуктивті әлсуетін бағалау, антропотехногендік жүктеменің әртүрлі деңгейі.

Әдістері: Ана мен бала клиникасында (Ресей, Самара қ.) науқастардың 340 спермограммасы мен 100 медициналық жазбасына ретроспективті талдау жасалды. Спермограммаларды зерттеу кезінде сперматозоидтардың концентрациясы, тірі формалардың саны, олардың қозғалғыштығы, нормадан морфологиялық ауытқулар және Мар-тест сияқты көрсеткіштер талданды.

Нәтижелер: Сперматозоидтардың морфологиялық және сандық критерийлерінің көрсеткіштеріне несеп-жыныс жолдарының инфекцияларының, антропотехногендік жүктеменің жоғары деңгейінің, қатар жүретін аурулардың, артық салмақтың және отырықшы өмір салтының теріс әсері бар.

Қорытынды: Ер бедеулігінің этиологиялық факторларын зерттеуде дараланған тәсілдің қажеттілігі айқын.

Түйінді сөздер: репродуктивті денсаулық, ер бедеулігі факторлары, репродуктивті функцияның бұзылуы, урогенитальды инфекция, антропотехногендік жүктеме және ер бедеулігі.

ETIOLOGICAL FACTORS OF REPRODUCTIVE DYSFUNCTION IN MEN (ACCORDING TO “MOTHER AND CHILD” CLINICS’ DATA)

Yu.V. Myakisheva¹, O. Ya. Skazkina¹, I.V. Fedoseykina¹, A.M. Shchelochkov¹, O.V. Shurygina¹, M.T. Tugushev¹

¹FSBEI HE “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russia, Samara, Russian Federation

Abstract

Relevance: Male infertility is one of the leading problems of modern medicine.

The purpose was to study the etiological factors affecting male reproductive health, their contribution to the development of male infertility, and assess the reproductive potential of men living in the city formation of Samara and the Samara region depending on the level of anthropotechnogenic load.

Methods: The study included a retrospective analysis of 340 spermograms and 100 medical records of patients of the “Mother and Child” clinic (the city of Samara, Russia). The spermograms were analyzed by such indicators as the concentration of sperm, the number of living forms, their mobility, morphological deviations from the norm, and the Mar-test.

Results: Urogenital infections, a high anthropotechnogenic load, concomitant diseases, overweight, and a sedentary lifestyle have a negative influence on morphological and quantitative parameters of spermatozoa.

Conclusion: The study of etiological factors of male infertility requires an individualized approach.

Keywords: reproductive health, male infertility factors, impaired reproductive function, urogenital infection, anthropotechnogenic load and male infertility.

Данные авторов

Мякишева Юлия Валерьевна

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей и молекулярной биологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

+79276868220

umyakisheva@yandex.ru

ORCID 0000-0003-0947-511X

Сказкина Ольга Яковлевна (автор для корреспонденции)

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и молекулярной биологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

+79272635353

o.ya.skazkina@samsmu.ru

ORCID 0000-0002-9859-1691

Федосейкина Ирина Валерьевна

Кандидат педагогических наук, доцент кафедры общей и молекулярной биологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

89171184605

i.v.fedosejkina@samsmu.ru

ORCID 0000-0001-5358-1839

Щелочков Алексей Михайлович

Ассистент кафедры репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

89171480662

Kaf_repmed@samsmu.ru

ORCID 0000-0002-1990-1242

Шурыгина Оксана Викторовна

Доктор медицинских наук, профессор кафедры репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

89608101000

oks-shurygina@yandex.ru

ORCID 0000-0002-3903-4350

Тугушев Марат Талгатович

Кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России
+78006009006

Kaf_repm@samsmu.ru

ORCID 0000-0002-3328-3217

Адрес для корреспонденции: Сказкина О.Я. 443010 г. Самара, пр-т Ленина, д.1 кв.210»

Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Мякишева Ю.В., Шурыгина О.В., Тугушев М.Т.**

научный дизайн – **Щелочков А.М.**

исполнение заявленного научного исследования – **Щелочков А.М.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Сказкина О.Я., Федосейкина И.В.**

создание научной статьи – **Мякишева Ю.В., Сказкина О.Я., Федосейкина И.В.**

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК: 611.013.12

DOI: 10.37800/RM.4.2021.30-35

SPERM DNA FRAGMENTATION INDEX IN A MALE WITH TYPE I GLOBOZOOSPERMIA (TOTAL GLOBOZOOSPERMIA)

Kh.B. Zhumadil¹, A.N. Magaiya¹, G.R. Bekbosynova¹, A.S. Abishev¹, M.Sh. Yermekov¹,
G.A. Umorbekova¹, A.B. Begaidarova¹

¹Ecomed-Shymkent LLC, Shymkent, the Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance: Total globozoospermia (Type 1) is a severe teratozoospermia leading to complete male infertility. It is an extremely rare spermatozoa pathology caused by disruption of acrosome formation.

The study aimed to determine and compare DNA fragmentation test results in a patient with a total globozoospermia after several sperm processing methods.

Methods: This article describes a case of a male with total globozoospermia. This study examined the DNA Fragmentation Index by Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA) of a patient with type I globozoospermia. We compared the test results before and after processing the ejaculate with several sperm processing methods described in the WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen (2010).

Results: SCSA showed no abnormality in DNA fragmentation in the patient with total globozoospermia. DNA Fragmentation index did not improve significantly after processing the sperm with a direct swim-up method and discontinuous density gradient.

Conclusion: According to SCSA results, the acrosome absence did not affect DNA stability in a patient with total globozoospermia.

Keywords: type I and type II globozoospermia, acrosome formation, DNA Fragmentation index, Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA), direct swim-up, density gradient

Introduction: 15% of all couples suffer from infertility [1]. 50% of them have the so-called male factor infertility caused by sperm pathologies [2]. In 30-40% of the cases, the cause of the infertility is unknown (idiopathic infertility). Infertility has genetic etiology in 5.8% of infertile men [3] and is associated with Y-chromosome mutations in 4.2%. Globozoospermia is among the diseases caused by these mutations. Globozoospermia is a form of primary male infertility characterized by round-headed spermatozoa without a developed acrosome, making them incapable of activating the oocytes. However, those patients have had successful fertilization cases using assisted reproductive technologies [3]. This phenotype is quite rare and registered in only 0.1% of infertile men [4]. It is classified into two types: type I (total) – all spermatozoa in the ejaculate have a round head; type II (partial) – less than 100% of spermatozoa have this defect [5].

The genetic nature of this disorder has been associated with alterations in specific genes [6]. For example, mutations in the PICK1, DPY19L2, and SPATA16 genes lead to type I globozoospermia.

PICK1 is a membrane protein expressed in mouse and human tissues [7]. It interacts with several membrane proteins and lipids and regulates protein transport in the nerve cells [8]. Even though PICK1 knockout mice (KO) were viable and manifested no defects during development [9], male KO mice were infertile and

had globozoospermia [10]. PICK1 is located on proacrosomal vesicles and is involved in transporting the acrosome [11]. A homozygous missense mutation in (G198A) in the thirteenth exon was identified in patients with globozoospermia in China [10].

DPY19L2 is a transmembrane protein specific to testes [12]. In mice, it is localized in the nuclear membrane of the spermatid [13]. It was discovered that globozoospermic patients have homozygous deletion spanning the entire DPY19L2 locus [6, 12]. A large cohort study identified new mutations and deletions in the DPY19L2 locus [14-18]. In addition to that, DPY19L2 knockout mice also had globozoospermia [13]. As such, it is clear that DPY19L2 is one of the primary genes responsible for acrosome formation and its mutations cause the disruption of spermiogenesis in humans.

SPATA16 (previously known as NYD-SP12) is expressed in human testes. It contains a tetratricopeptide repeat (TPR) domain that mediates protein-protein interactions [19]. SPATA16 is localized in the Golgi apparatus and proacrosomal vesicles that merge and form the acrosome during spermiogenesis [20]. Homozygous mutation (848G → A, R283Q) in the fourth exon of the SPATA16 gene was discovered in three brothers with globozoospermia from an Ashkenazi Jewish family. However, this mutation was not found in other 29 globozoospermic patients from Europe and North Africa. These results suggest that SPATA16 is not the leading cause of globozoospermia in humans [21].

Sperm DNA fragmentation index (DFI) is a reliable marker of fertilization and represents the separation or breaking of DNA strands. Its etiology is still unknown, but it is speculated that it has a multifactorial nature. One of the theories suggests that it might be caused by defects of chromatin remodeling, apoptosis, and oxidative processes [22, 23].

DFI equal to or lower than 15% is considered normal; if it is in the range between 15% and 25%, then the results are considered to be undetermined; 25% < DFI < 50% - abnormal, while DFI higher than 50% points at poor sperm DNA integrity.

There are not many publications on the sperm DNA fragmentation index of the patients with total or partial globozoospermia. In this study, we performed a DNA Fragmentation test on a patient with type I globozoospermia using Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA) and compared its results after processing the sperm with methods recommended by the WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen (5th edition, 2010) – discontinuous density gradients and direct swim-up. SCSA also identifies High DNA Stability (HDS) by measuring the amount of sperm in a semen sample with an increased amount of retained histones due to incomplete protamination [24]. HDS > 25% is thought to influence pregnancy success negatively.

The study aimed to determine and compare DNA fragmentation test results in a patient with a total globozoospermia after several sperm processing methods.

Materials and Methods:

This article describes a case of a male with total globozoospermia. This study examined the DNA Fragmentation Index by Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA) of a patient with type I globozoospermia. We compared the test results before and after processing the ejaculate with several sperm processing methods described in the WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen (2010) [25].

A married couple came to the “Ecomed-Shymkent” clinic (Shymkent, Kazakhstan) complaining of a possible fertility problem. The couple has been married for 12 years.

The 31-year-old woman had no pregnancies and no surgeries in the anamnesis. Physical, laboratory, and instrumental examinations discovered no diseases or abnormalities. On Day 5 of menstruation, the level of blood hormones was within normal limits: insulin – 11 μ U/ml, prolactin – 217.5 μ U/ml, TTH – 2.0 mU/ml, anti-Müllerian hormone – 0.8 ng/ml. Ultrasound

examination of the pelvic organs discovered no defects. The ovarian reserve was adequate. No sexually transmitted diseases and no blockage of fallopian tubes were registered.

The 47-year-old man had no kids; no surgeries in the anamnesis. His brother had kids. No fertility problems were registered in his immediate family. Physical, laboratory, and instrumental examinations discovered no diseases or abnormalities. Blood hormone levels were within normal limits: FSH – 5.5 mU/ml, LH – 3.5 mU/ml, estradiol – 121.5 pmol/L, testosterone – 20.9 nmol/L, TTH – 0.6 mUI/ml, prolactin – 139.1 mUI/ml, inhibin B – 82.5 pg/ml. The semen analysis revealed the spherical heads without an acrosome in 100% of the sperm cells. The man was diagnosed with total globozoospermia (type I) (Table 1a-d.).

The couple was diagnosed with female infertility associated with male factors (type I globozoospermia) (N97.4).

Table 1a - Results of the microscopic examination of the semen in a man with total globozoospermia (type I), 47 years old

Microscopic examination	Value
Volume	5,8 ml
Viscosity	normal
Color	whitish-gray
Agglutination	no
Aggregation	no
Erythrocytes	no
Leukocytes	0.9 million/ml

Table 1b - Sperm count

Sperm count	Value
Concentration in 1 ml	30 million/ml
Total sperm count in the ejaculate	174 million

Table 1c - Sperm motility

Sperm motility	Value
Class A (rapidly progressive)	3%
Class B (slowly progressive)	22%
Class C (nonprogressive)	47%
Class D (immotile)	28%

Table 1d - Sperm morphology

Sperm morphology	Value
normal morphology, %	0%
acrosome abnormality, %	100%
nucleosome abnormality, %	23%
neck abnormality, %	23%
tail abnormality, %	6%
immature sperm cells, %	4%

Results:

Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA) results are provided in Tables 2 and 3.

Table 2 - Sperm DNA Fragmentation test results

Sperm Chromatin Structure Assay	Sperm processing method		
	Native ejaculate	Discontinuous density gradient	Direct swim-up
DNA Fragmentation index	23.08%	24.4%	22.06%

Table 3 – High DNA Stainability index

Sperm Chromatin Structure Assay	Sperm processing method		
	Native ejaculate	Discontinuous density gradient	Direct swim-up
High DNA Stainability (HDS) index	18.89%	16.01%	17.46%

Discussion:

DNA fragmentation index is one of the crucial parameters tested to determine sperm quality. DFI represents the integrity of DNA structure and shows a percentage of sperm in the semen with fragmented DNA. Globozoospermia is a sperm defect caused by the disruption of spermiogenesis that causes the failure to form an acrosome. It leads to the development of round-headed sperm cells that cannot penetrate an ovum. It is thought that this head defect could affect the DNA stability, thus increasing the DNA fragmentation index.

In this study, we determined DFI in a male with total globozoospermia and, contrary to our expectations, test results were not abnormally high, as shown in Table 2. We also wanted to determine whether semen with high motility sperm processed with direct swim-up and density gradient will have lower DFI than the native semen.

Conclusions:

1. Number of studies show a positive correlation between sperm morphology and DNA fragmentation index [24]. We discovered that DFI determined by SCSA in a patient with total globozoospermia was not abnormal despite the head defects.
2. Sperm processing methods (discontinuous density gradient, direct swim-up) did not increase DFI significantly in comparison to the native ejaculate. It leads to the thought that sperm motility should not be the main criterion of sperm selection for intracytoplasmic sperm injection in patients with total globozoospermia. It was previously assumed that due to lack of morphological diversity in spermatozoa (all sperm cells have identical spherical heads), motility could be used as a selection criterion for ICSI [26, 27].
3. Insignificant difference in DFI between density gradient and direct swim-up lets us conclude that these methods have no advantage over each other when processing sperm of patients with type I globozoospermia.

REFERENCES

1. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 13. – P. 37. <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0032-1>;
2. Agarwal A., Baskaran S., Parekh N., Cho C.L., Henkel R., Vij S., Arafa M., Panner Selvam M.K., Shah R. Male infertility // *Lancet.* – 2021. – Vol. 397(10271). – P. 319-333. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32667-2);
3. Литвинов В.В., Сулима А.Н., Харитоновна М.А., Клепуков А.А., Ермилова И.Ю., Маклыгина Ю.Ю. Клинический случай преодоления бесплодия, обусловленного мужским фактором (глобозооспермией 1 го типа), методом интрацитоплазматической инъекции морфологически нормального сперматозоида с активацией ооцитов Ca²⁺-ионофором // *Андрология и генитальная хирургия.* – 2019. – Т. 20, №3. – С. 78-85 [Litvinov V.V., Sulima A.N., Xaritonova M.A., Klepukov A.A., Ermilova I.Yu., Maklygina Yu.Yu. Klinicheskij sluchaj preodoleniya besplodiya, obuslovlennogo muzhskim faktorom (globozoospermiej 1 go tipa), metodom intracitoplazmaticheskoj in'ekcii morfologicheskij normal'nogo spermatozoida s aktivaciej oocitov Ca²⁺-ionoforom // *Andrologiya i genital'naya xirurgiya.* – 2019. – Т. 20, №3. – С. 78-85 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2019-20-3-78-85>;
4. Eskandari N., Tavalae M., Zohrabi D., Nasr-Esfahani M.H. Association between total globozoospermia and sperm chromatin defects // *Andrologia.* – 2018. – Vol. 50. – No. e12843. <https://doi.org/10.1111/and.12843>;
5. Dam A.H., Ramos L., Dijkman H.B., Woestenenk R., Robben H., van den Hoven L., Kremer J.A. Morphology of partial globozoospermia // *J. Androl.* – 2011. – Vol. 32(2). – P. 199–206. <https://doi.org/10.2164/jandrol.109.009530>;
6. Kosciński I., Elinati E., Fossard C., Redin C., Muller J., Velez de la Calle J., Schmitt F., Ben Khelifa M., Ray P., Kilani Z., Barratt C.L.R. DPY19L2 deletion as a major cause of globozoospermia // *Am. J. Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 88(3). – P. 344-350. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.01.018>;
7. Li Y.H., Zhang N., Wang Y.N., Shen Y., Wang Y. Multiple faces of protein interacting with C kinase 1 (PICK1): Structure, function, and diseases // *Neurochem. Int.* – 2016. – Vol. 98. – P. 115–121. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.03.001>;

8. Fujihara Y., Oji A., Larasati T., Kojima-Kita K., Ikawa M. Human globozoospermia-related gene Spata16 is required for sperm formation revealed by CRISPR/Cas9-mediated mouse models // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18(10). – P. 2208. <https://doi.org/10.3390/ijms18102208>;
9. Celse T., Cazin C., Mietton F., Martinez G., Martinez D., Thierry-Mieg N., Septier A., Guillemain C., Beurois J., Clergeau A., Mustapha S., Kharouf M., Zoghmar A., Chargui A., Papaxanthos A., Dorphin B., Foliguet B., Triki C., Sifer C., Lauton D., Tachdijan G., Schuler G., Lejeune H., Puechberty J., Bessonnat J., Pasquier L., Mery L., Poulain M., Chaabouni M., Sermondade N., Cabry R., Bendnouhadja S., Veau S., Frapsauce C., Mitchell V., Achard V., Satre V., Hennebicq S., Zouari R., Arnoult C., Kherraf Z.-E., Coutton C., Ray P.F. Genetic analyses of a large cohort of infertile patients with globozoospermia, DPY19L2 still the main actor, GGN confirmed as a guest player // *Hum. Genet.* – 2021. – Vol. 140(1). – P. 43-57. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02229-0>;
10. Faja F., Pallotti F., Cargnelutti F., Senofonte G., Carlini T., Lenzi A., Lombardo F., Paoli D. Molecular analysis of DPY19L2, PICK1 and SPATA16 in Italian unrelated globozoospermic men // *Life (Basel, Switzerland)*. – 2021. – Vol. 11(7). – P. 641. <https://doi.org/10.3390/life11070641>;
11. Harbuz R., Zouari R., Pierre V., Ben Khelifa M., Kharouf M., Coutton C., Merdassi G., Abada F., Escoffier J., Nikas Y., Vialard F., Koscinski I., Triki C., Sermondade N., Schweitzer T., Zhioua A., Zhioua F., Latrous H., Halouani L., Ouafi M., Makni M., Jouk P.S., Sèle B., Hennebicq S., Satre V., Viville S., Arnoult C., Lunardi J., Ray P.F. A recurrent deletion of DPY19L2 causes infertility in man by blocking sperm head elongation and acrosome formation // *Am. J. Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 88. – P. 351-361. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.02.007>;
12. Pierre V., Martinez G., Coutton C., Delaroché J., Yassine S., Novella C., Pernet-Gallay K., Hennebicq S., Ray P.F., Arnoult C. Absence of Dpy19l2, a new inner nuclear membrane protein, causes globozoospermia in mice by preventing the anchoring of the acrosome to the nucleus // *Development*. – 2012. – Vol. 139. – P. 2955–2965. <https://doi.org/10.1242/dev.077982>;
13. Elinati E., Kuentz P., Redin C., Jaber S., Vanden Meerschaut F., Makarian J., Koscinski I., Nasr-Esfahani M.H., Demiroglu A., Gurgan T., Louanjli N., Iqbal N., Bisharah M., Pigeon F.C., Gourabi H., De Briel D., Brugnol F., Gitlin S.A., Grillo J.M., Ghaedi K., Deemeh M.R., Tanhaei S., Modarres P., Heindryckx B., Benkhalifa M., Nikiforaki D., Oehninger S.C., De Sutter P., Muller J., Viville S. Globozoospermia is mainly due to DPY19L2 deletion via non-allelic homologous recombination involving two recombination hotspots // *Hum. Mol. Genet.* – 2012. – Vol. 21. – P. 3695–3702. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds200>;
14. Ounis L., Zoghmar A., Coutton C., Rouabah L., Hachemi M., Martinez D., Martinez G., Bellil I., Khelifi D., Arnoult C., Fauré J., Benbouhedja S., Rouabah A., Ray P.F. Mutations of the aurora kinase C gene causing macrozoospermia are the most frequent genetic cause of male infertility in Algerian men // *Asian J. Androl.* – 2015. – Vol. 17. – P. 68-73. <https://doi.org/10.4103/1008-682x.136441>;
15. Zhu F., Gong F., Lin G., Lu G. DPY19L2 gene mutations are a major cause of globozoospermia: identification of three novel point mutations // *Mol. Hum. Reprod.* – 2013. – Vol. 19. – P. 395–404. <https://doi.org/10.1093/molehr/gat018>;
16. Noveski P., Madjunkova S., Maleva I., Sotirovska V., Petanovski Z., Plaseska-Karanfilska D. A Homozygous Deletion of the DPY19L2 Gene is a Cause of Globozoospermia in Men From the Republic of Macedonia // *Balkan J. Med. Genetics*. – 2013. – Vol. 16, no. 1. – P. 73-76. <https://doi.org/10.2478/bjmg-2013-0021>;
17. Coutton C., Zouari R., Abada F., Ben Khelifa M., Merdassi G., Triki C., Escalier D., Hesters L., Mitchell V., Levy R., Sermondade N., Boitrelle F., Vialard F., Satre V., Hennebicq S., Jouk P.-S., Arnoult C., Lunardi J., Ray P.F. MLPA and sequence analysis of DPY19L2 reveals point mutations causing globozoospermia // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27, no. 8. – P. 2549–2558. <https://doi.org/10.1093/humrep/des160>;
18. Ghédér H., Braham A., Viville S., Saad A., Ibala-Romdhane S. Comparison of sperm morphology and nuclear sperm quality in SPATA16- and DPY19L2-mutated globozoospermic patients // *Andrologia*. – 2019. – Vol. 51(6). – No. e13277. <https://doi.org/10.1111/and.13277>;
19. Girault M.S., Dupuis S., Ialy-Radio C., Stouvenel L., Viollet C., Pierre R., Favier M., Ziyat A., Barbaux S. Deletion of the Spata3 gene induces sperm alterations and in vitro hypofertility in mice // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22(4). – P. 1959. <https://doi.org/10.3390/ijms22041959>;
20. Coutton C., Escoffier J., Martinez G., Arnoult C., Ray P.F. Teratozoospermia: Spotlight on the main genetic actors in the human // *Hum. Reprod. Update*. – 2015. – Vol. 21. – P. 455–485. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv020>;
21. Muratori M., Tamburrino L., Marchiani S., Cambi M., Olivito B., Azzari C., Forti G., Baldi E. Investigation on the Origin of Sperm DNA Fragmentation: Role of Apoptosis, Immaturity and Oxidative Stress // *Mol. Med.* – 2015. – Vol. 21(1). – P. 109–122. <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00158>;
22. Dada R. Sperm DNA damage diagnostics: when and why // *Transl. Androl. Urol.* – 2017. – Vol. 6, Suppl 4. – P. S691-S694. <https://doi.org/10.21037/tau.2017.05.26>;
23. Le M.T., Nguyen T., Nguyen H., Nguyen T., Nguyen V.T., Le D.D., Nguyen V., Cao N.T. Does sperm DNA fragmentation correlate with semen parameters? // *Reprod. Med. Biol.* – 2019. – Vol. 18(4). – P. 390–396. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12297>;
24. Blachman-Braun R., Best J.C., Sandoval V., Lokeshwar S.D., Patel P., Kohn T., Jacobs M., Ramasamy R. Sperm DNA fragmentation index and high DNA stainability do not influence pregnancy success after intracytoplasmic sperm injection // *FS Rep.* – 2020. – Vol. 1(3). – P. 233-238. <https://doi.org/10.1016/j.xfre.2020.08.005>;
25. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. – 5th ed. – World Health Organization, 2010. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44261>;
26. Sivanarayana T., Krishna C.R., Prakash G.J., Murali Krishna K., Sireesha Rani B., Sudhakar G., Rama Raju G.A. CASA derived human sperm abnormalities: correlation with chromatin packing and DNA fragmentation // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2012. – Vol. 29. – P. 1327–1334. <https://doi.org/10.1007/s10815-012-9885-9>;
27. Irez T., Ocal P., Guralp O., Kaleli S., Ocer F., Sahmay S. Sperm selection based on motility in polyvinylpyrrolidone is associated with successful pregnancy and embryo development // *Andrologia*. – 2013. – Vol. 45(4). – P. 240-247. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2012.01337.x>.

УДК: 616-006.66

DOI

ИНДЕКС ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ У МУЖЧИНЫ С ГЛОБУЛОЗОСПЕРМИЕЙ I ТИПА (ТОТАЛЬНАЯ ГЛОБУЛОЗОСПЕРМИЯ)

Х.Б. Жумадил¹, А.Н. Мағауия¹, Г.Р. Бекбосынова¹, А.С. Абишев¹, М.Ш. Ермаков¹,Г.А. Уморбекова¹, А.Б. Бегайдарова¹¹ТОО “Экомед-Шымкент”, Шымкент, Республика Казахстан

Аннотация

Актуальность: тотальная глобулозооспермия – тяжелая тератозооспермия, приводящая к полному бесплодию. Она является крайне редкой формой патологии сперматозоидов, обусловленная нарушением процессов формирования акросомы.

Цель исследования - определить индекс фрагментации ДНК (DFI) и сравнить результаты теста до и после обработки эякулята несколькими методами.

Методы: В этой статье описывается случай тотальной глобулозооспермии, Мы провели тест на определение индекса фрагментации ДНК методом SCSA до и после обработки семенной жидкости методами, описанными в руководстве ВОЗ по исследованию и обработке эякулята (2010).

Результаты: Результаты SCSA не выявили аномалии в индексе фрагментации ДНК у мужчины с тотальной глобулозооспермией. DFI не изменился значительно после обработки методами прямой swim-up test и градиент плотности.

Заключение: Результаты позволяют сделать вывод, что отсутствие акросомы не оказало значительного влияния на стабильность структуры ДНК сперматозоида у пациента с тотальной глобулозооспермией.

Ключевые слова: Глобулозооспермия I и II типа, образование акросомы, индекс фрагментации ДНК, Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA), прямой swim-up test, градиент плотностей

I ТИП ГЛОБУЛОЗОСПЕРМИЯСЫ (ТОЛЫҚ ГЛОБУЛОЗОСПЕРМИЯ) БАР ЕРКЕКТИҢ СПЕРМАТОЗОИД ДНҚ ФРАГМЕНТАЦИЯ ИНДЕКСІ

Х.Б. Жұмаділ¹, Ә.Н. Мағауия¹, Г.Р. Бекбосынова¹, А.С. Абишев¹, М.Ш. Ермаков¹,Г.А. Уморбекова¹, А.Б. Бегайдарова¹¹ЖШС “Экомед-Шымкент”, Шымкент, Қазақстан Республикасы

Тұжырым

Өзектілігі: Бұл мақала толық бедеулікке алып келетін ауыр тератозооспермия болып табылатын I типті глобулозооспермияға (толық глобулозооспермия) арналған; ол өте сирек кездесетін сперматозоид патологиясы болып табылады және акросоманың құрылу процесстерінің бұзылуымен сипатталады. Зерттеу барысында біз эякулятты өңдеу әдістерін салыстырдық және ДНҚ фрагментация индексін SCSA әдісімен анықтадық. SCSA нәтижелері толық глобулозооспермиясы бар еркекте ешқандай ДНҚ фрагментация индексінің аномалиясын көрсетпеді.

Зерттеу мақсаты - Толық глобулозооспермиясы бар пациентте ДНҚ фрагментация индексін анықтау.

Әдістер: Зерттеу барысында біз эякулятты өңдеу әдістерін салыстырдық және ДНҚ фрагментация индексін SCSA әдісімен анықтадық.

Нәтижелер: SCSA нәтижелері толық глобулозооспермиясы бар еркекте ешқандай ДНҚ фрагментация индексінің аномалиясын көрсетпеді.

Қорытынды: Алынған нәтижелер акросома дефектінің сперматозоид ДНҚ құрылысының тұрақтылығына кері әсер етпейтініне көз жеткіздік.

Түйін сөздер: I және II типті глобулозооспермия, акросома құрылуы, ДНҚ фрагментация индексі, Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA), тікелей swim-up test, тығыздық градиенті

Данные авторов

Мағауия Ә.Н., сотрудник андрологической лаборатории ТОО “Экомед-Шымкент”, orda.ezhenid@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4584-7737>;

Жұмаділ Х.Б. (автор для корреспонденции), сотрудник андрологической лаборатории ilktarm@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2900-2830>;

Бекбосынова Г.Р., эмбриолог ТОО “Экомед-Шымкент”, b_g_r@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2621-6278>;

Бегайдарова А.Б., эмбриолог ТОО “Экомед-Шымкент”, aidana2514352@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0083-9274>;

Ермеков М.Ш., сотрудник андрологической лаборатории ТОО “Экомед-Шымкент”, shymkentecomed@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4266-656X>;

Абишев А.С., репродуктолог ТОО “Экомед-Шымкент”, shymkentecomed@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9009-2268>;

Уморбекова Г.А., эмбриолог-генетик ТОО “Экомед-Шымкент”, Pbr666@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3170-2657>.

Адрес для корреспонденции: Жұмаділ Х.Б., ТОО “Экомед-Шымкент”, Проспект Назарбаева 16, г. Шымкент, Казахстан.

Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Мағауия Ә.Н.**, **Жұмаділ Х.Б.**, **Бекбосынова Г.Р.**, **Бегайдарова А.Б.**, **Абишев А.С.**, **Ермеков М.Ш.**, **Уморбекова Г.А.**

научный дизайн – **Бекбосынова Г.Р.**, **Бегайдарова А.Б.**, **Абишев А.С.**

исполнение заявленного научного исследования – **Мағауия Ә.Н.**, **Жұмаділ Х.Б.**, **Ермеков М.Ш.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Бекбосынова Г.Р.**, **Абишев А.С.**, **Уморбекова Г.А.**

создание научной статьи – **Мағауия Ә.Н.**, **Жұмаділ Х.Б.**

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК: 618.333

DOI: 10.37800/RM.4.2021.36-42

РОЛЬ АУТОИММУННЫХ АНТИТЕЛ У БЕРЕМЕННЫХ С СИНДРОМОМ ПОТЕРИ ПЛОДА В УЗБЕКИСТАНЕ

Н.Н. Мавлянова¹, Д.К. Нажмутдинова², Д.Б. Мирзаходжаева¹, М.М. Файзырахманова¹²Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация

Актуальность: Синдром ограничения роста плода (СОРП) является одной из важной причиной перинатальной заболеваемости и смертности, риска внезапной младенческой смертности. В связи с этим, изучение роли антинуклеарных антител к нативной ДНК класса G в сыворотке крови у беременных с СОРП будет способствовать раскрытию новых патогенетических сторон развития данной патологии. В статье приводятся результаты исследования выявляемости уровней содержания аутоантител к нативной ДНК в сыворотке крови у беременных с СОРП.

Цель исследования - оценка уровней содержания аутоантител к нативной ДНК класса G в сыворотке крови для выявления роли аутоиммунных антител у беременных с синдромом потери плода.

Материалы и Методы: Обследовано 71 беременных в возрасте от 19 лет до 41 года. Диагноз СОРП устанавливали на основании клинико-лабораторных и функциональных исследований. Уровень аутоантител класса G к нативной одноцепочечной и двухцепочечной ДНК в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА-исследования.

Результаты: Результаты исследования показали, что у беременных с тяжелой степенью СОРП отмечается увеличение концентрации аутоантител к нативной двухцепочечной ДНК в 54,6 раз, а уровень антител к одноцепочечной ДНК – в 9,5 раз по сравнению с контрольной группой беременных без СОРП.

Заключение: Полученные результаты свидетельствуют о развитии сопряженного аутоиммунного процесса у беременных с синдромом ограничения роста плода. При этом, повышение концентрации ААТ класса G к двухцепочечной (dsDNA) и одноцепочечной (ssDNA) ДНК свидетельствует об активизации аутоантител. На наш взгляд, полученные данные имеют диагностическое и прогностическое значение в клиническом течении синдрома ограничения роста плода. Определение титра ААТ класса G будет способствовать дальнейшему выбору адекватного лечения.

Ключевые слова: беременность, синдром потери плода, аутоантитела к нативной ДНК.

Введение:

Синдром ограничения роста плода (СОРП) является одной из важной причиной перинатальной заболеваемости и смертности, риска внезапной младенческой смертности [1-4]. Данные ВОЗ показывают, что число новоро-

жденных с синдромом задержки роста плода варьирует в диапазоне от 31,1% в странах Центральной Азии до 6,5% в развитых странах Европы. В США СОРП отмечается в 10-15% родов, при этом явление перинатальной гипоксии встречается у 27-30% детей с диагнозом СОРП. В России, по данным различных авторов, этот синдром отмечается с частотой 2,4-17% случаев. В структуре перинатальной смертности 20% занимают случаи СОРП, которые не были своевременно диагностированы [5-7].

В основе развития синдрома лежат патологические изменения в плодово- и/или маточно-плацентарном комплексе с нарушением компенсаторно-приспособительных механизмов на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. При этом отмечаются нарушения транспортной, трофической, гормональной, метаболической, а также антитоксической функции плаценты, лежащие в основе патологии плода и новорожденного.

Несмотря на многочисленные работы по изучению механизма развития СОРП [8-12], многие аспекты остаются невыясненными и ряд вопросов, касающихся этиологии, патогенеза и лечения СОРП, требует дальнейшего изучения.

При этом важное значение приобретает аутоиммунный механизм развития синдрома потери плода, при котором иммунная система атакует нормальные, здоровые ткани собственного организма, то есть организм утрачивает толерантность к собственным тканевым антигенам [1, 2, 3-6].

Среди иммунологических аспектов примером такого аутоиммунного взаимодействия является состояние, при котором в крови определяются антитела к фосфолипидам (АФЛ) – гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с отрицательно заряженными, реже нейтральными фосфолипидами и/или фосфолипидсвязывающими сывороточными белками, которое носит название антифосфолипидного синдрома (АФС). По данным литературы [3-6], до 5% беременных имеют АФС. Основным осложнением данной патологии являются тромбозы. При первичном невынашивании беременности, частота данной патологии увеличивается до 27-42%.

В связи с этим, изучение роли антинуклеарных антител к нативной ДНК класса G в сыворотке крови у беременных с синдромом ограничения роста плода будет способствовать раскрытию новых патогенетических сторон развития данной патологии.

Цель исследования - оценка уровней содержания аутоантител к нативной ДНК класса G в сыворотке крови для выявления роли аутоиммунных антител у беременных с синдромом потери плода.

Материалы и Методы:

Обследовано 71 беременных в возрасте от 19 лет до 41 года. У всех беременных проводились клинические, клинико-лабораторные, инструментальные и функциональные (УЗИ) исследования. Диагноз СОРП устанавливали на основании клинико-лабораторных и функциональных исследований, в частности на основании степени отставания роста плода, наличия и выраженности признаков хронической внутриутробной гипоксии плода, степени гемодинамических нарушений в системе мать-плацента – плод, выраженности нарушений гормональной функции плаценты и эффективности проводимой терапии. Основную группу составили 59 беременных пациенток с СОРП, контрольную группу – 12 беременных без СОРП.

СОРП I характеризовался развитием плода ассиметричной формы, гемодинамическими нарушениями в системе мать- плаценты – плод I – степени с изолированным поражением плодово-плацентарного звена.

СОРП II отмечали ассиметричной и смешанной формы, при этом фиксировались гемодинамические нарушения в системе мать-плацента – плод II степени с поражением как маточно-плацентарного, так и плодово-плацентарной системы и начальные признаки изолированного снижения систолидиастолического отношения (СДО) в средней мозговой артерии 2,3+0,04, что характеризовало нарушения централизации кровообращения плода, также отмечались преждевременное созревание плаценты и маловодие умеренного характера.

При СОРП III степени, клиническая картина характеризовалась критическим состоянием плодово-плацентарного кровообращения (отсутствие диастолического компонента в спектре кровотока в артерии пуповины) и двусторонним нарушением кровотока в маточных артериях и централизации плодового кровотока (уменьшение СДО ниже 2,8, повышение СДО в аорте плода выше 8). Отмечали преждевременное созревание плаценты и маловодие.

Уровень аутоантител (ААТ) класса G (IgG) к нативной одноцепочечной (ssDNA) и двухцепочечной ДНК

(dsDNA) в сыворотке крови определяли методом твердо-фазного ИФА–исследования (фирма «Вектор-Бест, Россия»).

Все беременные были проконсультированы смежными специалистами: терапевтом, эндокринологом и др.

Результаты исследования статистически обрабатывали с помощью стандартных методов вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента, по прикладной программе «Excel-Office-2003» на компьютере Pentium IV. Средние величины представлены в виде $M \pm m$ (средняя \pm средняя ошибка средней).

Результаты:

Согласно клинико-лабораторным исследованиям, СОРП был диагностирована у 59 из 71 (83,1%) беременной участницы, из них СОРП I степени был диагностирован у 13 (22,03%), II степени – у 26 (44,06%) и III степени – у 7 (11,8%) беременных.

Результаты ИФА-исследования аутоантител в сыворотке крови беременных показали повышение уровня ААТ к нативной двух-цепочечной ДНК у 66 из 71 беременной (92,96% случаев) и к одно-цепочечной ДНК – у 64 беременных (90,14% случаев). Для оценки выявляемости аутоантител в сыворотке крови беременные были разделены на 2 группы: основная группа беременных с СОРП – 59 пациенток и беременные с физиологическим течением (контрольная группа) – 12.

В основной группе беременных с СОРП, ААТ к dsDNA выявлена у 52 беременных (88,1% случаев), ААТ к ssDNA – у 56 пациенток (94,9% случаев). В группе беременных без СОРП (контрольная группа), ААТ к dsDNA были выявлены у 7 пациенток (58,3% случаев), ААТ ssDNA – у 8 пациенток (66,6% случаев) (таблица 1).

Полученные результаты свидетельствует, что у беременных с СОРП отмечается повышенная частота выявляемости аутоантител к ДНК-DS (в 7,5 раза) и ДНК-SS (в 6,9 раз) по сравнению с показателями беременных без СОРП, что обуславливает риск развития аутоиммунного процесса в организме.

Таблица 1 – Частота выявляемости аутоантител IgG к двух- (анти-dsDNA) и одноцепочечной ДНК (анти-ssDNA) в сыворотке крови беременных (абс, %)

Группы	Частота выявляемости антител			
	Анти-dsDNA (МЕ/мл)		анти-ssDNA(МЕ/мл)	
	*n	%	*n	%
Беременные с СОРП (n=59)	52	88,1*	56	94,9*
Беременные без СОРП (n=12)	7	58,3	8	66,6

Примечание: n – число обследованных пациентов; *n – число выявленных случаев повышенного уровня ААТ; * – показатель достоверности по отношению к показателям беременных без СОРП (P <0,05).

Анализ количественной характеристики ААТ к нативной ДНК в сыворотке крови у беременных с СОРП (в среднем 10,06±0,4 МЕ/мл) выявил увеличение концентрации ААТ класса G к двухцепочечной ААТ – dsDNA в 21,8 раз по сравнению с показателями контрольной группы беременных без СОРП; различие имело статистически достоверный характер (P<0,05). Концентрация ААТ класса G к одноцепочечной ssDNA составила в среднем 12,06±0,7 МЕ/мл, что в 5,02 раз превышало показатели контрольных здоровых беременных без СОРП; различие также имело статистически достоверный характер (P < 0,05) (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели концентрации аутоантител IgG к двух- (анти-dsDNA) и одноцепочечной (анти-ssDNA) ДНК в сыворотке крови у беременных (МЕ/мл)

Группа	анти-dsDNA (МЕ/мл)	анти-ssDNA (МЕ/мл)
Контрольная группа (здоровые без СОП) (n = 12)	0,46±0,1	2,4±0,5
Основная группа беременные с СОП (n = 59)	10,06±0,4*	12,06±0,7*

Примечание: * – показатель достоверности по отношению к показателям беременных без СОП (P <0,05).

Нами проанализированы характер концентрации аутоантител в сыворотке крови с учетом степени тяжести СОП (таблица 3) .

Таблица 3 – Показатели концентрации аутоантител IgG к двух- (анти-dsDNA) и одноцепочечной (анти-ssDNA) ДНК в сыворотке крови у беременных в зависимости от степени тяжести СОП (МЕ/мл)

Группа	анти-dsDNA (МЕ/мл)	анти-ssDNA (МЕ/мл)
Контрольная группа (здоровые без СОП) (n = 12)	0,46±0,1	2,4±0,5
Беременные с СОП степени тяжести I (n=13)	1,4±0,2*	3,9±0,5*
Беременные с СОП степени тяжести II (n=26)	4,6±0,7* **	11,02±1,02* **
Беременные с СОП степени тяжести III (n=7)	25,1±2,7* ** ****	22,8±1,7* ** ****

Примечание:

* – показатель достоверности по отношению к показателям беременных без СОП (P <0,05)

** – показатель достоверности по отношению к показателям беременных с СОП I степени (P<0,05)

*** – показатель достоверности по отношению к показателям беременных с СОП II степени (P<0,05)

Как видно из таблицы 3, показатели концентрации ААТ статистически достоверно повышались с повышением степени тяжести СОП. Так, в группе беременных с СОП степени I, концентрации dsDNA в среднем составляла 1,4±0,2 МЕ/мл, что в 3,04 раза превышало показатели беременных без СОП (P<0,05). Уровень ssDNA при СОП степени I составил в среднем 3,9±0,5МЕ/мл, что в 1,6 раз превышало показатели беременных без СОП со статистически значимой достоверностью различий (P<0,05).

В группе беременных с СОП степени тяжести II, уровень анти-dsDNA в среднем составил 4,6±0,7 МЕ/мл, что было в 3,3 раза выше показателей группы беременных с СОП степени тяжести I (P <0,05), тогда как концентрация анти-ssDNA в среднем составила 11,02±1,02 МЕ/мл, что в 2,8 раз превышало контрольные показатели со статистически значимой достоверностью различий (P <0,05).

Беременные с СОП степени тяжести III имели высокие показатели ААТ. Так, уровень dsDNA в среднем составил 25,1±2,7 МЕ/мл и в 5,5 раз превышал показатели у группы беременных с СОП степени тяжести II, а уровень ssDNA в среднем составил 22,8±1,7 МЕ/мл и в 2,1 раз превышал показатели беременных с СОП степени тяжести II (P <0,05).

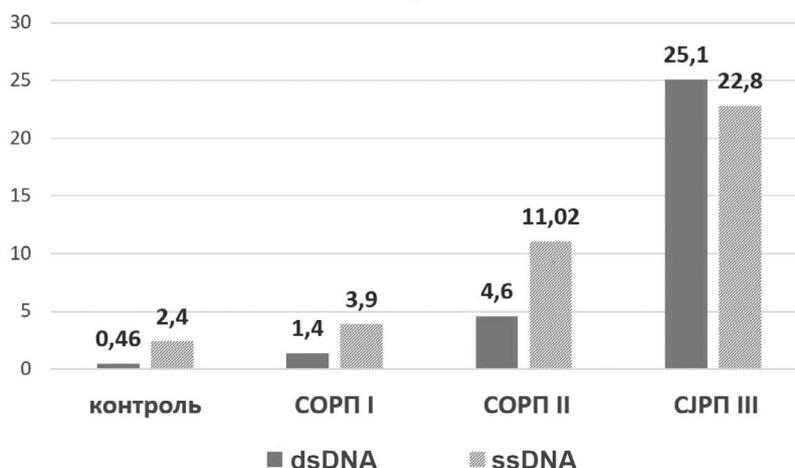


Рисунок 1 – Показатели концентрации ААТ класса G к dsDNA и ssDNA с учетом степени тяжести СОП у беременных (МЕ/мл)

Как видно из рисунка 1, концентрация двухцепочечного ААТ класса G к dsDNA резко повышалась с увеличением степени тяжести СОРП, что обуславливает прогрессирования аутоиммунного процесса в организме беременных. Концентрация одноцепочечной ААТ класса G к ssDNA при СОРП степени тяжести III также была высокой по сравнению с СОРП степени тяжести I и II. Полученные данные имели статистически достоверный характер ($P < 0,05$).

Обсуждение:

Анализ клинического течения СОРП с учетом концентрации аутоантител показывает, что в повышении концентрации ААТ важную роль играет фоновое заболевание беременных. Так, у беременных с повышенной концентрацией ААТ к dsDNA и ssDNA имели сопутствующую патологию: в 45,7% случаев – заболевания крови (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, анемия тяжелой степени), в 32,2% – заболевание почек (пиелонефрит, гломерулонефрит), в 18,6% – заболевание сердечно-сосудистой системы, в 11,8% – заболевание печени.

Анализ полученных результатов показывает, что при синдроме ограничения роста плода отмечается высокая выявляемость ААТ класса G к нативной двухцепочечной dsDNA (88,1% случаев) и к ssDNA (94,9% случаев). При этом, в группе беременных без СОРП ААТ к dsDNA были выявлены в 58,3% случаев, ААТ к ssDNA – в 66,6%. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у беременных с СОРП отмечается повышенная частота выявляемости аутоантител к dsDNA – в 7,5 раза и ssDNA – в 6,9 раз по сравнению с показателями беременных без СОРП, что обуславливает риск развития акушерских осложнений аутоиммунного характера.

Анализ количественной характеристики аутоантител класса G к нативной ДНК в сыворотке крови у беременных с СОРП показал, что, с увеличением степени тяжести клинического течения, концентрация аутоантител к dsDNA резко повышается – в 54,6 раз, в то время как уровень антител к ssDNA повысился в 9,5 раз по сравнению с контрольной группой. Полученные данные имели статистически достоверный характер ($P < 0,05$).

На наш взгляд, в механизме развития аутоиммунного процесса важную роль играют фоновые заболевания при беременности. Среди них, одними из ведущих факторов являются заболевания крови – 45,7%, почек – 32,2% и сердечно-сосудистые заболевания – 11,8% беременных.

Заключение:

Полученные результаты свидетельствуют о развитии сопряженного аутоиммунного процесса у беременных с синдромом ограничения роста плода. При этом, повышение концентрации ААТ класса G к двухцепочечной (dsDNA) и одноцепочечной (ssDNA) ДНК свидетельствует об активизации аутоантител. На наш взгляд, полученные данные имеют диагностическое и прогностическое значение в клиническом течении синдрома ограничения роста плода. Определение титра ААТ класса G будет способствовать дальнейшему выбору адекватного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ярыгина Т.А., Андреева Е.Н., Одегова Н.О., Шелестова М.Л., Батаева Р.С. Анализ группы риска по задержке роста плода при проведении комбинированного скрининга I триместра беременности // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2016. – №2 (приложение: Тезисы VII Съезда специалистов ультразвуковой диагностики Сибири, 20-22 апреля 2016 года, Барнаул). – С. 118-119 [Yarygina T.A., Andreeva E.N., Odegova N.O., Shelestova M.L., Bataeva R.S. Analiz gruppy riska po zaderzhke rosta ploda pri provedenii kombinirovannogo skrininga I trimestra beremennosti // Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika. – 2016. – №2 (prilozhenie: Tezisy VII S'ezda specialistov ul'trazvukovoj diagnostiki Sibiri, 20-22 aprelya 2016 goda, Barnaul) (in Russ.)]. http://www.rasudm.org/files/USFD_2016_2_085-120.pdf;
2. Алиева С.А. Взаимосвязь циркуляции антифосфолипидных антител и синдрома потери плода у пациенток с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.01. – Москва, 2017. – С. 26 [Alieva S.A. Vzaimosvyaz' cirkulyacii antifosfolipidnykh antitel i sindroma poteri ploda u pacientok s autoimmunnymi zabolevaniyami shhitovidnoj zhelezy: avtoref. dis. ...kand. med. nauk: 14.01.01. – Moskva, 2017. – S. 26 (in Russ.)]. <https://dissov.msmsu.ru/Records/АЛИЕВА СВЕТЛАНА АЙДЕМИРОВНА/АВТОРЕФЕРАТ Алиева СА.pdf>;
3. Алиева С.А., Хашаева Т.Х. Взаимосвязь циркуляции антифосфолипидных антител и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у пациенток с невынашиванием беременности // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2014. — Т. 8, №4. – С. 57 [Alieva S.A., Xashaeva T.X. Vzaimosvyaz' cirkulyacii antifosfolipidnykh antitel i autoimmunnykh zabolevanij shhitovidnoj zhelezy u pacientok s nevnashivaniem beremennosti // Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija. — 2014. — Т. 8, №4. – С. 57 (in Russ.)]. <https://www.gynecology.su/jour/article/view/106/107>;
4. Ахмед-заде В.А. Беременность и роды при антифосфолипидном синдроме: течение, перинатальные исходы // Медицинские новости. – 2011. – №5. – С. 81-85 [Axmed-zade V.A. Beremennost' i rody pri antifosfolipidnom sindrome: techenie, perinatal'nye isxody // Medicinskie novosti. – 2011. – №5. – S. 81-85. (in Russ.)]. <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=4998>;
5. Еремина Е.Ю. Аутоиммунные заболевания печени и беременность // Практическая медицина. – 2011. – №6(54). – С. 12-18. [Eremina E.Yu. Autoimmunnye zabolevaniya pecheni i beremennost' // Prakticheskaya medicina. – 2011. – №6(54). – S. 12-18 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/autoimmunnye-zabolevaniya-pecheni-i-beremennost/viewer>;
6. Мамаджанова С. О., Мирзаева Ш. Р., Негматшаева Х. Н. Особенности клинического течения беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом // Медицина и здравоохранение: материалы V Междунар. науч. конф. (г. Казань, май 2017 г.). — Казань: Бук, 2017. — С. 55-58 [Mamadzhanova S. O., Mirzaeva Sh. R., Negmatshaeva X. N. Osobennosti

- klinicheskogo techeniya beremennosti u zhenshhin s antifosfolipidnym sindromom // *Medicina i zdravooxranenie: materialy V Mezhdunar. nauch. konf. (g. Kazan', maj 2017 g.)*. — Kazan': Buk, 2017. — S. 55-58 (in Russ.)]. <https://moluch.ru/conf/med/archive/240/12038/>;
7. Машкова Т.Я. Тромбофилия и неудачи ЭКО // *Акушерство, гинекология и репродукция*. — 2015. — Т. 9, №3. — С. 17-21 [Mashkova T.Ya. Trombofiliya i neudachi E'KO // *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. — 2015. — Т. 9, №3. — С. 17-21 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2015.9.3>;
 8. Платонова Н.М., Маколина Н.П., Рыбакова А.А., Трошина Е.А. Аутоиммунный тиреоидит и беременность: изменения в современных лечебно-диагностических парадигмах // *Проблемы репродукции*. — 2020. — №26(1). — С. 29-38 [Platonova N.M., Makolina N.P., Rybakova A.A., Troshina E.A. Autoimmunnyj tireoidit i beremennost': izmeneniya v sovremennykh lechebno-diagnosticheskix paradigmax // *Problemy reprodukcii*. — 2020. — №26(1). — С. 29-38 (in Russ.)].
 9. Korevaar T.I., Muetzel R., Medici M., Chaker L., Jaddoe V.W., de Rijke Y.B., Steegers E.A., Visser T.J., White T., Tiemeier H., Peeters R.P. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a populationbased prospective cohort study // *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. — 2016. — Vol. 4(1). — P. 35-43. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00327-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00327-7);
 10. Alexander E., Pearce E., Brent G., Brown R., Chen H., Dosiou C., Grobman W., Laurberg P., Lazarus J., Mandel S., Peeters R., Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum // *Thyroid*. — 2017. — Vol. 27(3). — P. 315-389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.045>;
 11. Korevaar T.I., Schalekamp-Timmermans S., de Rijke Y.B., Visser W.E., Visser W., de Muinck Keizer-Schrama S.M., Hofman A., Ross H.A., Hooijkaas H., Tiemeier H., Bongers-Schokking J.J., Jaddoe V.W., Visser T.J., Steegers E.A., Medici M., Peeters R.P. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism*. — 2013. — Vol. 98. — P. 4382-4390. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2855>;
 12. Teng W., Shan Z., Patil-Sisodia K., Cooper D.S. Hypothyroidism in pregnancy // *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. — 2013. — Vol. 1(3). — P. 228-237. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70109-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70109-8).

ЎЗБЕКСТАНДАҒЫ ҰРЫҚТЫҢ ЖОҒАЛУ СИНДРОМЫ БАР ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДЕ АУТОИММУНДЫ АНТИДЕНЕЛЕРДІҢ РӨЛІ

Н.Н. Мавлянова¹, Д.К. Нажмутдинова², Д.Б. Мирзаходжаева¹, М.М. Файзырахманова¹

²Ташкент медицина академиясы, Ташкент, Өзбекстан Республикасы

Түйін

Өзектілігі: Ұрықтың өсуінің шектелу синдромы (FGRS) - перинатальды ауру мен өлімнің, нәрестелердің кенеттен өлім қаупінің маңызды себептерінің бірі. Осыған байланысты, SORP бар жүкті әйелдердің қан сарысуындағы G класындағы жергілікті ДНҚ -ға антинуклеарлық антиденелердің рөлін зерттеу осы патологияның дамуының жаңа патогенетикалық аспектілерін ашуға ықпал етеді. Мақалада SORP бар жүкті әйелдердің қан сарысуында жергілікті ДНҚ-ға аутоантиденелер деңгейінің анықталуының зерттеу нәтижелері берілген.

Біздің зерттеудің мақсаты ұрықтың жоғалу синдромы бар жүкті әйелдерде аутоиммунды антиденелердің рөлін анықтау үшін қан сарысуындағы G класындағы жергілікті ДНҚ аутоантиденелерінің деңгейін бағалау болды.

Материалдар мен әдістер: 19 жастан 41 жасқа дейінгі 71 жүкті әйел тексерілді. SORP диагнозы клиникалық, зертханалық және функционалдық зерттеулер негізінде қойылды. Қан сарысуындағы жергілікті бір тізбекті және екі тізбекті ДНҚ-ға G класының аутоантиденелерінің деңгейі ELISA қатты фазалы зерттеу әдісімен анықталды.

Нәтижелері: Зерттеу нәтижелері көрсеткендей, СОП ауыр дәрежесі бар жүкті әйелдерде жергілікті қос тізбекті ДНҚ-ға аутоантиденелер концентрациясының 54,6 есе, ал бір тізбекті ДНҚ-ға антиденелер деңгейінің-9,5 артуы байқалды. SORP жоқ жүкті әйелдердің бақылау тобымен салыстырғанда.

Қорытынды: Алынған нәтижелер ұрықтың өсуінің шектелу синдромы бар жүкті әйелдерде байланысты аутоиммундық процестің дамуын көрсетеді. Сонымен қатар, GAT AAT шоғырлануының екі тізбекті (dsDNA) және бір тізбекті (ssDNA) ДНҚ дейін жоғарылауы аутоантиденелердің активтенуін көрсетеді. Біздің ойымызша, алынған мәліметтер ұрықтың өсуінің шектелу синдромының клиникалық ағымында диагностикалық және болжамдық мәнге ие. AAT сыныбының G титрін анықтау адекватты емді әрі қарай таңдауға көмектеседі.

Негізгі сөздер: жүктілік, ұрықтың жоғалу синдромы, жергілікті ДНҚ-ға аутоантиденелер

THE ROLE OF AUTOIMMUNE ANTIBODIES IN PREGNANT WOMEN WITH FETAL LOSS SYNDROME IN UZBEKISTAN

N.N. Mavlyanova¹, D.K. Najmutdinova², D.B. Mirzakhodjaeva¹, M.M. Fayzirahmanova¹

²Tashkent Medical Academy, Tashkent, the Republic of Uzbekistan

Abstract

Relevance: Fetal growth restriction syndrome (FGRS) is one of the most important causes of perinatal morbidity and mortality, the risk of sudden infant mortality. In this regard, the study of the role of antinuclear antibodies to native DNA of class G in the blood serum of pregnant women with SAD will contribute to the disclosure of new pathogenetic aspects of the development of this pathology. The article presents the results of a study of the detectability of the levels of autoantibodies to native DNA in the blood serum of pregnant women with SORP.

The purpose of the research was to assess the levels of autoantibodies to the native class G DNA in blood serum to identify the role of autoimmune antibodies in pregnant women with fetal loss syndrome.

Methods: 71 pregnant women aged 19 to 41 years were examined. The diagnosis of SORP was established based on clinical, laboratory, and functional studies. The level of autoantibodies of class G to native single-stranded and double-stranded DNA in blood serum was determined by the method of solid-phase ELISA study.

Results: The results of the study showed that in pregnant women with a severe degree of SORP, there was an increase in the concentration of autoantibodies to native double-stranded DNA by 54.6 times, and the level of antibodies to single-stranded DNA – by 9.5 times compared with the control group of pregnant women without SORP.

Conclusions: The results obtained indicate the development of an associated autoimmune process in pregnant women with fetal growth restriction syndrome. At the same time, an increase in the concentration of AAT class G to double-stranded (dsDNA) and single-stranded (ssDNA) DNA indicates the activation of autoantibodies. In our opinion, the data obtained have diagnostic and prognostic value in the clinical course of fetal growth restriction syndrome. Determination of the AAT class G titer will facilitate further selection of adequate treatment.

Keywords: pregnancy, fetal loss syndrome, autoantibodies to native DNA.

Данные авторов:

Нажмутдинова Дилбар Камариддиновна - доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2 Ташкентской медицинской академии email; nigora-m@yandex.ru, тел. +998909439099

Мирзаходжаева Дилфуза Бахтияровна - научный сотрудник в ГУ, Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерство и гинекологии, email: nigora-m@yandex.ru, тел. +998909005997

Файзырахманова Мария Михайловна - к.м.н., ведущий научный сотрудник в ГУ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерство и гинекологии, email: nigora-m@yandex.ru, тел.:+998931716904

Адрес для корреспонденции: Мавлянова Нигора Наримановна- к.м.н., старший научный сотрудник, Руководитель инновационного гранта в ГУ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерство и гинекологии

Вклад авторов:

вклад в концепцию – Н.Н. Мавлянова, Д.К. Нажмутдинова, Д.Б. Мирзаходжаева, М.М. Файзырахманова;

научный дизайн – Н.Н. Мавлянова, Д.К. Нажмутдинова, Д.Б. Мирзаходжаева, М.М. Файзырахманова;

исполнение и интерпретация научного исследования – Н.Н. Мавлянова, Д.К. Нажмутдинова, Д.Б. Мирзаходжаева, М.М. Файзырахманова;

создание научной статьи – Н.Н. Мавлянова, Д.К. Нажмутдинова, Д.Б. Мирзаходжаева, М.М. Файзырахманова

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК: 611.013.12

DOI: 10.37800/RM.4.2021.43-47

ТЕХНОЛОГИЯ ROSI: МИКРОИНЪЕКЦИЯ ГАПЛОИДНЫХ КРУГЛЫХ СПЕРМАТИД

А.Н. Магауия¹, Х.Б. Жумадил¹, Г.Р. Бекбосынова¹, А.Б. Бегайдарова¹¹ТОО “Экомед-Шымкент”, Шымкент, Республика Казахстан

Аннотация

Актуальность: У большинства мужчин с азооспермией при Micro-TESE отсутствуют зрелые сперматозоиды, но обнаруживаются гаплоидные круглые сперматиды, которые можно ввести в ооциты, что приводит к оплодотворению.

Цель исследования - анализ научных работ по методу инъекции ооцитов круглыми сперматидами (Round spermatid injection, ROSI) и развития технологии ROSI.

Методы: Научные статьи отбирались путем поиска по ключевым словам в медицинских базах данных PUBMED, MEDLINE и EMBASE. Поиск осуществлялся по терминам “round spermatid injection” и “ROSI”.

Результаты: В статье рассмотрены несколько как успешных, так и нерезультативных исследований с применением технологии ROSI.

Заключение: Наш обзор позволяет сделать заключение, что технология ROSI является последним шансом для мужчин с необструктивной азооспермией, которые хотят использовать свой генетический материал, чтобы произвести потомство.

Ключевые слова: необструктивная азооспермия, мужское бесплодие, инъекция круглых сперматид, круглые сперматиды, ROSI

Введение: Азооспермия – тотальное отсутствие сперматозоидов в эякуляте. Она встречается у 10-15% мужчин, страдающих бесплодием [1] и делится на два вида – обструктивная (ОА) и необструктивная азооспермия (НОА). Пациентам с ОА проводят процедуру аспирации сперматозоидов из яичек (testicular sperm aspiration, TESA), чрескожной аспирации сперматозоидов из придатка яичка (percutaneous epididymal sperm aspiration, PESA) или микрохирургической аспирации сперматозоидов из придатка яичка (microsurgical epididymal sperm aspiration, MESA), при которых получают сперматозоиды из яичка или придатка яичка. По частоте наступления беременности, внутриплазматическая инъекция сперматозоида (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) из яичка или придатка яичка сравнима с инъекцией сперматозоидов из эякулята [2]. А при НОА лишь у 60% пациентов удаётся получить сперматозоиды методом микрохирургической экстракции сперматозоидов из тестикул (Micro-testicular sperm extraction, micro-TESE) [3]. Если это не удаётся, то такие мужчины считаются стерильными и им рекомендуют использование донорской спермы. Тем не менее, Tanaka и др. обнаружили, что биоптат некоторых пациентов с НОА, у которых не удалось получить сперматозоиды после Micro-TESE, содержит круглые сперматиды, которые могут дать им шанс на потомство благодаря разрабатываемой технологии инъекции круглых сперматид

(Round spermatid injection, ROSI) [4].

Цель исследования - анализ научных работ по методу инъекции ооцитов круглыми сперматидами (Round spermatid injection, ROSI) и развития технологии ROSI.

Материалы и Методы: Научные статьи для анализа отбирались путем поиска по ключевым словам в медицинских базах данных PUBMED, MEDLINE и EMBASE. Поиск осуществлялся по терминам “round spermatid injection” и “ROSI”.

Результаты:

Edwards и др. в 1994 году предложили использовать сперматиды для ICSI у людей, когда отсутствуют сперматозоиды на более поздних стадиях [5].

В 1995 году Vanderzwalmen и др. [2] сообщили о первом случае оплодотворения яйцеклетки круглой сперматидой в поздней стадии у человека. Оплодотворенный ооцит впоследствии достиг стадии развития 4В.

В 1996 году Tesarik и др. [2] сообщили о рождении первых детей после применения ROSI. В исследовании приняли участие 6 бесплодных пар. В ходе исследования учёные провели микроинъекцию круглыми сперматидами 39 яйцеклеток, оплодотворение произошло у 14 из них. Один эмбрион достиг стадии 5 клеток. В общей сложности было перенесено 12 эмбрионов, которые привели к беременности у 2 пар. От первой беременности в сроке 39 недель родился мальчик весом 3500 г, а от второй – мальчик весом 3700 г в сроке 38 недель. Отличительной чертой их работы стало использование круглых сперматид из нативного эякулята. Сперматиды от других клеток дифференцировали по их форме, размеру, а также по форме и размеру ядра. Живые круглые сперматиды имели гладкие контуры, круглое ядро и равномерное распределение цитоплазмы вокруг ядра. У них отсутствовал хвост. У некоторых сперматид можно было различить образующуюся акросомную гранулу в виде яркого пятна рядом с клеточным ядром. Но у других видов круглых клеток рядом с ядром может образоваться вакуоль, которую можно спутать с акросомной гранулой круглых сперматид. Из этого следует, что наличие акросомной гранулы является важным, но не единственным критерием дифференциации круглых сперматид от других типов круглых клеток [2].

Vanderzwalmen и др. [3] в 1997 году провели еще одно исследование, в котором приняли участие 40 пациентов с ОА и НОА. Была проведена инъекция 296 ооцитов, у 57 из них произошло оплодотворение. В результате этих переносов было получено 5 беременностей. Три из них окончились рождением здоровых младенцев, одна – выкидышем, а исход последней беременности неизвестен. Авторы сообщают, что инкубация ооцитов с кальций ионофором на 15 минут при температуре 37°C сразу после инъекции повышает шанс оплодотворения (36% при инкубации с кальций ионофором и 16% – без инкубации).

Дифференциацию круглых сперматид от других клеток проводили по таким признакам, как круглая форма с гладкими контурами и размер (диаметр – 7,8 мкм). По диаметру они были похожи на эритроциты (диаметр – 7,2 мкм) и некоторые маленькие лимфоциты. В круглых сперматиде аппарат Гольджи было очень сложно идентифицировать с контрастной системой Хоффмана. Единственным их отличительным признаком является центральное округлое утолщение ядра. А плотное вещество в форме полумесяца рядом с цитоплазматической мембраной является признаком сперматиды с акросомой (Фаза КЭП). Наличие формирующейся акросомы является хорошим критерием и в некоторых клетках её можно увидеть в виде выпячивания на одном конце клетки.

Antinori с коллегами опубликовали две работы по ROSI в 1997 году. В первой работе рассматриваются 2 мужчин с азооспермией. После процесса заморозки-разморозки 70% круглых сперматид оказались живыми и пригодными для микроинъекции. Была проведена инъекция 15 ооцитов, оплодотворение произошло у 7 из них. 6 эмбрионов достигли стадии 4- и 6-клеток. Исследование окончилось одной беременностью. Вторая работа была более масштабной: в ней приняли участие 19 мужчин с необструктивной азооспермией. Из 135 ооцитов, инъекцированных круглыми сперматидами, оплодотворились 75. Перенос 56 эмбрионов привел к 2 беременностям [2].

В исследовании Barak и коллег 1998 метод ROSI был применен у 6 пар, у которых бесплодие было связано с мужским фактором. Общая численность проведенных циклов ЭКО – 8, в которых была проведена инъекция круглыми сперматидами 37 ооцитов. Оплодотворились 23 ооцита, из которых в конечном итоге была получена одна беременность. Особенностью этой работы является то, что все перенесенные 4 эмбриона (2-4 клеточные), полученные после микроинъекции, были с одним пронуклеусом (1PN). Через 40 недель родился здоровый мальчик (3090г.) [3]. Введенные в ооциты круглые сперматиды были на стадии Sa согласно классификации de Kretser and Kerr [6].

Gianaroli и соавторы [3] провели ROSI у пары, где у мужчины был обнаружен маленький объем яичек (>15 мл) и повышенный уровень ФСГ (>12 мМЕ/мл). В процессе исследования была проведена заморозка-разморозка тестикулярной ткани, полученной после гистологической биопсии. Через 4 месяца при разморозке биоптата были обнаружены только живые круглые сперматиды, которые использовались для микроинъекции 5 ооцитов. Оплодотворение произошло у 2 ооцитов, которые в дальнейшем достигли стадии 3- и 4-клеток и были перенесены. В сроке 40 недель родилась здоровая девочка (3350г) с нормальными кариотипом и фенотипом. Через год после рождения у ребенка психическое и физическое развитие соответствовало норме. Дифференциацию круглых сперматид проводили по внешним признакам, указанным предыдущими авторами. Данная работа показывает, что для ROSI при ЭКО возможно использование криоконсервированного тестикулярного биоптата.

В конце 90-х – начале 2000-х годов целый ряд ученых безуспешно пытались реплицировать успех предшественников. К сожалению, ни в одном из исследований не были

получены удовлетворительные результаты (отсутствие беременностей) [2].

Настоящим прорывом в этой области стали работы Tanaka и коллег [4]. В 2015 году они сообщили о рождении 14 детей от 12 женщин после ROSI. У пациентов с НОА после Micro-TESE не были обнаружены сперматозоиды или удлиненные сперматиды, но были найдены округлые клетки, напоминающие круглые сперматиды. Семенные каналцы в биоптатах были ферментативно обработаны и криоконсервированы для дальнейшего использования в ROSI. Круглые сперматиды были в первую очередь идентифицированы микроскопическим исследованием по размеру и морфологии. Круглые сперматиды по размеру были меньше других клеток сперматогенеза (диаметр – 6-8 мкм). Выступающие активные псевдоподии были обнаружены на других клетках сперматогенеза, но не на круглых сперматиде. Акросомальная везикула – безусловное доказательство того, что клетка является круглой сперматидой – была обнаружена лишь у 10% круглых клеток. Ещё одной важной отличительной чертой круглых сперматид является то, что их ядро можно с лёгкостью отделить от самой клетки путём непрерывного пипетирования. Например, несмотря на внешнее сходство с круглыми сперматидами, ядро других клеток сперматогенеза труднее отделить от клетки. Лимфоциты, имеющие такой же размер, как круглые сперматиды, имеют более “крепкую” клеточную мембрану, целостность которой нельзя нарушить пипетированием. Впоследствии был определен кариотип этих клеток с помощью FISH, которая подтвердила высокую точность микроскопического определения сперматид. Известно, что сам процесс микроинъекции может вызвать активацию ооцитов, но не всех случаях. Авторы выяснили, что при комбинировании ROSI со стимуляцией ооцитов электрическим током достигается наивысшая концентрация ионов кальция в ооплазме в сравнении с другими методами. Они также подчеркнули, что электрическая стимуляция благоприятно влияет на развитие эмбриона, поэтому в ходе исследования все ооциты подвергались стимуляции электрическим током за 10 минут до ROSI.

В 2018 году Танака и коллеги опубликовали свою вторую работу о ROSI, в которой сообщается о рождении 90 детей от 83 семейных пар (14 детей из предыдущего исследования тоже входят в это число) [7]. Второе исследование сосредоточено больше на физическом и психическом развитии детей, рожденных после ROSI. Ученые проводили регулярное наблюдение за детьми до двухлетнего возраста. Трое младенцев имели врожденные дефекты: дефект межжелудочковой перегородки, заячья губа и пупочная грыжа. Первый дефект закрылся спонтанно без хирургического вмешательства, а заячья губа и пупочная грыжа были устранены посредством операции. Не считая этого, физическое и психическое развитие детей, рожденных после ROSI, никак не отличалось от таковых здоровых детей в первые 2 года жизни.

В 2021 году Hanson и коллеги провели метаанализ ROSI, в котором приняли участие 22 исследования, 1099 семейных пар и 4218 перенесенных эмбрионов. Согласно этому метаанализу, частота оплодотворения при ROSI составляет 38,7%, частота беременности – 3,7%. До родов

дошли лишь 4,3% перенесенных эмбрионов [8].

Обсуждение: Одной из главных причин низких показателей ROSI является отсутствие точных методов идентификации круглых сперматид и их дифференциации от других круглых клеток. Сейчас основными методами является дифференциация по размеру и морфологии. Разработка более точных техник идентификации круглых сперматид позволило бы значительно улучшить эффективность ROSI. Одним из решений этой проблемы могло бы быть применение принципа магнитной клеточной сортировки с помощью антител с ферромагнитными частицами, специфичными к рецепторам на поверхности круглых сперматид.

Еще одним проблемным шагом является активация ооцита. Как видно из упомянутых исследований с низкими результатами, нельзя полагаться только на ROSI для активации. Необходимо применять дополнительные методы.

Одним из таких методов является стимуляция электрическим током, которая позволила Tanaka и его коллегам совершить прорыв в области ROSI. Еще одним многообещающим методом для активации ооцита является применение фосфолипазы C зета (PLC ζ), которую уже применяют при других видах ВРТ [9-11].

Заключение: Инъекция круглых сперматид (ROSI) показала себя, как вселяющий надежду метод, который может быть применен в качестве ВРТ у мужчин с НОА в целях достижения беременности с использованием их собственного генетического материала. Но в настоящее время данная процедура имеет более низкую эффективность, чем при применении зрелых сперматозоидов, и нуждается в дальнейшем усовершенствовании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cocuzza M., Alvarenga C., Pagani R. The epidemiology and etiology of azoospermia // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2013. – Vol. 68 Suppl 1(Suppl 1). – P. 15-26. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(sup01\)03](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(sup01)03);
2. Gross K.X., Hanson B.M., Hotaling J.M. Round Spermatozoa Injection // *Urol. Clin. North Am.* – 2020. – Vol. 47(2). – P. 175-183. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2019.12.004>;
3. Tekayev M., Vuruskan A.K. Clinical values and advances in round spermatozoa injection (ROSI) // *Reprod. Biol.* – 2021. – Vol. 21(3). – No. 100530. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2021.100530>;
4. Tanaka A., Nagayoshi M., Takemoto Y., Tanaka I., Kusunoki H., Watanabe S., Kuroda K., Takeda S., Ito M., Yanagimachi R. Fourteen babies born after round spermatozoa injection into human oocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2015. – Vol. 112(47). – P. 14629-14634. <https://doi.org/10.1073/pnas.1517466112>;
5. Edwards R.G., Tarin J.J., Dean N., Hirsch A., Tan S.L. Are spermatozoa injections into human oocytes now mandatory? // *Hum. Reprod.* – 1994. – Vol. 9(12). – P. 2217-2219. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138426>;
6. Kerr J.B., Loveland K.A.L., O'Bryan M.K., de Kretser D.M. Cytology of the testis and intrinsic control mechanisms // In: J.D. Neill, J.R.G. Challis, D.M. de Kretser, D.W. Pfaff, J.S. Richards, T.M. Plant, P.M. Wassarman (Eds.). *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. – 3 ed. – Elsevier, 2006. – P. 827 - 947;
7. Tanaka A., Suzuki K., Nagayoshi M., Tanaka A., Takemoto Y., Watanabe S., Takeda S., Irahara M., Kuji N., Yamagata Z., Yanagimachi R. Ninety babies born after round spermatozoa injection into oocytes: survey of their development from fertilization to 2 years of age // *Fertil Steril.* – 2018. – Vol. 110(3). – P. 443-451. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.033>;
8. Hanson B.M., Kohn T.P., Pastuszak A.W., Scott R.T. Jr., Cheng P.J., Hotaling J.M. Round spermatozoa injection into human oocytes: a systematic review and meta-analysis // *Asian J. Androl.* – 2021. – Vol. 23(4). – P. 363-369. https://doi.org/10.4103/aja.aja_85_20;
9. Amdani S.N., Jones C., Coward K. Phospholipase C zeta (PLC ζ): oocyte activation and clinical links to male factor infertility // *Adv. Biol. Regul.* – 2013. – Vol. 53(3). – P. 292-308. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2013.07.005>;
10. Kashir J., Heindryckx B., Jones C., De Sutter P., Parrington J., Coward K. Oocyte activation, phospholipase C zeta and human infertility // *Hum. Reprod. Update.* – 2010. – Vol. 16(6). – P. 690-703. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq018>;
11. Ramadan W.M., Kashir J., Jones C., Coward K. Oocyte activation and phospholipase C zeta (PLC ζ): diagnostic and therapeutic implications for assisted reproductive technology // *Cell Commun. Signal.* – 2012. – Vol. 10(1). – No. 12. <https://doi.org/10.1186/1478-811X-10-12>.

ROSI ТЕХНОЛОГИЯСЫ: ГАПЛОИДТЫ ДӨҢГЕЛЕК СПЕРМАТИДТЕР МИКРОИНЪЕКЦИЯСЫ

Ә.Н. Мағауия¹, Х.Б. Жұмаділ¹, Г.Р. Бекбосынова¹, А.Б. Бегайдарова¹

¹ЖШС “Экомед-Шымкент”, Шымкент, Республика Казахстан

Түйін

Мақаланың өзектілігі: Азооспермиясы бар көптеген пациенттерге Micro-TESE процедурасынан кейін жетілген сперматозоидтер табылмай, гаплоидты дөңгелек сперматозоидтер табылады. Бұл сперматозоидтерды ооциттерге инъекция жасау ұрықтандыруға алып келеді.

Мақсаты: дөңгелек сперматозоидтерді ооцитке инъекция жасау (Round spermatid injection, ROSI) технологиясы туралы ғылыми мақалалар анализі.

Материалдар мен әдістер: Ғылыми мақалалар PUBMED, MEDLINE және EMBASE сияқты медициналық дерекқорларынан алынды. Мақалаларды іздеу мақсатында “round spermatid injection” және “ROSI” секілді түйін сөздер қолданылды.

Нәтижелер: Бұл мақалада біз ROSI технологиясын сәтті және сәтсіз қолданылуын сипаттайтын зерттеулерді талқыладық.

Қорытынды: Біздің шолу ROSI технологиясын ұрпақ жалғастыру үшін өз генетикалық материалын қолданғысы келетін обструктивті емес азооспермиясы бар адамдар үшін соңғы үміт болып табылатынын көрсетті.

Түйін сөздер: обструктивті емес азооспермия, еркек бедеулігі, дөңгелек сперматидтер инъекциясы, дөңгелек сперматидтер, ROSI

ROSI TECHNOLOGY: INJECTION OF HAPLOID ROUND SPERMATIDS

A.N. Magaiya¹, Kh.B. Zhumadil¹, G.R. Bekbosynova¹, A.B. Begaidarova¹

¹Ecomed-Shymkent LLC, Shymkent, the Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance: According to micro-testicular sperm extraction (Micro-TESE) results, many azoospermic men have no mature spermatozoa but possess haploid round spermatids that can be injected into oocytes and lead to fertilization.

The purpose was a systematic review of articles on round spermatid injection technique (ROSI).

Methods: Articles on ROSI were searched in medical databases like PUBMED, MEDLINE, and EMBASE by the keywords “round spermatid injection” and “ROSI.”

Results: The article offers a review of several successful and unsuccessful cases of using the ROSI technique.

Conclusion: According to our review, the ROSI technique can serve as a last resort for men with nonobstructive azoospermia eager to use their genetic material to procreate.

Keywords: nonobstructive azoospermia, male infertility, round spermatid injection, round spermatids, ROSI

Данные авторов

Магауия Э.Н., сотрудник андрологической лаборатории ТОО “Экомед-Шымкент”,
orda.ezhenid@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4584-7737>;

Жұмаділ Х.Б. (автор для корреспонденции), сотрудник андрологической лаборатории
ilktarm@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2900-2830>;

Бекбосынова Г.Р., эмбриолог ТОО “Экомед-Шымкент”, b_g_r@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2621-6278>;

Бегайдарова А.Б., эмбриолог ТОО “Экомед-Шымкент”, aidana2514352@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0083-9274>

Адрес для корреспонденции: Жұмаділ Х.Б., ТОО “Экомед-Шымкент”, Проспект Назарбаева 16,
г. Шымкент, Казахстан.

Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Магауия А.Н., Жұмаділ Х.Б., Бекбосынова Г.Р., Бегайдарова А.Б.**,

научный дизайн – **Бекбосынова Г.Р., Бегайдарова А.Б.**,

исполнение заявленного научного исследования – **Магауия А.Н., Жұмаділ Х.Б.**,

интерпретация заявленного научного исследования – **Бекбосынова Г.Р., Бегайдарова А.Б.**,

создание научной статьи – **Магауия А.Н., Жұмаділ Х.Б.**

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК: 618.177-089.888.11

DOI: 10.37800/RM.4.2021.48-52

ОЦЕНКА КОРРЕЛЯЦИИ ВРЕМЕНИ ЭКСПОЗИЦИИ ТРИГГЕРА ФИНАЛЬНОГО СОЗРЕВАНИЯ ООЦИТОВ И ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ (ЛОТТА)

О. В. Шурыгина^{1,2}, С.Н. Юхимец³, М.Т. Тугушев¹, Н. А. Шипулин⁴

¹Кафедра репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ, Самара, Российская Федерация;

²ЗАО «Медицинская компания ИДК», ГК «Мать и дитя», Самара, Российская Федерация;

³Кафедра морфологии и патологии, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Российская Федерация;

⁴Кафедра акушерства и гинекологии, Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Уфа, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность: Современная практика вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) базируется на персонифицированном подходе в рамках утвержденных клинических рекомендаций, что позволяет оптимизировать эффективность и безопасность процедур. В качестве ключевой инъекции цикла стимуляции используют триггер финального созревания ооцитов, время воздействия которого до сих пор остается спорным клиническим вопросом.

Цель исследования - оценка корреляции времени экспозиции триггера финального созревания ооцитов и эмбриологических показателей (ЛОТТА).

Материалы и методы: Ретроспективное когортное одноцентровое исследование с участием 959 пациентов в возрасте от 18 до 40 лет (ЭКО/ИКСИ), у которых в качестве триггера финального созревания ооцитов применяли препарат р-ХГЧ.

Результаты: В среднем по выборке доля зрелых ооцитов МП составила 79%, частота дорастания до бластоцисты – 53%, что соответствует требованиям Венского консенсуса (2017). Ни в одном временном интервале анализируемые эмбриологические показатели не были ниже пороговых уровней, указанных в Венском консенсусе (2017). В целом по выборке была выявлена тенденция к получению большего количества зрелых ооцитов во временных интервалах 36 часов и более в сравнении с экспозицией 35 часов. По показателю частоты дорастания до бластоцисты в целом по выборке была выявлена клинически значимая разница с максимальными показателями в группе 36 часов.

Заключение: В нашем исследовании интервал экспозиции р-ХГЧ в 36 часов продемонстрировал наиболее высокие эмбриологические показатели доли зрелых ооцитов и частоты дорастания до бластоцисты. Мы считаем целесообразным продолжить данную работу путем увеличения объема выборки с фокусом на группы с 35 и 37 часами экспозиции для подтверждения выявленных тенденций.

Ключевые слова: ооцит, триггер, овариальный ответ

Введение: Современная практика вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) базируется на персонифицированном подходе в рамках утвержденных клинических рекомендаций, что позволяет оптимизировать эффективность и безопасность процедур. Использование триггера финального созревания ооцитов широко описано в литературе. В рутинной клинической практике триггер назначают обычно за 35-37 часов до пункции яичников. Однако время воздействия триггера до сих пор остается спорным клиническим вопросом, поскольку в российской и международной практике недостаточно данных о специфике экспозиции препаратов хорионического гонадотропина (ХГЧ), в частности триггера рекомбинантного ХГЧ (р-ХГЧ) хориогонадотропина альфа (Овитрель®, Мерк Сероно, Италия).

Цель исследования - оценка корреляции времени экспозиции триггера финального созревания ооцитов и эмбриологических показателей (ЛОТТА).

Материалы и методы: В ретроспективное когортное одноцентровое исследование были включены 959 пациентов (ЭКО/ИКСИ), у которых в период с 01.01.2016 до 31.03.2020 годы в качестве триггера финального созревания ооцитов применяли препарат р-ХГЧ (Овитрель 6500 МЕ 250 мкг/0,5 мл, МЕРК Сероно, Италия). В исследование вошли пациенты в возрасте от 18 до 40 лет. Тип протокола стимуляции – антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), агонисты ГнРГ; для овариальной стимуляции применяли препараты рекомбинантного фолликуло-стимулирующего гормона (рФСГ), человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ), рекомбинантного лютеонизирующего гормона (рЛГ) и их сочетания.

Результативность была оценена по временным интервалам экспозиции препарата р-ХГЧ: 35 часов (n=176), 36 часов (n= 715) и 37 часов (n=68); а также в группах <36 часов (n=176) и ≥ 36 часов (n=783). Был проведен подгрупповой анализ с учетом разного профиля и возраста пациенток: в группах 18-34 года / 35-40 лет; в группах прогнозируемого бедного/нормального/гипер овариального ответа.

Первичными конечными точками исследования были доля зрелых ооцитов на стадии МП и доля пациентов, у которых МП>80%. Вторичные конечные точки: доля полученных ооцитов, частота оплодотворения, частота дро-

бления, частота дорастания до бластоцисты (бластоцисты хорошего качества на 5-й день). Культивирование эмбрионов проводилось в условиях пониженной концентрации кислорода в инкубаторах COOK с применением последовательных сред (G-1TMPLUS, G-2TM PLUS, Vitrolife, Sweden). Показатели качества рассчитывали с учетом рекомендаций Венского консенсуса: отчета совещания экспертов по разработке показателей эффективности лаборатории ART (2017) [1].

Статистический анализ проводился с использованием программы RStudio (R v.3.6.3, RStudio v.1.1.463). Описательная статистика для непрерывных данных рассчитывалась как среднее значение, 95 % доверительные интервалы; для непараметрических данных - медиана, квартили и межквартильный диапазон. Хотя данные не соответствовали нормальному распределению, большинство групп были больше 30 наблюдений, что, согласно центральной предельной теореме, позволяет нам использовать среднее значение и 95 % доверительные интервалы для описания переменных. При оценке различий в непараметрических группах данных использовались критерии Манна-Уитни для двух групп сравнения и критерии Краскела-Уоллиса для трех или более групп сравнения. Для оценки различий в процентах использовался критерий χ^2 . Данные были разделены на группы по времени воздействия триггера, возрасту и прогнозируемому ответу яичников, чтобы выявить различия между группами. Расчет размера выборки был основан на пилотном исследовании и рассчитан с использованием формулы для теста пропорции; уровень $p < 0,05$ считался статистически достоверным и указан для групп сравнения, в которых он был достигнут.

Результаты:

В результате исследования было определено, что в среднем по выборке доля зрелых ооцитов МП составила 79%, частота дорастания до бластоцисты – 53%, что соответствует требованиям Венского консенсуса (2017) [1]. При этом показатели МП у пациенток прогнозируемого бедного и нормального ответа были 80% и выше, показатель частоты дорастания до бластоцисты в прогнозируемом бедном ответе превышал 60%. Ни в одном временном интервале анализируемые эмбриологические показатели не были ниже пороговых уровней, указанных в Венском консенсусе (2017): средний показатель МП в группе 35 часов составил 76,4 (95% ДИ: 73,18-79,55); 36 часов – 79,7 (95% ДИ: 78,3-81,1); 37 часов – 79,4 (95% ДИ: 74,4-84,3). Доля пациентов с МП >80 % в выборке была сопоставима во временных интервалах: 35 часов – 54,6 (95% ДИ: 47,2-61,9) и 36 часов и более – 57,5 (95% ДИ: 54,0-60,9), с небольшой тенденцией к увеличению показателя в группе

36 и более часов.

В целом по выборке была выявлена тенденция к получению большего количества зрелых ооцитов МП (доля зрелых ооцитов) во временных интервалах 36 часов и более – 79,7% (95% ДИ: 78,3-81,0) в сравнении с экспозицией 35 часов – 76,4 (95% ДИ: 73,2-79,5). В группе с прогнозируемым гиперовариальным ответом у пациенток в возрасте до 35 лет доля МП в интервале экспозиции 35 часов vs 36 часов и более составила 56,8 (95% ДИ: 43,6-70,1) против 74,2 (95% ДИ: 69,4-78,9), соответственно, $p=0,0118$. Эти цифры коррелируют с показателями в группе прогнозируемого гиперовариального ответа в целом по выборке: доля МП в интервале экспозиции 35 часов vs 36 часов составляла 57,1 (95% ДИ: 44,7-69,6) против 75,5 (95% ДИ: 70,8-80,3), $p=0,0133$.

По показателю частоты дорастания до бластоцисты в целом по выборке была выявлена клинически значимая разница с максимальными показателями в группе 36 часов – 54,3% (95% ДИ: 52,1-56,5) по сравнению с 35 часами – 50,2% (95% ДИ: 45,9-54,4) и 37 часами – 45,2% (95% ДИ: 38,2-52,2). В группе 35 лет и старше эта разница составила: 35 часов – 43,3% (95% ДИ: 36,5-50,1) против 36 часов – 52,7% (95% ДИ: 48,8-56,7), $p=0,0388$.

Обсуждение: Вероятно, полученные показатели доли зрелых ооцитов объясняются более длительной фазой созревания ядерного аппарата и цитоплазмы ооцитов в силу большого количества растущих фолликулов у пациенток с прогнозируемым гиперовариальным ответом. Также возможным коррелирующим фактором является статистически достоверно более низкая цикловая доза ФСГ в этой группе – 1347,5 МЕ (95% ДИ: 1242,8-1452,1) по сравнению с группой прогнозируемого нормального ответа – 1913,8 МЕ (95% ДИ: 1863,7-1963,8), $p < 0,001$. Данные предположения требуют дополнительных исследований.

Заключение: Финальное созревание ооцитов – процесс, на который комплексно влияют целый ряд факторов, особенно триггер овуляции. Нами был предложен и апробирован алгоритм для анализа эффективности триггера финального созревания ооцитов на примере р-ХГЧ, который основывался на времени экспозиции триггера, возрасте пациентки и прогнозируемом овариальном ответе. В нашем исследовании интервал экспозиции р-ХГЧ в 36 часов продемонстрировал наиболее высокие эмбриологические показатели доли зрелых ооцитов и частоты дорастания до бластоцисты. Мы считаем целесообразным продолжить данную работу путем увеличения объема выборки с фокусом на группы с 35 и 37 часами экспозиции для подтверждения выявленных тенденций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in Reproductive Medicine. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators // *Reprod. Biomed. Online.* – 2017. – Vol. 35(5). – P. 494-510. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.015>.

ООЦИТТЕРДІҢ СОҢҒЫ ЖЕТІЛУ ТРИГГЕРІНІҢ ЭКСПОЗИЦИЯ УАҚЫТЫНЫҢ КОРРЕЛЯЦИЯСЫН ЖӘНЕ ЭМБРИОЛОГИЯЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРДІ БАҒАЛАУ (ЛОТТА)

О. В. Шурыгина^{1,2}, С.Н. Юхимец³, М.Т. Тугушев¹, Н. А. Шипулин⁴

¹ Репродуктивті медицина, клиникалық эмбриология және генетика кафедрасы, РФ ДСМ СамММУ ЖБ ФМББМ, Самара, Ресей Федерациясы;

² «Медицинская компания ИДК» ЖАК, «Мать и дитя» МК, Самара, Ресей Федерациясы;

³ Морфология және патология кафедрасы, «Реавиз» медицина университеті, Самара, Ресей Федерациясы;

⁴ Акушерлік және гинекология кафедрасы, РФ ДСМ Башқұрт мемлекеттік медицина университеті, Уфа, Ресей Федерациясы

Аңдатпа

Өзектілігі: Қосалқы репродуктивтік технологиялардың (КРТ) заманауи тәжірибесі бекітілген клиникалық ұсынымдар шеңберінде дербестендірілген тәсілге негізделеді, бұл рәсімдердің тиімділігі мен қауіпсіздігін оңтайландыруға мүмкіндік береді. Ынталандыру циклінің негізгі инъекциясы ретінде ооциттердің соңғы жетілу триггері қолданылады, оның әсер ету уақыты әлі күнге дейін даулы клиникалық мәселе болып қалуда.

Зерттеу мақсаты - ооциттердің соңғы жетілу триггерінің экспозиция уақытының корреляциясын және эмбриологиялық көрсеткіштерді бағалау (ЛОТТА).

Материалдар мен әдістер: Ооциттердің соңғы жетілу триггері ретінде р-ХГЧ препараты қолданылған, 18-40 жас аралығындағы 959 пациенттің қатысуымен ретроспективті топтық бір орталықты зерттеу (ЭКҰ/ИКСИ).

Нәтижелері: Орташа алғанда іріктеме бойынша жетілген МП ооциттерінің үлесі 79%, бластоцистке дейін өсу жиілігі – 53% құрады, бұл Вена консенсусының (2017) талаптарына сәйкес келеді. Бір де бір уақыт аралығында талданатын эмбриологиялық көрсеткіштер Вена консенсусында (2017) көрсетілген шекті деңгейлерден төмен болған жоқ. Жалпы алғанда, іріктеу бойынша 35 сағаттық экспозициямен салыстырғанда 36 сағат және одан да көп уақыт аралығында жетілген ооциттердің көбірек санын алу үрдісі анықталды. Жалпы іріктеу бойынша бластоцистке дейін өсу жиілігінің көрсеткіші бойынша 36 сағат тобындағы ең жоғары көрсеткіштермен клиникалық маңызды айырмашылық анықталды.

Қорытынды: Біздің зерттеуімізде 36 сағаттық р-ХГЧ экспозициясының аралығы жетілген ооциттер үлесінің неғұрлым жоғары эмбриологиялық көрсеткіштерін және бластоцистке дейін өсу жиілігін көрсетті. Анықталған үрдістерді растау үшін 35 және 37 сағат экспозициялы топтарға ден қойып, іріктеме көлемін ұлғайту жолымен осы жұмысты жалғастыруды орынды деп санаймыз.

Негізгі сөздер: ооцит, триггер, овариалды жауап

EVALUATION OF THE EXPOSURE TIME CORRELATION OF THE TRIGGER OF THE OOCYTES FINAL MATURATION AND EMBRYOLOGICAL PARAMETERS (LOTTA)

O. V. Shurygina^{1,2}, S.N. Uhimets³, M.T. Tugushev¹, N. A. Shipulin⁴

¹Department of Reproductive Medicine, Clinical Embryology and Genetics of the Federal State-Funded Educational Institution of Higher Professional Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russian Federation;

²»Medical company IDK» CJSC, SH «Mother and child,» Samara, Russian Federation;

³Department of Morphology and Pathology, Reaviz Medical University, Samara, Russian Federation;

⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation

Abstract

Relevance: The modern practice of assisted reproductive technologies (ART) is based on a personalized approach within the framework of approved clinical recommendations, making it possible to optimize the effectiveness and safety of procedures. The trigger of the final maturation of oocytes is used as a key entry of the stimulation cycle, the time of exposure to which is still a controversial clinical issue.

The purpose was to evaluate the exposure time correlation of the trigger of the oocytes' final maturation and embryological parameters (LOTTA).

Materials and methods: A retrospective cohort single-center study involved 959 patients aged 18 to 40 years (IVF/ICSI) who received the drug p-hCG as a trigger for the oocyte's final maturation.

Results: On average, the proportion of mature MII oocytes in the sample was 79%, the frequency of blastocyst growth was 53%, which meets the requirements of the Vienna Consensus (2017). At all times, the analyzed embryological parameters were below the threshold levels specified in the Vienna Consensus (2017). In general, the sample showed a tendency to obtain more mature oocytes in 36-hours time intervals or more compared to the exposure of 35 hours. In terms of the frequency of blastocyst growth, a clinically significant difference was revealed in the sample as a whole, with the maximum values in the 36-hours group.

Conclusion: In our study, the 36-hours exposure interval of p-hCG demonstrated the highest embryological indicators of mature oocytes' proportion and blastocyst growth frequency. We consider it appropriate to continue this work by increasing the sample size with focus groups with 35-hours and 37-hours exposure intervals to confirm the identified trends.

Keywords: oocyte, trigger, ovarian response

Данные авторов:

Шурыгина Оксана Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, тел. +89608101000, e-mail: oks-shurygina@yandex.ru, ORCID 0000-0002-3903-4350

Юхимец Сергей Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии и патологии Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия, тел. +79370751778, e-mail: y_s_n@reaviz.com, ORCID 0000-0002-2493-787
Тугушев Марат Талгатович – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, тел. +78006009006, e-mail: Kaf_repped@samsmu.ru, ORCID 0000-0002-3328-3217

Шипулин Никита Александрович (автор для корреспонденции) – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии Башкирского государственного медицинского университета, тел. +79178126455, e-mail: nicki091096@gmail.com, ORCID 0000-0003-3910-1506

Адрес для корреспонденции: Шипулин Н.А., кафедра акушерства и гинекологии Башкирского государственного медицинского университета ул. Ленина 3, Уфа 450008, Республика Башкортостан

Вклады авторов:

вклад в концепцию – Шурыгина О.В., Тугушев М.Т.

научный дизайн – Шурыгина О.В.

исполнение заявленного научного исследования – Шурыгина О.В., Шипулин Н.А., Юхимец С.Н., Тугушев М.Т.

интерпретация заявленного научного исследования – Шурыгина О.В., Шипулин Н.А., Юхимец С.Н., Тугушев М.Т.

создание научной статьи – Шурыгина О.В., Шипулин Н.А., Юхимец С.Н., Тугушев М.Т.

Финансирование: Клиническое исследование проведено при поддержке компании MERCK

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК: 618.177-089.888.11

DOI: 10.37800/RM.4.2021.53-55

ЭМБРИОНЫ НОСИТЕЛЕЙ РОБЕРТСОНОВСКОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ: ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ И МЕЖХРОМОСОМНЫЙ ЭФФЕКТ

К.А. Гусейнова¹¹ТОО «Институт репродуктивной медицины», Алматы, Республика Казахстан

Аннотация

Актуальность: У носителей робертсоновских транслокаций хромосом существует риск самопроизвольных выкидышей и рождения детей с хромосомными патологиями из-за несбалансированного набора хромосом в их гаметах. Сравнительная геномная гибридизация (а-CGH) позволяет проводить комплексный скрининг на все хромосомы, что очень важно, учитывая частоту выявления у эмбрионов патологий, не связанных со структурными хромосомными перестройками родителей (так называемый межхромосомный эффект).

Цель исследования - определение закономерностей наследования и межхромосомного эффекта у эмбрионов носителей робертсоновской транслокации.

Материалы и методы: Было обследовано 20 супружеских пар. В 20 циклах было пробиопсировано 82 бластоцисты, исследовано 54 бластоцисты. Скрининг на хромосомы проводили методом а-CGH с помощью системы сканирования микроматриц Agilent G5761A (Agilent).

Результаты: По результатам анализа а-CGH, 59% бластоцист дали аномальный результат, из них только 31% несли несбалансированную перестройку, связанную с родительской транслокацией. В результате проведенного преимплантационного тестирования из 20 исследованных супружеских пар две пациентки были сняты с программы по причине отсутствия зуплоидных эмбрионов. У 11 пациенток была зафиксирована клиническая беременность (79%), всего родилось 13 детей. Частота имплантации и живорождения в этих циклах составила 81%.

Заключение: С целью сохранения здоровья женщины и сокращения времени до наступления беременности здоровым ребенком, супружеским парам с транслокациями предлагается проведение программы ВРТ с ПГТ-А методом а-CGH.

Ключевые слова: робертсоновская транслокация, межхромосомный эффект, сравнительная геномная гибридизация (а-CGH).

Введение: Хромосомные перестройки — тип мутаций, которые изменяют структуру хромосом. Один из ее видов – транслокация (перенос участка одной хромосомы на другую) – выявляется чаще всего и может наследоваться или возникать *de novo*. Робертсоновские транслокации, или центрические слияния – слияние акроцентрических хромосом с полной или частичной утратой материала коротких плеч. Носители транслокаций фенотипически нормальны, однако у них существует риск самопроизвольных выкидышей и рождения детей с хромосомными патологиями из-за несбалансированного набора хромосом в их гаметах.

Благодаря недавним достижениям в полногеномной амплификации для ПГД стали доступны новые эффек-

тивные молекулярные методы, такие как сравнительная геномная гибридизация (а-CGH), с помощью которых можно проводить комплексный скрининг на все хромосомы, что очень важно, учитывая частоту выявления у эмбрионов патологий, не связанных со структурными хромосомными перестройками родителей (так называемый межхромосомный эффект).

Цель исследования - определение закономерностей наследования и межхромосомного эффекта у эмбрионов носителей робертсоновской транслокации.

Материалы и методы: Было обследовано 20 супружеских пар. В 20 циклах было пробиопсировано 82 бластоцисты, исследовано 54 бластоцисты. Скрининг на хромосомы проводили методом а-CGH с помощью системы сканирования микроматриц Agilent G5761A (Agilent).

Результаты: По результатам анализа а-CGH, 32 из 54 бластоцист (59%) дали аномальный результат, из них только 10 бластоцист (31%) несли несбалансированную перестройку, связанную с родительской транслокацией. Интересно, что у 53% аномальных эмбрионов (17 из 32) были диагностированы хромосомные аномалии, не связанные с родительской транслокацией, что доказывает присутствие межхромосомного эффекта при расхождении хромосом в мейозе у носителей робертсоновских транслокаций. Также мы обнаружили комбинацию несбалансированных родительских перестроек и хромосомных аномалий, не связанных с родительской перестройкой, у 5 из 32 аномальных эмбрионов (16%).

В результате проведенного преимплантационного тестирования из 20 исследованных супружеских пар две пациентки были сняты с программы по причине отсутствия зуплоидных эмбрионов. У 12 из 14 пациенток после переноса эмбриона в полость матки наступила биохимическая беременность (86%), у 11 зафиксирована клиническая беременность (79%), в одном случае беременность замерла. Все 11 женщин благополучно родоразрешились, в результате родилось 13 детей после переноса 16 эмбрионов. Частота имплантации и живорождения в этих циклах составила таким образом 81%. У четырех пар исследованные эмбрионы все еще содержатся в криохранилище, переноса пока не было.

Заключение: Пациенты, выбранные в нашем исследовании представляют собой сложную группу, с отягощенным анамнезом: выкидыши, неразвивающиеся беременности и, как следствие, проблемы с эндометрием, вынашиванием и т.д. С целью сохранения здоровья женщины и сокращения времени до наступления беременности здоровым ребенком, супружеским парам с транслокациями предлагается проведение программы ВРТ с ПГТ-А методом а-CGH.

РОБЕРТСОНДЫ ТРАНСЛОКАЦИЯ ЖҰҚТЫРУШЫЛАРДЫҢ ЭМБРИОНДАРЫ: ТҰҚЫМҚУАЛАУ ЗАҢДЫЛЫҒЫ ЖӘНЕ ХРОМОСОМА АРАЛЫҚ ӘСЕР

К.А. Гусейнова¹

¹«Институт репродуктивной медицины» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы

Түйіндеме

Өзектілік: Хромосоманың робертсонды транслокация жұқтырушыларының өздігінен түсік тастау және жыныс жасушасында хромосома жиынтығы теңестірілмегендіктен хромосомалық патологиясы бар балалардың туылу қаупі бар. Салыстырмалы түрде геномдық будандастыру арқылы (а-CGH) барлық хромосомаға кешенді скрининг жасауға болады, бұл – эмбрионда ата-аналардың құрылымдық хромосомалық қайта құрылуына қатысы жоқ (хромосома аралық әсер деп аталады) патологияны анықтау жиілігін ескергенде аса маңызды.

Зерттеу мақсаты - робертсонды транслокация жұқтырушылардың эмбриондарында тұқымқуалаудың заңдылығын және хромосома аралық әсерді анықтау.

Материалдар мен әдістер: 20 ерлі-зайыпты жұп тексеруден өтті. 20 циклде 82 бластоцистке биопсия жасалды, 50 бластоцист зерттелді. Хромосома скринингі Agilent G5761A микробөлшектерді сканерлеу жүйесін (Agilent) пайдаланып а-CGH арқылы орындалды.

Нәтижелер: а-CGH талдау нәтижесі бойынша, бластоцисттің 59% ауытқымалы нәтиже көрсетті, олардың тек 31%-да ата-ана транслокациясымен байланысты теңестірілмеген қайта құрылымы бар. 20 ерлі-зайыптыға жүргізілген алдын ала имплантациялық тестілеу нәтижесінде олардың ішінде екі пациентте эуплоидты эмбрион болмағандықтан бағдарламадан шығарылды. Пациенттің 11-нде емханалық жүктілік анықталды (79%); барлығы 13 бала дүниеге келді. Бұл кезеңде импланттау және баланың тірі туылу жиілігі 81%.

Қорытынды: Әйелдердің денсаулығын сақтау және сау балаға жүкті болғанға дейінгі уақытты қысқарту мақсатында, транслокациясы бар ерлі-зайыптыларға а-CGH әдісімен АГТ-А бар ҚРТ бағдарламасын жүргізу ұсынылады.

Негізгі сөздер: робертсонды транслокация, хромосома аралық әсер, салыстырмалы геномдық будандастыру (а-CGH).

EMBRYOS OF ROBERTSONIAN TRANSLOCATION CARRIERS: PATTERNS OF INHERITANCE AND INTERCHROMOSOMAL EFFECT

K.A. Gusseyanova¹

¹Institute of Reproductive Medicine LLP, Almaty, The Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance: Carriers of Robertsonian chromosome translocations are at risk of spontaneous miscarriages and the birth of children with chromosomal pathologies due to an unbalanced set of chromosomes in their gametes. Comparative genomic hybridization (a-CGH) allows complex screening for all chromosomes, which is very important, given the frequency of detection of pathologies in embryos that are not associated with structural chromosome rearrangements of the parents (the so-called interchromosomal effect).

The study aimed to determine the patterns of inheritance and the interchromosomal effect in embryos of the Robertsonian translocation carriers.

Materials and methods: 20 married couples were examined. In 20 cycles, 82 blastocysts were biopsied, 54 blastocysts were examined. Chromosome screening was performed by a-CGH method using the Agilent G5761A (Agilent) micromatrix scanning system.

Results: Based on the a-CGH analysis, 59% of the blastocysts showed an abnormal result, of which only 31% carried an unbalanced rearrangement associated with a parental translocation. As a result of preimplantation testing, out of 20 couples studied, two patients were withdrawn from the program due to the lack of euploid embryos. Clinical pregnancy was registered in 11 patients (79%); 13 children were born. The rate of implantation and live birth in these cycles was 81%.

Conclusion: Couples with translocations are offered an ART program with PGT-A using the a-CGH method to preserve the woman's health and reduce the time to pregnancy with a healthy child.

Keywords: Robertsonian translocation, interchromosomal effect, comparative genomic hybridization (a-CGH).

Данные автора:

Гусейнова Камиля Алиевна (автор для корреспонденции) –
врач-лаборант ТОО «Институт репродуктивной медицины», e-mail: guseinova.k@irm.kz, ORCID: 0000-0002-0337-2008
Адрес для корреспонденции: Гусейнова К.А. ТОО «Институт репродуктивной медицины», ул. Толе би 99, Алматы
050012, Республика Казахстан

Вклады авторов:

вклад в концепцию – К.А. Гусейнова
научный дизайн – К.А. Гусейнова
исполнение заявленного научного исследования – К.А. Гусейнова
интерпретация заявленного научного исследования – К.А. Гусейнова
создание научной статьи – К.А. Гусейнова

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК: 618.11-006.2

DOI: 10.37800/RM.4.2021.56-58

ОМЕНТОВАРИОПЕКСИЯ В УЛУЧШЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ

З.Е. Барманашева¹, Д.В. Джакупов¹

ТОО «Институт репродуктивной медицины», Алматы, Республика Казахстан

Аннотация

Актуальность: Сохранение фертильности остается основной задачей репродуктивной хирургии. Эндометриоз, в том числе эндометриозидные кисты яичников, является одной из наиболее распространенных (25-40%) в гинекологической практике патологий, ассоциированной с женским бесплодием. «Золотым стандартом» лечения кист яичников признана лапароскопия. Однако хирургическое удаление кист само по себе является травмирующим, и может уменьшить овариальный резерв.

Цель исследования - улучшение результатов лечения бесплодия у женщин со сниженным овариальным резервом.

Методы: В Институте репродуктивной медицины (г. Алматы) разработан и внедрен метод оментовариопексии при лапароскопической цистэктомии. Создание дополнительных и нервных коллатералей с целью лечения и профилактики уже существующих нейродистрофических изменений яичников легло в основу данного исследования.

Результаты: Из 10 женщин, планирующих беременность, две женщины смогли реализовать свой репродуктивный потенциал через 6-12 месяцев после проведенного хирургического лечения.

Заключение: Дальнейшее клиническое исследование оментовариопексии может стать ключом к решению проблемы рецидивирующих форм эндометриоза яичников и сниженного овариального резерва у женщин с бесплодием.

Ключевые слова: бесплодие, оментовариопексия, эндометриоз

Введение: Сохранение фертильности остается основной задачей репродуктивной хирургии. Одной из наиболее распространенных (25-40%) в гинекологической практике патологий, ассоциированной с женским бесплодием, является эндометриоз. Это хроническое доброкачественное эстроген-зависимое заболевание наблюдается у 5-10% женщин репродуктивного возраста и определяется как наличие активной ткани эндометрия вне полости матки. У 44% женщин, страдающих эндометриозом, выявляются эндометриозидные кисты яичников. Образование эндометриозидных кист приводит к снижению овариального резерва, особенно серьезным это состояние считается у пациенток с рецидивирующей формой заболевания. Уменьшение овариального резерва приводит к снижению фертильности у таких пациенток и наступлению преждевременной менопаузы. «Золотым стандартом» лечения кист яичников признана лапароскопия. Однако хирургическое удаление кист само по себе является травмирующим, и может уменьшить овариальный резерв.

В настоящее время описано достаточно методов выполнения безопасного и эффективного хирургического лечения эндометриозидных кист: трансвагинальная пункция под ультразвуковым контролем, дренирование кисты яичника с биполярной или лазерной абляцией внутренней стенки капсулы кисты, удаление эндометриомы (цистэктомия). При эндометриомах больших размеров (>5 см) уровень АМГ снижается значительно после цистэктомии.

Сегодня не утихают споры вокруг методов лечения кист яичников, особенно применительно к женщинам, планирующим беременность. Вышеизложенное подтверждает необходимость проведения исследований, направленных на совершенствование тактики ведения женщин с эндометриозидными кистами и сниженным овариальным резервом.

Цель исследования - улучшение результатов лечения бесплодия у женщин со сниженным овариальным резервом.

Материалы и методы: В Институте репродуктивной медицины (г. Алматы) разработан и внедрен метод оментовариопексии при лапароскопической цистэктомии. Прооперировано 10 пациенток с бесплодием, которым была показана лапароскопическая операция в связи с большим размером образований яичников (более 4см) и выраженными клиническими проявлениями эндометриоза. У каждой пациентки в анамнезе отмечено не менее одного оперативного вмешательства по поводу эндометриозидных кист, сниженный овариальный резерв (исходный уровень АМГ до операции < 0,8), длительность бесплодия более 5 лет. Методика операции заключалась в следующем: после удаления капсулы кисты, к центру раневой поверхности яичника подтягивается и подшивается участок большого сальника, остальная ткань яичника ушивается вокруг него. Создание дополнительных и нервных коллатералей с целью лечения и профилактики уже существующих нейродистрофических изменений яичников легло в основу данного исследования.

Результаты: В настоящее время из 10 женщин, планирующих беременность, две женщины смогли реализовать свой репродуктивный потенциал через 6-12 месяцев после проведенного хирургического лечения. Одна пациентка самостоятельно, другая – при помощи программы экстракорпорального оплодотворения. Еще одна пациентка на данный момент беременна, беременность при этом наступила самостоятельно после 8 месяцев после операции. У одной пациентки самостоятельно наступившая беременность замерла на раннем сроке. При этом уровень АМГ у этих пациенток после хирургического вмешательства остался неизменным или достоверно снизился, что говорит не об увеличении овариального резерва, но об улучшении нейротрофической регуляции яичников.

Обсуждение: Для улучшения функциональных возможностей патологически измененных яичников предпринималось множество методов. Начатое исследование уже показало неограниченные возможности в использовании сальника, как дополнительного источника сосудистых и нервных коллатералей при проведении оперативных вмешательств на яичниках.

Заключение: Дальнейшее клиническое исследование оментовариопексии может стать ключом к решению проблемы рецидивирующих форм эндометриоза яичников и сниженного овариального резерва у женщин с бесплодием.

БЕДЕУЛІКТІ ЕМДЕУ НӘТИЖЕЛЕРІН ЖАҚСARTУДАҒЫ ОМЕНТООВАРИОПЕКСИЯ

З.Е. Барманашева¹, Д.В. Джакупов¹

«Репродуктивті медицина институты» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы

Аннотация

Өзектілік: Ұрықтылықты сақтау репродуктивті хирургияның басты міндеті болып қала береді. Эндометриоз, соның ішінде анабездің эндометриодты жылауығы әйелдер бедеулігімен байланысты гинекология тәжірибесінде кеңінен таралған (25-40%) патологиялардың бірі болып табылады. Анабез жылауығын емдеудің «алтын стандарты» - лапароскопия. Алайда, жылауықты хирургиялық жолмен алып тастаса ауыртады әрі аналық без резерві азайтуы мүмкін.

Зерттеу мақсаты - аналық без резерві аз әйелдердің бедеулігін емдеу нәтижелерін жақсарту.

Әдістер: Репродуктивті медицина институтында (Алматы қ.) лапароскопиялық цистэктомия кезінде оментоовариопексия әдісі әзірленіп, ендірілді. Бұл зерттеудің негізі – анабездің пайда болған нейродистрофиялық өзгерістерін емдеу мен алдын алу мақсатында қосымша және жүйке коллатеральді жасау.

Нәтижелер: Жүктілікті жоспарлайтын 10 әйелдің ішінен екі әйел жасалған хирургиялық жолмен емдеуден кейін 6-12 айдан соң өз репродуктивті әлеуетін пайдаға асыра алды.

Қорытынды: Оментоовариопексияны одан әрі клиникалық зерттеу бедеулігі бар әйелдерде аналық без эндометриозының қайталанатын нысандары мен аналық бездің резервінің төмендеуі мәселесін шешудің кілті болуы мүмкін.

Негізгі сөздер: бедеулік, оментоовариопексия, эндометриоз

OMENTOOVARIOPEXY IN IMPROVING INFERTILITY TREATMENT OUTCOMES

Z. Barmanasheva¹, D. Dzhakupov¹

«Institute of Reproductive Medicine» LLP, Almaty, The Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance: Fertility preservation remains the main task of reproductive surgery. Endometriosis, including endometrioid ovarian cysts, is one of the most common pathologies (25-40%) in gynecological practice associated with female infertility. Laparoscopy is the «gold standard» in treating ovarian cysts. However, surgical cystectomy is traumatic and may reduce ovarian reserve.

The study aimed to improve the results of infertility treatment in women with reduced ovarian reserve.

Methods: The Institute of Reproductive Medicine (Almaty, Kazakhstan) has developed and implemented the method of omentoovariopexy for laparoscopic cystectomy. This study focused on the creation of additional and nerve collaterals for treating and maintaining the existing neurodystrophic changes in the ovaries.

Results: Two out of 10 women planning pregnancy have realized their reproductive potential 6-12 months after surgery.

Conclusion: Further clinical study of omentoovariopexy may help to address the recurring forms of ovarian endometriosis and reduced ovarian reserve in women with infertility.

Keywords: infertility, omentoovariopexy, endometriosis

Данные авторов:

Барманашева Зауреш Ертисовна (автор для корреспонденции) – врач, хирург-гинеколог
ТОО «Институт репродуктивной медицины», <https://orcid.org/0000-0002-4827-0005>, e-mail: zaurew9@gmail.com
Джакупов Данияр Валиханович – к.м.н., главный врач ТОО «Институт репродуктивной медицины»,
<https://orcid.org/0000-0001-8116-4127>, e-mail: info@irm.kz

Адрес для корреспонденции: Барманашева З.Е., ТОО «Институт репродуктивной медицины»,
ул. Толе би 99, Алматы 050012, Республика Казахстан

Вклады авторов:

вклад в концепцию – Барманашева З.Е., Джакупов Д.В.
научный дизайн – Барманашева З.Е., Джакупов Д.В.
исполнение заявленного научного исследования – Барманашева З.Е.
интерпретация заявленного научного исследования – Джакупов Д.В.
создание научной статьи – Барманашева З.Е.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК: 618.333

DOI: 10.37800/RM.4.2021.59-65

НАСТУПЛЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЭКО У СУПРУГИ ПАЦИЕНТА С НЕМОЗАИЧНОЙ ФОРМОЙ СИНДРОМА КЛАЙНФЕЛЬТЕРА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.Р. Онлас¹, Р.В. Безруков¹, Г.М. Карибаева¹, Н.М. Джусубалиев¹, К.А. Гусейнова¹, М.С. Шишиморова¹¹Институт Репродуктивной Медицины, Алматы, Республика Казахстан

Аннотация

Актуальность: Синдром Клайнфельтера – врожденное генетическое заболевание лиц мужского пола, обусловленное наличием в мужском кариотипе дополнительной одной или более X-хромосомы и отсутствием сперматозоидов в эякуляте (азооспермия). С появлением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и внедрением в урологии микрохирургических операций, таких как микродиссекция семенников и извлечение сперматозоидов (microdissection testicular sperm extraction, micro-TESE), достижение беременности и рождение ребенка стало доступно для данной категории пациентов. По данным литературы, процент рождения здоровых детей у таких пациентов составляет 28% по миру, а общее их число уже более 300. В Казахстане подобные случаи ранее не были описаны в литературе.

Цель исследования - представить клинический случай наступления беременности после ЭКО у супруги пациента с мозаичной формой синдрома Клайнфельтера.

Методы: В статье описан клинический случай достижения беременности методом экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида ЭКО/ИКСИ с проведением преимплантационного генетического тестирования анеуплоидии (ПГТ-А) методом сравнительной геномной гибридизации (array-CGH) у супруги пациента с мозаичной формой синдрома Клайнфельтера.

Результаты: На момент подачи статьи у супруги пациента с мозаичной формой синдрома Клайнфельтера беременность маточная, одноплодная, прогрессирует и составляет 30-31 акушерских недель.

Заключение: Становление и развитие ВРТ, внедрение micro-TESE в урологии даёт возможность пациентам с генетическим заболеванием синдром Клайнфельтера стать биологическими отцами. Комплексный подход, включающий в себя современную микрохирургию, усовершенствованную технологию ВРТ и преимплантационное генетическое тестирование, наряду с благоприятным репродуктивным возрастом пациентов привели к успешному наступлению беременности в программе ЭКО у пары с таким тяжелым мужским фактором бесплодия, как синдром Клайнфельтера. Для дальнейшего изучения данной темы необходимо продолжить наблюдение за развитием беременности и последующим рождением ребенка у супруги пациента с мозаичной формой синдрома Клайнфельтера.

Ключевые слова: мозаичная форма синдрома Клайнфельтера (СК), беременность, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ), азооспермия, гипергонадотропный гипогонадизм.

Введение: Синдром Клайнфельтера (СК) – врожденное генетическое заболевание лиц мужского пола, обусловленное наличием в мужском кариотипе дополнительной одной или более X-хромосомы [1]. В 90% случаев число хромосом составляет 47 ХХУ, в остальных случаях мозаицизм встречается в различных соотношениях 46 ХУ/47 ХХУ. Нарушение числа хромосом обусловлено их нерасхождением либо при делении мейоза на ранней стадии развития зародышевой клетки, либо при митотическом делении клеток на начальном этапе развития эмбриона [2].

Предполагаемая частота СК составляет примерно 1 на 660 мальчиков, рожденных живыми, что составляет 0,1-0,2% всех представителей мужской популяции [3]. Данный вид патологии оказывается наиболее частой формой мужского гипогонадизма, и в 11% случаев наблюдается у пациентов с необструктивной формой азооспермии [4, 5].

С 2014 по 2021 гг. в Институте Репродуктивной Медицины, Алматы, Республика Казахстан (ИРМ) было проведено 8364 процедур цитогенетического кариотипирования лиц мужского пола, из них у 118 человек был обнаружен СК, что составило 1,4%. При этом мозаичные формы СК были выявлены в 92,4% случаев, что полностью сопоставимо с данными литературы [6].

Становление и развитие вспомогательных репродуктивных технологий, а также внедрение микрохирургических технологий, таких как микродиссекция семенников и извлечение сперматозоидов (microdissection testicular sperm extraction, micro-TESE), в урологии дало возможность пациентам с СК стать биологическими отцами.

Так, по мнению Ozer и др., сперматозоиды могут быть выявлены в 16-69% случаев у пациентов с мозаичной формой СК, а вероятность рождения здорового ребенка достигает по миру 28% [7].

С 2015 года в ИРМ была выполнена 501 операция micro-TESE, в том числе в 16 (3,2%) случаях – у пациентов с мозаичной формой СК. В результате проведенного хирургического вмешательства сперматозоиды были обнаружены у 6 (37,5%) м, что коррелирует с данными литературы (рисунок 1).

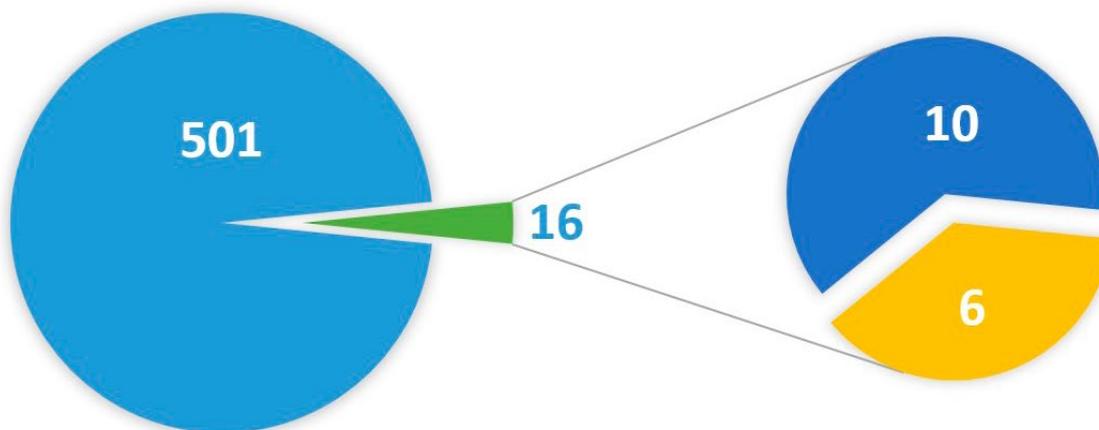


Рисунок 1 – Данные ИРМ по проведению операций micro-TESE: всего проведена 501 операция, из них 16 – при наличии СК; сперматозоиды найдены в 6 случаях

Первые сообщения о рождении здоровых детей появились в 1998 году [8]. По данным Согона и др., насчитывалось уже более 200 здоровых детей, рожденных благодаря micro-TESE [9]. На сегодняшний день по данным литературы зафиксировано более 300 здоровых младенцев от отцов с СК [10].

Цель исследования - представить клинический случай наступления беременности у супруги пациента с мозаичной формой СК.

Материалы и Методы: В статье описан клинический случай достижения беременности методом экстракорпорального оплодотворения, интрацитоплазматической инъекции сперматозоида ЭКО/ИКСИ с проведением преимплантационного генетического тестирования анеуплоидии (ПГТ-А) методом сравнительной геномной гибридизации (array-CGH) у супруги пациента с мозаичной формой СК.

Пациент Ж. 23 лет и его супруга пациентка А. 22 лет обратились в Институт Репродуктивной Медицины в январе 2021 г. с жалобами на отсутствие беременности при регулярной половой жизни без использования контрацептивных средств в течение 1 года.

Из анамнеза пациента Ж.: особенностей полового развития в сравнении со сверстниками отмечено не было. Впервые обратился к урологу по месту жительства в возрасте 16 лет по поводу болей с левой стороны мошонки. Выполнено оперативное лечение варикоцеле слева по Иванисевичу. Анализ спермограммы и цитогенетическое кариотипирование не проводились. В возрасте 19 лет впервые обратился в ИРМ с жалобами на рецидив болей с левой стороны мошонки.

При первичном осмотре: Рост 180 см, вес – 92 кг, индекс массы тела – 28,4. Телосложение – евнуховидное. Оволосение на лице, груди, животе – скудное. Лобковое оволосение по женскому типу, скудное. Половой член и яички несколько уменьшены в размере. Придатки яичек не изменены, безболезненные при пальпации. Семявыносящие протоки пальпируются на всем протяжении. Вены гроздевидного сплетения расширены слева до нижнего полюса яичка, рефлюкс положительный. Наружное отвер-

стие уретры не гиперемировано, выделений нет.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов мошонки выявлено: гипоплазия яичек (объем правого яичка – 1,9 см³, левого яичка – 2,3 см³), вены гроздевидного сплетения расширены до 0,3 см, при доплер-сканировании – рефлюкс положительный. По результатам двукратного анализа эякулята выставлен диагноз «азооспермия».

Данные гормонального исследования: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) – 39 МЕ/л (норма 1-10 МЕ/л), лютеинизирующий гормон (ЛГ) – 14 МЕ/л (норма 1-13 МЕ/л), тестостерон 2,0 нМ/л (норма 12-30 нМ/л).

С учетом данных осмотра и полученных результатов анализа крови (повышение уровня ФСГ и ЛГ) были основания предполагать наличие СК, в связи с чем пациенту было рекомендовано проведение цитогенетического исследования кариотипа.

По результатам кариотипирования выявлена мозаичная форма СК (47 ХХУ). На основании клинической картины и данных обследования (кариотипирование, гормональное и ультразвуковое обследование) был выставлен диагноз «Гипергонадотропный гипогонадизм. Азооспермия. Синдром Клайнфельтера (47 ХХУ). Варикоцеле слева, рецидив».

Учитывая болевой синдром, отсутствие супружеских отношений, репродуктивных планов выполнена микрохирургическое устранение варикоцеле слева по Мармару (от предложенной одномоментной биопсии яичка пациент воздержался).

После вступления в брак пациенту в октябре 2020 г. проведена микрохирургическая биопсия левого яичка micro-TESE с диагностической целью, в результате которой обнаружены единичные малоподвижные сперматозоиды. Выполнена криоконсервация материала, рекомендовано проведение программы ЭКО/ИКСИ с ПГТ-А.

Из анамнеза пациентки А.: отмечается снижение овариального резерва. Антимюллеров гормон – 1,06 нг/мл при норме от 2,0-6,0 нг/мл. Число антральных фолликулов при УЗИ на первичном приеме – 7-8 в обоих яичниках. На основании данных осмотра, УЗИ органов малого таза и результатов анализов выставлен диагноз: беспло-

дие первичное, мужской фактор. Снижение овариального резерва.

В феврале 2021г в клинике ИРМ проведено лечение методом ЭКО/ИКСИ. В результате трансвагинальной пункции яичников после стимуляции суперовуляции в длинном протоколе с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона у пациентки А. получено четыре ооцит-кумуляных комплекса без каких-либо особенностей.

Для оценки зрелости и качества ооцитов перед проведением оплодотворения, проведена денудация клеток кумулюса и лучистого венца с использованием раствора гиалуронидазы. В результате обработки получены три зрелых ооцита (стадия метафазы II, МII) и один ооцит в стадии герминального везикула.

Для оплодотворения методом ИКСИ была выполнена разморозка биопсийного материала от 2020г, однако, наличие неподвижных единичных сперматозоидов повлекло повторную микрохирургическую биопсию правого яичка, в результате которой обнаружены единичные

малоподвижные сперматозоиды.

Качество оплодотворения оценивалось по количеству образовавшихся пронуклеусов и полярных тел в ооцитах через 16 часов после оплодотворения. У всех трех ооцитов визуализировалось нормальное оплодотворение (два пронуклеуса и два полярных тела). Культивирование эмбрионов *in vitro* проводили согласно стандарту операционных процедур лаборатории (СОП) в одноступенчатой культуральной среде (Irvine Scientific, США) в течение 6-ти суток.

Оценка эмбрионов проводилась на 5-й и 6-й дни культивирования. На 5 сутки были получены две бластоцисты – BL2BC, BL1 (по системе классификации Гарднера). В дальнейшем было принято решение о продлении культивирования эмбрионов до 6-ти суток. В результате было получено 2 экспандированные бластоцисты, подходящие для проведения биопсии (рисунок 2А, Б) – 5BC(A), 4BB(Б), третий эмбрион остановился в развитии на стадии дробления.

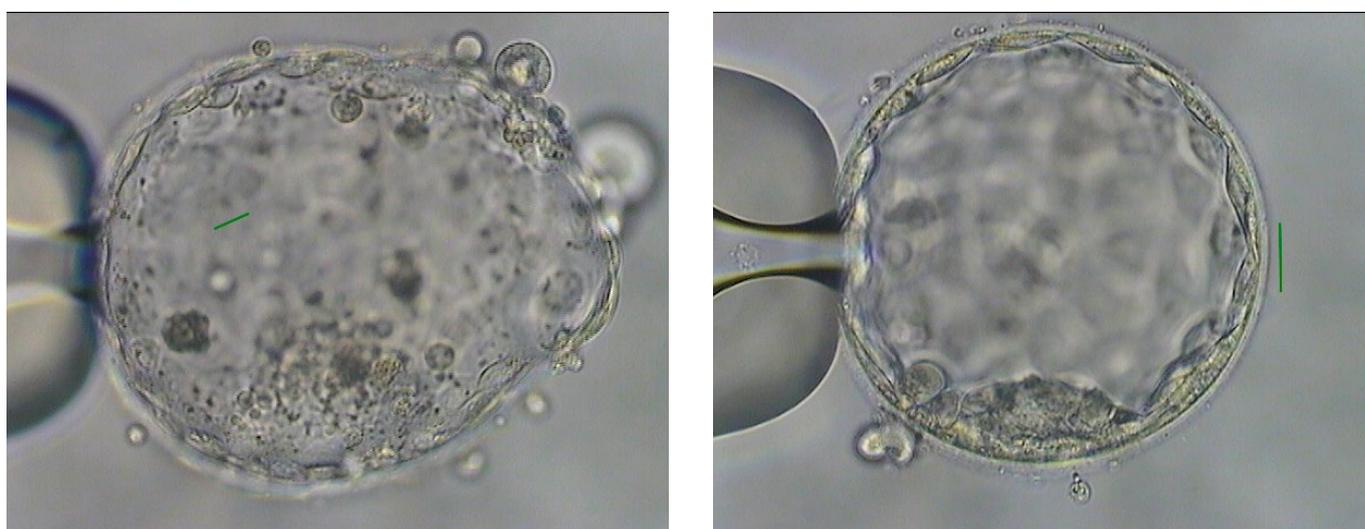


Рисунок 2 – Экспандированные бластоцисты 6-го дня на момент проведения биопсии ТЭ: А – 5BC; Б – 4BB (классификация по Гарднеру) (фото лаборатории ВРТ, ИРМ)

После проведения биопсии ТЭ две бластоцисты были заморожены с использованием метода витрификации (Kitazato Corporation, Япония) [11].

Преимплантационное генетическое исследование проводилось методом агау-СГН на платформе Agilent с использованием программного обеспечения. По результатам исследования оба эмбриона были признаны эуплоидными и рекомендованными к переносу.

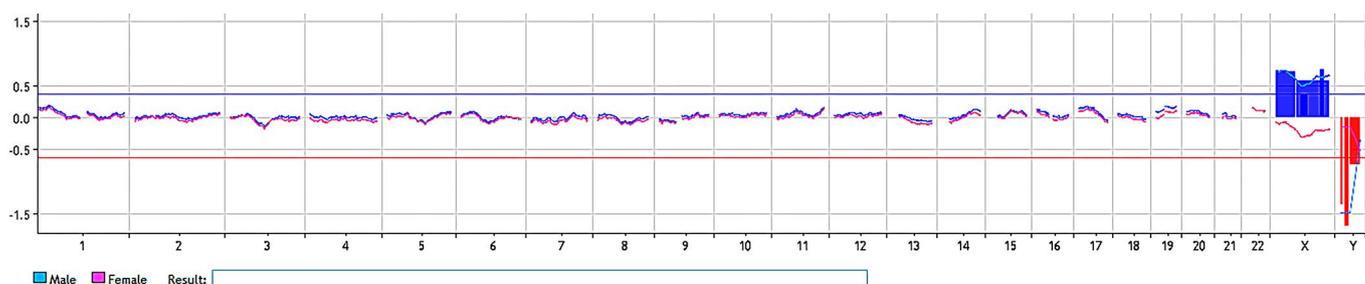


Рисунок 3 – Результат генетического тестирования агау-СГН эмбриона Б, рекомендованного к переносу

Эуплоидный эмбрион (рисунок 3) был разморожен в соответствии с СОП лаборатории (Kitazato, Япония) и спустя 2 часа успешно перенесен в полость матки катетером (Labotect, Германия) в соответствующий день менструального цикла.

На 14 день после эмбриотрансфера в крови пациентки выявлено содержание β -чХГ в концентрации 2849 МЕ/л, а на 29 день после переноса в полости матки методом УЗИ органов малого таза визуализировано 1 плодное яйцо, соответствующее 5-6 акушерским неделям беременности.

Результаты:

На дату публикации статьи беременность маточная, одноплодная, прогрессирует и составляет 30-31 акушерская неделя.

Таблица 1 - Временная шкала клинического случая

Дата	Событие
01.2021г	Супружеская пара обратились в клинику ИРМ
02.03.2021г	Трансвагинальная пункция, микрохирургическая биопсия яичек (micro-TESE)
08.03.2021г	Биопсия клеток трофобласта для проведения преимплантационного генетического исследования методом агау-СГН
31.05.2021г	Эмбриотрансфер
14.06.2021г	Анализ крови ХГЧ
29.06.2021г	УЗИ ОМТ, срок маточной беременности 5-6 недель
23.12.2021г	Срок беременности 31-32 недели

Обсуждение:

В статье представлен, вероятно, первый клинический случай наступления беременности после программы ИКСИ с немозаичной формой СК в Казахстане, у пациентов, проходивших лечение в ИРМ. Согласно результатам проведенного исследования, 92,4% диагностированных пациентов с СК имеют немозаичную форму СК, что сопоставимо с данными научной литературы.

В результате проведенного хирургического вмешательства micro-TESE был достигнут высокий показатель частоты обнаружения сперматозоидов у пациентов с СК – 37,5%, что коррелирует с данными альтернативных исследований [12].

Заключение:

Развитие в урологии таких микрохирургических технологий, как micro-TESE, а также совершенствование преимплантационного генетического тестирования при проведении программ ВРТ дают возможность пациентам с СК стать биологическими отцами генетически здоровых детей.

Комплексный подход, включающий в себя современную микрохирургию, усовершенствованную технологию ВРТ и преимплантационное генетическое тестирование, наряду с благоприятным репродуктивным возрастом пациентов привели к успешному наступлению беременности в программе ЭКО у пары с таким тяжелым мужским фактором бесплодия, как синдром Клайнфельтера. Для дальнейшего изучения данной темы необходимо продолжить наблюдение за развитием беременности и последующим рождением ребенка у супруги пациента с немозаичной формой синдрома Клайнфельтера.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Беспалюк Д.А., Чугунов И.С. Синдром Клайнфельтера у детей и подростков // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Том 64. – №5. – С. 321-328 [Bespalyuk D.A., Chugunov I.S. Sindrom Klajnfel'tera u detej i podrostkov // Problemy e'ndokrinologii. – 2018. – Tom 64. – №5. – S. 321-328 (in Russian)]. <https://doi.org/10.14341/probl9840>;
2. Аль-Шукри С.Х., Гзгзян А.М., Боровец С.Ю., Белоусов В.Я., Торопов В.А. Прогностическая значимость микродефекций локусов AZF и синдрома Клайнфельтера у мужчин с азооспермией в отношении результативности биопсии яичка и исходов вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) // Нефрология. – 2016. – Том 20. – №4. – С. 40-46 [Al'-Shukri S.X., Gzgzyan A.M., Borovec S.Yu., Belousov V.Ya., Toropov V.A. Prognosticheskaya znachimost' mikrodefecij lokusov AZF i sindroma Klajnfel'tera u muzhchin s azoospermiej v otnoshenii rezul'tativnosti biopsii yaichka i isxodov vspomogatel'nyx reproduktivnyx texnologij (obzor literatury) // Nefrologiya. – 2016. – Tom 20. – №4. – S. 40-46 (in Russian)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_26901839_27428109.pdf;
3. Groth K.A., Skakkebaek A., Høst C., Gravholt C.H., Bojesen A. Clinical review: Klinefelter syndrome — a clinical update // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98(1). – P. 20-30. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2382>;
4. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы / под ред. Э. Нишлага, Г. Бере. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 554 с. [Andrologiya. Muzhskoe zdorov'e i disfunkciya reproduktivnoj sistemy / pod red. E'. Nishlaga, G. Bere. – M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2005. – 554 s. (in Russian)]. ISBN: 5-89481-236-4. <https://medbook.ru/books/364>;

5. Ширшов В.Н. Современное состояние проблемы мужского бесплодия: обзор клинических рекомендаций европейской ассоциации урологов // Клиническая практика. – 2016. – Т. 7. – №1. – С. 39-50. [Shirshov V.N. Sovremennoe sostoyanie problemyi muzhskogo besplodiya: obzor klinicheskikh rekomendatsiy evropeyskoy assotsiatsii urologov // Klinicheskaya praktika. – 2016. – Т. 7. – №1. – С. 39-50 (in Russian)]. https://www.researchgate.net/publication/323942073_CURRENT_STATE_OF_THE_MALE_INFERTILITY_PROBLEM[THE REVIEW_OF_EUROPEAN_ASSOCIATION_OF_UROLOGY_CLINICAL_GUIDELINES](https://doi.org/10.1111/and.12983);
6. Aksglaede L., Link K., Giwercman A., Jørgensen N., Skakkebaek N.E., Juul A. 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. – 2013. – Vol. 163C(1). – P. 55-63. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31349>;
7. Ozer C., Caglar Aytac P., Goren M.R., Toksoz S., Gul U., Turunc T. Sperm retrieval by microdissection testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection outcomes in nonobstructive azoospermic patients with Klinefelter syndrome // Andrologia. – 2018. 10.1111/and.12983. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/and.12983>;
8. Palermo G.D., Schlegel P.N., Scott Sills E., Veeck L.L., Zaninovic N., Menendez S., Rosenwaks Z. Births after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from men with nonmosaic Klinefelter's syndrome // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338. – P. 588-590. <https://doi.org/10.1056/NEJM199802263380905>;
9. Corona G., Pizzocaro A., Lanfranco F., Garolla A., Pelliccione F., Vignozzi L., Ferlin A., Foresta C., Jannini E.A., Maggi M., Lenzi A., Pasquali D., Francavilla S., Klinefelter ItaliaN Group (KING). Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. Update. – 2017. – Vol. 23(3). – P. 265-275. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx008>;
10. Chen X., Ma Y., Zou S., Wang S., Qiu J., Xiao Q., Zhou L., Ping P. Comparison and outcomes of nonobstructive azoospermia patients with different etiology undergoing MicroTESE and ICSI treatments // Transl. Androl. Urol. – 2019. – Vol. 8(4). – P. 366-373. <https://dx.doi.org/10.21037/tau.2019.04.08>;
11. Cryopreservation of oocytes // In: Fertility Cryopreservation / eds. R. Chian, P. Quinn. – Cambridge: Cambridge University Press, 2010. – Pp. 114-188. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511730207.015>;
12. Воронцова М.В., Калинченко Н.Ю. Синдром Клайнфельтера: обзор литературы по использованию современных методов вспомогательных репродуктивных технологий // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66(6). – С. 31-38 [Vorontsova M.V., Kalinchenko N.Yu. Sindrom Klaynfeltera: obzor literaturyi po ispolzovaniyu sovremennyih metodov vspomogatelnyih reproduktivnyih tehnologiy // Problemyi endokrinologii. – 2020. – Т. 66(6). – С. 31-38. (in Russian)]. <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/12666/9871>.

КЛАЙНФЕЛЬТЕР СИНДРОМЫНЫҢ МОЗАИКАЛЫҚ ЕМЕС ТҮРІ БАР ПАЦИЕНТТІҢ ӘЙЕЛІНДЕГІ ЭКО-ДАН КЕЙІНГІ ЖҮКТІЛІК: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

А.Р. Онлас¹, Р.В. Безруков¹, Г.М. Карибаева¹, Н.М. Джусубалиев¹, К.А. Гусейнова¹, М.С. Шишиморова¹

¹Репродуктивтік Медицина Институты, Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы

Аннотация

Өзектілігі: Клайнфельтер синдромы – еркектердің кариотипінде қосымша бір немесе бірнеше Х-хромосомалардың болуына және эякулятта сперматозоидтардың болмауына (азооспермия) байланысты ер адамдарда туа біткен генетикалық ауру. Қосалқы репродуктивтік технологиялар (ҚРТ) бағдарламалары пайда болғаннан және урологияда аталық безді микродиссекциялау және сперматозоидтарды алу (microdissection testicular sperm extraction, micro-TESE) микрохирургиялық операцияларды енгізгеннен кейін жүктілік пен босануға қол жеткізу осы санаттағы пациенттер үшін қолжетімді болды. Әдебиеттер бойынша мұндай пациенттерде дүниеге келген дені сау балалардың пайызы дүние жүзінде 28% құрайды, ал олардың жалпы саны қазірдің өзінде 300-ден асады. Қазақстанда мұндай жағдайлар бұрын әдебиеттерде сипатталмаған.

Мақсаты: Клайнфельтер синдромының мозаикалық емес түрі бар пациенттің әйелінде ЭКО-дан кейінгі жүктіліктің клиникалық жағдайын ұсыну.

Әдістер: Мақалада Клайнфельтер синдромының мозаикалық емес түрі бар пациенттің әйелінде салыстырмалы геномдық гибридизация (array-CGH) әдісімен анеуплоидияға преимплантациялық генетикалық тестілеу (ПГТ-А) жүргізумен экстракорпоралды ұрықтандыру, интрацитоплазмалық шәует инъекциясы ЭКҰ/ИКСИ арқылы жүктілікке қол жеткізудің клиникалық жағдайы сипатталды, әдебиеттерде сипатталған, бұл Қазақстанда бірінші жағдай болуы мүмкін.

Нәтижелер: Мақала жарияланған күні, Клайнфельтер синдромының мозаикалық емес түрі бар пациенттің әйелінде жатыр жүктілігі бар, бір ұрықты, дамыған және 30-31 ақушерлік аптаны құрайды.

Қорытынды: ҚРТ қалыптастыру және дамыту, урологияға micro-TESE енгізу Клайнфельтер генетикалық ауру синдромы бар пациенттерге биологиялық әке болуға мүмкіндік берді. Заманауи микрохирургияны, озық ART және имплантация алдындағы генетикалық тестілеуді, сондай-ақ серіктестердің қолайлы репродуктивті жасын қамтитын интеграцияланған тәсіл Клайнфельтер синдромы сияқты ауыр ер бедеулі бар жұпта ЭКҰ бағдарламасында сәтті жүктілікке әкелді. Осы тақырыпты одан әрі зерттеу үшін Клайнфельтер синдромының мозаикалық емес түрі бар науқастың әйелінде жүктілік пен босанудың дамуын бақылауды жалғастыру қажет.

Түйінді сөздер: мозаикалық емес Клайнфельтер синдромы, жүктілік, экстракорпоралды ұрықтандыру (ЭКҰ), интрацитоплазмалық шәует инъекциясы (ИКСИ), азооспермия, гипергонадотроптық гипогонадизм.

ONGOING PREGNANCY RESULTED FROM A PATIENT WITH NONMOSAIC KLINEFELTER SYNDROME AFTER IVF PROGRAM: A CLINICAL CASE

A.R. Onlas¹, R.V. Bezrukov¹, G.M. Karibaeva¹, N.M. Dzhusubaliev¹, K.A. Guseinova¹, M.S. Shishimorova¹

¹Institute of Reproductive Medicine, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance: Klinefelter syndrome is a congenital genetic disease in males due to an additional one or more X chromosomes in the karyotype and is characterized by the absence of sperm in the ejaculate (azoospermia). With the advent of assisted reproductive technologies and the introduction of microsurgical operations such as microdissection testicular sperm extraction (micro-TESE), pregnancy has become more accessible for this category of patients. According to the literature data, the percentage of healthy children born from patients with the Klinefelter syndrome reaches 28% worldwide, and the total number of live birth cases has exceeded 300. In Kazakhstan, such cases have not been previously reported in scientific literature.

The purpose was to present a clinical case of pregnancy resulting from a patient with the nonmosaic Klinefelter syndrome after the IVF program.

Methods: The article describes a clinical case of a successful conception from a man with nonmosaic Klinefelter syndrome after in-vitro fertilization by intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) method with subsequent preimplantation genetic testing of embryo aneuploidy (PGT-A) through comparative genomic hybridization (array-CGH).

Results: By the date of publication of the manuscript, the wife of a patient with nonmosaic Klinefelter syndrome has a developing uterine singleton pregnancy for 30-31 obstetric weeks.

Conclusion: The development of assisted reproductive technologies, the introduction of micro-TESE in urology made it possible for a patient with a genetic disease such as Klinefelter syndrome to become a biological father. A complex approach, including modern microsurgery, improved ART technology, and preimplantation genetic testing, along with a favorable reproductive age of patients, resulted in a successful pregnancy outcome after IVF program in a couple with a severe male factor of infertility such as Klinefelter's syndrome. Further study of this topic requires continued monitoring of pregnancy development and the subsequent child delivery from the patient with a nonmosaic form of Klinefelter's syndrome.

Keywords: nonmosaic Klinefelter syndrome, pregnancy, in vitro fertilization (IVF), intracytoplasmic sperm injection (ICSI), azoospermia, hypergonadotropic hypogonadism.

Данные авторов:

Онлас Анна Руслановна – врач-репродуктолог, Институт репродуктивной медицины, Алматы, Казахстан, <https://orcid.org/0000-0002-5825-6602>

Безруков Роман Владимирович – андролог Институт репродуктивной медицины, Алматы, Казахстан, <https://orcid.org/0000-0002-3168-0788>

Карибаева Гаухар Маликовна – старший эмбриолог лаборатории ВРТ, Институт репродуктивной медицины, Алматы, Казахстан, / <https://orcid.org/0000-0002-8405-3825>

Джусубалиев Нуржан Миллятович - заведующий лабораторией ВРТ, Институт репродуктивной медицины, Алматы, Казахстан, <https://orcid.org/0000-0003-0819-3962>

Гусейнова Кямаля Аликызы - специалист генетической лаборатории, Институт репродуктивной медицины, Алматы, Казахстан, / <https://orcid.org/0000-0002-0337-2008>

Шишиморова Мария Сергеевна – (автор для корреспонденции) кандидат биологических наук, генетик, руководитель по науке Института репродуктивной медицины, Алматы, Казахстан, shishimorova_m@irm.kz / <https://orcid.org/0000-0002-8957-2851>

Адрес для корреспонденции: Институт репродуктивной медицины. ул. Кабанбай батыра 226, Алматы 050008, Казахстан

Вклады авторов:

вклад в концепцию – Онлас А.Р., Шишиморова М.С.

научный дизайн – Шишиморова М.С.

исполнение заявленного научного исследования – Онлас А.Р., Безруков Р.В., Карибаева Г.М., Джусубалиев Н.М.,

Гусейнова К.А.

интерпретация заявленного научного исследования – Шишиморова М.С.

создание научной статьи – Онлас А.Р., Безруков Р.В., Карибаева Г.М., Джусубалиев Н.М.,

Гусейнова К.А., Шишиморова М.С.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

